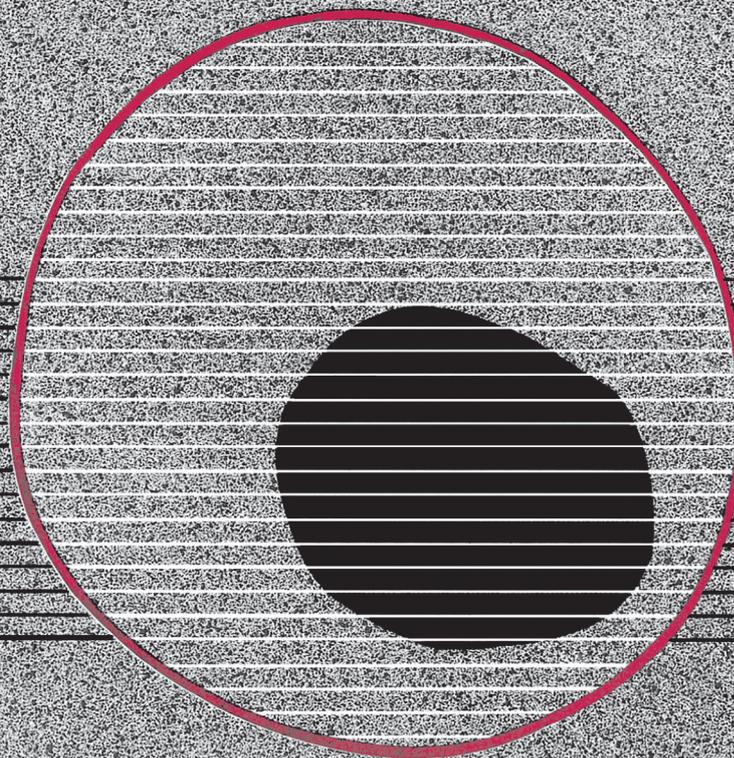


revisiones en

# CANCER

## CÁNCER DE MAMA II

VOL. 16, NÚM. 6, 2002



revisiones en

---

# CANCER

## SUMARIO

**VOL. 16**

**NÚM. 6**

Historia natural y estadiaje del cáncer de mama I. Álvarez, J. M. Piera, A. Paredes, M. Sánchez, A. Lacasta	265
Papel de la cirugía en el tratamiento del cáncer de mama J. M. San Román Terán	273
Papel de la radioterapia en el tratamiento conservador del cáncer de mama M. Murillo González, E. Lanzós González	286
Cáncer de mama localmente avanzado G. Lazo, V. Valero	295
Aspectos psicológicos y psiquiátricos del cáncer de mama M. Die Trill	304

# Historia natural y estadiaje del cáncer de mama

I. ÁLVAREZ, J. M. PIERA, A. PAREDES, M. SÁNCHEZ, A. LACASTA

Sección de Oncología Médica. Hospital Ntra. Sra. de Aránzazu. San Sebastián, Guipuzkoa

El cáncer de mama no es sólo una enfermedad grave, sino que por su alta incidencia constituye uno de los principales problemas de salud pública en las sociedades occidentales desarrolladas.

## EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente entre las mujeres en Europa, Norteamérica, parte de Latinoamérica y Australia. En estas áreas constituye la principal causa de muerte entre las mujeres de 35 a 45 años (1), y supone el 27% de todos los cánceres que afectan a la población femenina. En nuestro país, de acuerdo con los datos publicados por el Ministerio de Sanidad y Consumo, se dan 40 a 50 casos por 100.000 habitantes (2). La tasa de incidencia aumenta rápidamente durante la cuarta década, y alcanza su máximo hacia los 50 años. Tras la menopausia la incidencia sigue aumentando, pero de forma menos dramática (3).

En Norteamérica, en los últimos 50 años, se ha observado un incremento constante en su incidencia de aproximadamente un 1,2% al año, siendo, en la actualidad, el riesgo de tener un cáncer de mama de 1 por cada 8 mujeres, el doble que en 1940. Para este aumento no existe una causa justificable, y todo apunta hacia la existencia de factores ambientales.

A pesar de ese aumento en la incidencia, la mortalidad se ha mantenido relativamente estable, lo cual puede deberse a una comunicación más correcta de los nuevos casos, a la detección precoz, a un aumento de formas más benignas y a los avances en el tratamiento (4). Se estima que el cribaje (*screening*, en la literatura inglesa) por sí mismo no habrá supuesto más del 5% de los nuevos casos (5). Por otra parte, entre los años 1960

y 1985 la mayor parte del incremento correspondió a tumores con receptores estrogénicos positivos, sugiriendo una influencia hormonal, así como que el aumento pudiera ser debido a un mayor número de formas menos agresivas. Otro dato remarcable es que desde 1980 el aumento de incidencia fue a causa del aumento de los tumores menores de 2 cm de diámetro y a los carcinomas *in situ*, manteniéndose estable la incidencia de tumores mayores de 2 cm (6,7).

## FACTORES DE RIESGO

Aunque se sabe poco de las causas reales del cáncer de mama, conocemos algunos factores que se asocian a un aumento, débil o moderado, del riesgo de sufrirlo.

La exposición a radiaciones ionizantes, especialmente durante la pubertad, incrementa el riesgo, como se ha podido ver en los expuestos a la bomba atómica, a fluoroscopias repetidas o irradiaciones del timo en la infancia. Sin embargo, los niveles de exposición importantes son raros (7,8).

Existe una asociación moderada entre la ingesta de alcohol y el riesgo de cáncer de mama, no para las consumidoras ocasionales pero sí para el resto. Su mayor efecto en el riesgo parece ocurrir a una edad inferior a los 30 años (9,10).

El papel de la dieta, especialmente la cantidad de grasa ingerida, ha sido una hipótesis interesante por la posibilidad de actuar sobre ella preventivamente, pero no ha podido ser demostrada (11,12).

Uno de los factores que parece tener más influencia es la exposición a las hormonas femeninas (estrógenos y progesterona) a lo largo de la vida, tanto endógenas como exógenas, y se considera que el riesgo es propor-

\*Trabajo publicado en Rev Cáncer 1994; 8: 109-113

cional al tiempo de exposición. Las mujeres cuya menarquia ocurre antes de los 12 años tienen un riesgo 1,2 veces mayor que aquéllas en las que se produce después de los 14 años (13). A su vez, el riesgo es también mayor cuanto más tardía es la edad de la menopausia, siendo el doble cuando ocurre después de los 55 años que cuando aparece antes de los 45 años (14). Asimismo las mujeres nulíparas o cuyo primer embarazo se produce de forma tardía (después de los 30 años) también presentan una mayor incidencia, con un riesgo 1,9 veces mayor que aquéllas cuyo primer embarazo ocurre antes de los 20 años (15). El uso de anticonceptivos orales parece aumentar el riesgo en 1,5 veces mientras se usan, si bien la influencia desaparece cuando cesa su uso (16). Del mismo modo la terapia sustitutiva estrogénica en la menopausia parece aumentar el riesgo en un 40% mientras se realiza, disminuyendo cuando cesa (17). La combinación con progestágenos, si bien disminuye el riesgo de cáncer de endometrio, no parece disminuir el de cáncer de mama (18).

Una historia familiar de cáncer de mama, especialmente cuando se diagnosticó a una edad joven en un familiar de primer grado (madre, hermana) es un factor importante, con un riesgo 2-3 veces mayor (19). La posibilidad de desarrollar un cáncer se relaciona no sólo con una historia familiar positiva sino también con el número y tipo de familiares afectados y su edad de presentación (20). En este grupo se han estudiado diferentes modelos genéticos, y el que se ajusta mejor a las tasas de afectación es el de un alelo poco frecuente (frecuencia génica = 0,0033) que se hereda de forma dominante con una alta frecuencia de fenocopias o de casos no familiares (21). Así se ha demostrado la existencia de un gen de susceptibilidad localizado en el brazo largo del cromosoma 17, denominado BRCA1, cuya secuencia precisa no se conoce aún, y que parece ser el responsable de la mayoría de cánceres en las familias con cáncer de mama y ovario hereditarios y de un 45% de los casos en las familias con sólo cáncer de mama (22).

También el antecedente de mastopatía incrementa ligeramente el riesgo, en 2 veces si hay cambios epiteliales proliferativos y en 4 veces cuando existe hiperplasia atípica. No parece existir un aumento del riesgo cuando las lesiones no tienen cambios proliferativos (23).

#### HISTORIA NATURAL

El cáncer de mama se caracteriza por presentar una larga historia natural y una evolución muy variable de un caso a otro. Apenas existen datos de la evolución de pacientes no tratadas. Una de las primeras series conocidas procede del *Midlessex Hospital* en Inglaterra, en la que Bloom y cols. describieron un grupo de 250 pacientes atendidas en ese centro entre 1805 y 1933, todas ellas con enfermedad avanzada y que no recibieron más que tratamiento sintomático. Su supervivencia mediana desde el inicio de los síntomas fue de 2,7 años, con un 11 y un 4% de pacientes vivas a los 5 y 10 años respectivamente (24).

Al analizar los datos de supervivencia recogidos por la *End Results Section* de la Rama de Biometría del Instituto Nacional del Cáncer Norteamericano en 1977, teniendo en cuenta sólo la mortalidad específica por cáncer de mama, se obtiene una curva que permite identificar dos subgrupos de pacientes. Uno se manifiesta pasados 10 años y representa a pacientes con una mortalidad del 2,5% anual, que supone aproximadamente un 60% del total. El otro grupo tiene una enfermedad más agresiva con una mortalidad de un 25% anual (25).

#### ¿Cuánto tarda un tumor de mama en desarrollarse?

En los estudios realizados sobre tiempos de doblaje de tumores clínicos, el tiempo medio de doblaje es de 70-100 días. Si se asume un modelo exponencial con una velocidad de crecimiento constante, el tiempo necesario para que una célula se multiplique hasta alcanzar un tamaño de 1 cm sería de unos 8 años. Sin embargo el crecimiento tumoral se explica mejor por un modelo Gompertziano que por uno exponencial, en el modelo Gompertziano el crecimiento se va enlenteciendo de forma exponencial. Además en un tumor el crecimiento es el resultado de la relación de células que se duplican (fracción de crecimiento), el porcentaje de éstas que se pierden (factor de pérdida celular) y la cantidad de células en reposo. En el cáncer de mama la fracción de crecimiento es de un 5%, con un pérdida del 75% (24).

Una vez que se desarrolla el tumor en la mama su diseminación local se produce de tres formas: a) por infiltración directa del parénquima; b) a través de los ductos mamarios; y c) a través de los linfáticos.

La infiltración directa se produce mediante ramificaciones, y si se deja evolucionar llega a afectar a la piel y la fascia pectoral (26). La afectación intraductal es frecuente, y no se sabe si representa una verdadera diseminación del tumor primitivo o si puede corresponder a la aparición de distintas lesiones simultáneas. Sólo en el 40% de los casos la lesión queda restringida al tumor palpable, en un 19% hay focos en los 2 cm inmediatos y en un 40% más allá de los 2 cm, la mayoría intraductales.

La localización más frecuente es el cuadrante súpero-externo (50%), en un 15% el súpero-interno, en un 11% en el ínfero-externo y en un 6% en el ínfero-interno, en un 17% son centrales y en un 3% multifocales (24).

El tamaño tumoral al diagnóstico es uno de los factores relacionados con la probabilidad de diseminación metastásica. Tubiana y cols. lo han estudiado en una serie de 3.000 pacientes observando que la relación entre el volumen al diagnóstico (en escala logarítmica) y la proporción acumulada de metástasis es sigmoidea, lo que supone que para tamaños muy pequeños al diagnóstico disminuye la proporción de metástasis ocultas. De ahí uno de los fundamentos teóricos de los procedimientos para conseguir un diagnóstico precoz (27).

La afectación regional más frecuente es la de los ganglios linfáticos axilares y de la mamaria interna, y posteriormente supraclaviculares. La región axilar es la principal zona de drenaje linfático de la mama. La probabilidad de afectación se relaciona directamente con el tamaño del tumor primitivo (20% en los de <0,5 cm y de 70% en los de >5 cm) (28).

La afectación axilar es más frecuente en los tumores laterales, lo cual se debe probablemente al drenaje preferencial de algunos tumores mediales hacia la mamaria interna. La afectación axilar es el principal factor pronóstico conocido, siendo la supervivencia de un 65-80% para los pacientes con ganglios no afectados, de 40-60% en los que tienen 1-3 ganglios positivos y de un 13-25% para aquellas con más de 4 ganglios afectados (29). La axila se divide en tres niveles: I o proximal (inferior y lateral al borde inferior del pectoral menor), II o medio (debajo del pectoral menor) y III o distal (superior y medial al pectoral menor). La afectación axilar es generalmente ordenada (del I al III), con sólo un 3% de afectación de niveles superiores sin afectar los inferiores (30).

La segunda localización ganglionar más frecuente es la mamaria interna. Este grupo se afecta en menor proporción que el axilar y es más común cuando hay también afectación de los ganglios de la axila. Es más frecuente en las lesiones centrales y de cuadrantes mediales, si bien incluso en éstos la afectación axilar sigue siendo predominante (42 vs 28%) (24).

La afectación supraclavicular, que aparece generalmente asociada a una afectación axilar extensa, conlleva un grave pronóstico, por lo que actualmente se la considera como enfermedad diseminada (24).

Por último, el cáncer puede diseminarse por vía hematógena a cualquier órgano. Los más frecuentes son el hueso, el pulmón y el hígado. Su tiempo de aparición es muy variable, y el principal factor pronóstico es la afectación ganglionar, siendo la mediana del intervalo de tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial a las metástasis de 69 meses para las pacientes con ganglios negativos y de 43 meses en aquellas con 1-3 ganglios positivos y de 30 meses en las que tienen más de 4 ganglios (24).

*¿Se puede considerar el cáncer de mama como enfermedad localizada en algún momento o es siempre diseminada y es sólo cuestión de tiempo?* La creencia de que esta enfermedad crecía de forma ordenada, primero local y regional y luego a distancia, fue la base de la realización de cirugías amplias desde finales del siglo XIX, con la introducción de la mastectomía radical por Halsted y Meyer y constituyó un dogma hasta bien entrada la mitad de este siglo (24). Sin embargo, el fallo a distancia y la presencia de metástasis incluso en pacientes sin ganglios afectados condujo a la teoría opuesta de que es una enfermedad diseminada de inicio, que el tratamiento local agresivo no cambia la historia natural y que el vaciamiento axilar no tiene valor terapéutico, como Fisher observó en los ensayos NSABP B-04 y B-06 (31,32). Esto es muy probable, ya que cuando un tumor alcanza un tamaño de 1 cm tiene 10<sup>9</sup> células, y probablemente tres años y medio de existencia, tiempo suficiente para poderse diseminar.

El hecho de que estadísticamente no se pueda hablar de curación, es decir, que las curvas de supervivencia nunca se hacen paralelas con las de la población normal, con un exceso de mortalidad que persiste incluso después de 40 años (33), podría ser un argumento en contra de los programas de cribaje, que quizá lo único que harían sería adelantar el diagnóstico sin cambiar el resultado final.

Sin embargo, la existencia de curaciones individuales con tratamiento local sólo, que aumentan cuanto más precozmente se han realizado, favorece la teoría de que haya una fase en que la enfermedad es aún local.

*¿Se puede modificar la historia natural del cáncer de mama?* Existen cuatro momentos a lo largo del desarrollo del cáncer de mama en los que se puede intentar modificar la historia natural.

Uno de ellos es ya en la fase clínica del mismo, a través del tratamiento. La adición de tratamientos sistémicos adyuvantes a la cirugía ha conseguido, si bien de forma moderada, mejorar el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia de las pacientes (34).

En la fase preclínica existen tres momentos en que sería posible intentar interrumpir su evolución.

El primero consistiría en prevenir o disminuir la exposición a los posibles factores desencadenantes. Hay en marcha varios ensayos que estudian el papel de dietas muy bajas en grasas y ricas en fibras vegetales. Por otra parte también hay trabajos que evalúan la adición de progesterona a los estrógenos en el tratamiento sustitutivo de mujeres postmenopáusicas (34).

El segundo estadio sería intentar revertir o contener el crecimiento de células ya transformadas, pero que aún no han alcanzado una fase precancerosa diagnóstica. Con este fin existen ensayos con tamoxifeno como antiestrógeno, basados en el hecho de que las pacientes tratadas de forma adyuvante tienen una menor incidencia de cáncer de mama contralateral (35).

Por último, la tercera oportunidad sería la detección precoz de lesiones precancerosas, o ya cancerosas pero en una fase muy inicial. Actualmente la mamografía es el arma más eficaz y ha demostrado su utilidad en mujeres entre 50 y 69 años (3).

#### ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Los pasos a seguir una vez diagnosticado un carcinoma de mama están bien definidos. Además de la anamnesis detallada y una exploración física general se efectuará un completo examen de la mama, considerando varios aspectos. Los primeros se refieren al tumor (tamaño y localización, fijación a la piel, al músculo pectoral o a la pared torácica), otros interesan a la piel (presencia de retracción, edema, ulceración o lesiones satélite), en tercer lugar los que afectan al pezón (retracción, erosión, o presencia de secreción), y finalmente los cambios dependientes de la hipotética invasión ganglionar (a nivel axilar, registrando número, tamaño y fijación, o a nivel supraclavicular).

Como exploraciones complementarias bastan, en la mayoría de los casos, una analítica general (hemograma y bioquímica completa, incluyendo enzimas hepáticas) y una radiografía de tórax, además de la imprescindible mamografía bilateral. Otras pruebas sólo son de utilidad en casos seleccionados, como la ecografía abdominal en caso de existir hepatomegalia o alteración analítica, o la gammagrafía ósea en caso de tumores localmente avanzados o en presencia de síntomas sugestivos de metástasis óseas.

TABLA I

## CLASIFICACIÓN TNM CLÍNICA DEL CARCINOMA DE MAMA

T <sub>x</sub>	No se puede evaluar el tumor primario
T <sub>0</sub>	No hay evidencia de tumor primario
T <sub>is</sub>	Carcinoma <i>in situ</i> (carcinoma intraductal, carcinoma lobulillar <i>in situ</i> , enfermedad de Paget de la mama sin tumor subyacente)
T <sub>1</sub>	Tumor 2 cm de tamaño máximo
	T <sub>1a</sub> 0,5 cm de tamaño máximo
	T <sub>1b</sub> >0,5 cm y 1 cm máximo
	T <sub>1c</sub> >1 cm y 2 cm máximo
T <sub>2</sub>	Tumor >2 cm pero 5 cm máximo
T <sub>3</sub>	Tumor >5 cm de tamaño máximo
T <sub>4</sub>	Tumor de cualquier tamaño, con invasión directa de pared* o piel**
	T <sub>4a</sub> Extensión a pared torácica
	T <sub>4b</sub> Edema (incluyendo piel de naranja), ulceración cutánea o lesiones satélite en la piel de la misma mama
	T <sub>4c</sub> Los dos anteriores combinados (T <sub>4</sub> T <sub>4b</sub> )
	T <sub>4d</sub> Carcinoma inflamatorio
N <sub>x</sub>	No se pueden evaluar los ganglios
N <sub>0</sub>	No hay metástasis ganglionares
N <sub>1</sub>	Ganglios clínicamente metastásicos, pero móviles
N <sub>2</sub>	Ganglios clínicamente metastásicos, fijos entre sí o a otras estructuras
N <sub>3</sub>	Metástasis ganglionares en la cadena mamaria interna homolateral
M <sub>x</sub>	No se puede evaluar la extensión a distancia
M <sub>0</sub>	No hay metástasis a distancia conocidas
M <sub>1</sub>	Metástasis a distancia (incluyen los ganglios supraclaviculares homolaterales)

\*La pared torácica incluye costillas, músculos intercostales y serrato mayor, pero se excluye el pectoral.

\*\*La retracción de piel o pezón, u otros cambios cutáneos no descritos en el apartado T<sub>4b</sub> pueden ocurrir en T<sub>1-3</sub> sin afectar a la clasificación.

## ESTADIAJE

La práctica del estadiaje consiste en la agrupación de los casos según la extensión de su enfermedad. Tal clasificación es de gran utilidad en la selección del tratamiento de pacientes individuales, en la estimación del pronóstico y también en la comparación de los resultados de

TABLA II

## CLASIFICACIÓN TNM PATOLÓGICA (POSTOPERATORIA) DEL CARCINOMA DE MAMA

pT <sub>x</sub>	No se puede evaluar el tumor primario
pT <sub>0</sub>	No hay evidencia de tumor primario
pT <sub>1-4</sub>	Igual que en la clasificación clínica
pN <sub>x</sub>	No se pueden evaluar los ganglios
pN <sub>0</sub>	No hay metástasis ganglionares
pN <sub>1</sub>	Ganglios metastásicos, pero móviles
	pN <sub>1a</sub> Sólo micrometástasis (ninguna >0,2 cm)
	pN <sub>1b</sub> Metástasis ganglionares de tamaño máximo >0,2 cm
	pN <sub>1bi</sub> Metástasis en 1-3 ganglios, de tamaño máximo entre 0,2 y <2 cm
	pN <sub>1bii</sub> Metástasis en 4 ganglios, de tamaño máximo entre 0,2 y <2 cm
	pN <sub>1biii</sub> Extensión extracapsular, en ganglio de tamaño máximo <2 cm
	pN <sub>1biv</sub> Metástasis ganglionares de tamaño máximo 2 cm
pN <sub>2</sub>	Metástasis en ganglios fijos entre sí o a otras estructuras
pN <sub>3</sub>	Metástasis ganglionares en la cadena mamaria interna homolateral

diferentes tratamientos. A lo largo del tiempo se han propuesto varias clasificaciones para estadiar el cáncer de mama, pero la más aceptada actualmente es la propuesta conjuntamente por la Unión Internacional Contra el Cáncer y el *American Joint Committee on Cancer*, basada en el sistema TNM, que se detalla en las tablas I a III (36). Próximamente entrará en vigor una actualización de esta clasificación que se recoge en las tablas IV y V (37).

El estadiaje se lleva a cabo inicialmente de forma clínica, en base a la exploración física y a las exploraciones complementarias practicadas, aunque en los casos en los que se efectúa cirugía se hace siempre una valoración definitiva tras el examen histopatológico del material estirpado.

La evaluación clínica de la enfermedad es importante, pero la fiabilidad de la valoración clínica de la invasión axilar es escasa, existiendo aproximadamente un 30% de falsos positivos (axila clínicamente positiva con estudio histopatológico negativo) y la misma cifra de falsos negativos (axila clínicamente negativa, pero con invasión demostrada en el estudio patológico final) (38). Por esta razón se recomienda el uso del estadiaje patológico a la hora de decidir el tratamiento.

De igual forma, para una paciente individual el pronóstico se determina mejor con el estadiaje patológico que con el clínico. La supervivencia a los 10 años de las pacientes que tienen sospecha clínica de invasión axilar

pero con estudio histológico negativo (72%) es similar a la del conjunto de pacientes con ganglios histológicamente negativos (76%), y por el contrario la de las pacientes que no tienen ganglios palpables, pero con invasión ganglionar en el estudio histológico (57%), se acerca más a la del conjunto de pacientes con invasión ganglionar histológica (4%) (39).

TABLA III

AGRUPACIÓN EN ESTADIOS DEL CARCINOMA DE MAMA (UICC-AJCC)

Estadio 0	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Estadio I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Estadio II <sub>A</sub>	T <sub>0</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>

Estadio II <sub>B</sub>	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Estadio III <sub>A</sub>	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>0</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Estadio III <sub>B</sub>	T <sub>3</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4</sub>	Cualquier N	M <sub>0</sub>
	Cualquier T	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
	Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N

TABLA IV  
CLASIFICACIÓN TNM (2003)

<i>Tumor primario (T)</i>		estructuras	
T <sub>x</sub>	El tumor primario no puede ser evaluado <sup>‡</sup>	N <sub>2b</sub>	Metástasis únicamente en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes* (en ausencia de metástasis axilares clínicamente evidentes)
T <sub>0</sub>	No evidencia de tumor primario	N <sub>3</sub>	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales, o en ganglios de la cadena mamaria interna clínicamente aparentes* asociadas a metástasis en ganglios axilares clínicamente aparentes*, o metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales con o sin simultánea afectación de ganglios axilares y/o de cadena mamaria interna.
T <sub>is</sub>	Carcinoma <i>in situ</i>	N <sub>3a</sub>	Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales y ganglios axilares
T <sub>is</sub> (DCIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i>	N <sub>3b</sub>	Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral y ganglios axilares
T <sub>is</sub> (LCIS)	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>	N <sub>3c</sub>	Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales
T <sub>is</sub> (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón sin carcinoma asociado (Nota: la enfermedad de Paget con carcinoma asociado se clasifica de acuerdo con el tamaño del tumor)	<i>Ganglios linfáticos regionales (pN)</i>	
T <sub>1</sub>	Tumor de 2 cm o menos de dimensión mayor	pN <sub>x</sub>	No pueden evaluarse (por ejemplo, previamente resecaados o no realizada linfadenectomía)
T <sub>1mic</sub>	Microinvasión de 0,1 cm o menos de dimensión máxima	pN <sub>0</sub>	No afectación histológica, no examen adicional para células tumorales aisladas (CTA)
T <sub>1a</sub>	Tumor de más de 0,1 cm pero no más de 0,5 cm de dimensión máxima	‡	
T <sub>1b</sub>	Tumor de más de 0,5 cm pero no más de 1 cm de máxima dimensión	pN <sub>0</sub> (i-)	No afectación histológica, inmunohistoquímica (IHQ) negativa
T <sub>1c</sub>	Tumor de más de 1 cm pero no más de 2 cm de máxima dimensión	pN <sub>0</sub> (i+)	No afectación histológica, IHQ positiva pero sin acúmulos celulares mayores de 0,2 mm
T <sub>2</sub>	Tumor de más de 2 cm pero no más de 5 cm de máxima dimensión	pN <sub>0</sub> (mol-)	No metástasis histológicas demostradas, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR)§
T <sub>3</sub>	Tumor de más de 5 cm de máxima dimensión	pN <sub>0</sub> (mol+)	No metástasis histológicas demostradas, hallazgos moleculares positivos (RT-PCR)§
T <sub>4</sub>	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o la piel, como se describe a continuación	pN <sub>1mic</sub>	Micrometástasis (mayores de 0,2 mm, pero menores de 2 mm)
T <sub>4a</sub>	Extensión a pared torácica (no se incluye el músculo pectoral)	pN <sub>1</sub>	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y/o metástasis microscópicas en ganglios de la cadena mamaria interna detectadas por biopsia del ganglio centinela pero no clínicamente aparentes#
T <sub>4b</sub>	Edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o nódulos cutáneos satélites confinados a la misma mama	pN <sub>1a</sub>	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares
T <sub>4c</sub>	T <sub>4a</sub> + T <sub>4b</sub>	pN <sub>1b</sub>	Metástasis microscópicas en ganglios de la cadena mamaria interna detectadas por biopsia del ganglio centinela, pero no clínicamente aparentes#
T <sub>4d</sub>	Carcinoma inflamatorio	pN <sub>1c</sub>	Metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y en ganglios de la cadena
<i>Ganglios linfáticos regionales (N)</i>			
N <sub>x</sub>	No pueden evaluarse (por ejemplo, previamente resecaados)		
N <sub>0</sub>	No metástasis en ganglios regionales		
N <sub>1</sub>	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales móviles		
N <sub>2</sub>	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijos o adheridos entre sí, o en ganglios de la mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes* (en ausencia de metástasis axilares clínicamente evidentes)		
N <sub>2a</sub>	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijos entre sí o a otras		

mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por disección del ganglio centinela, pero no clínicamente aparentes

pN<sub>2</sub> Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares o en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral clínicamente aparentes en ausencia de metástasis ganglionares axilares

pN<sub>2a</sub> Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2 mm)

pN<sub>2b</sub> Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna clínicamente aparentes\*, en ausencia de ganglios axilares

pN<sub>3</sub> Metástasis en 10 o más ganglios axilares; o en ganglios infraclaviculares; o en ganglios de la cadena mamaria ipsilateral clínicamente aparentes en presencia de afectación de 1 o más ganglios axilares ipsilaterales; o en más de 3 ganglios axilares con afectación microscópica de ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral no clínicamente aparentes; o metástasis en gan-

glios supraclaviculares ipsilaterales

pN<sub>3a</sub> Metástasis en 10 o más ganglios axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2 mm) o metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales

pN<sub>3b</sub> Metástasis en ganglios de la cadena mamaria intema ipsilateral clínicamente aparentes\* en presencia de afectación de 1 o más ganglios axilares ipsilaterales o en más de 3 ganglios axilares con afectación microscópica de ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral no clínicamente aparentes

pN<sub>3c</sub> Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales

*Metástasis distantes (M)*

M <sub>x</sub>	Desconocidas
M <sub>0</sub>	No existen

BIBLIOGRAFÍA

- Parkin DM, Laara E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988; 41: 184.
- Cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1993. p. 42
- Harris JR, Lippmann ME, Veronesi U, et al. Breast Cancer (first of three parts). *N Eng J Med* 1992; 327: 319-28.
- American Cancer Society Statistics. CA 1992; 42: 30-1.
- Glass AG, Hoover RN. Rising incidence of breast cancer: relationship to stage and receptor status. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 693-6.
- Miller BA, Fener EI, Hankey BF. The increasing incidence of breast cancer since 1982: relevance of early detection. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 67-74.
- McGregor H, Land CE, Choi K, et al. Breast cancer incidence among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. *J Natl Cancer Inst* 1977; 59: 799-811.
- Boice JD, Henson RR. Breast cancer in women after repeated fluoroscopic examination of the chest. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 657-61.
- Harvey E, Schairer C, Brinton L. Alcohol consumption and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78: 657-61.
- Veer P, Kok F, Hermus R, et al. Alcohol dose, frequency and age at first exposure in relation to the risk of breast cancer. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 511-7.
- Mills PK, Beeson WL, Philips RL, et al. Dietary habits and breast cancer incidence among Seventh-Day Adventists. *Cancer* 1989; 64: 582-90.
- Jones D, Schatzkin A, Green SB, et al. Dietary fat and breast cancer in the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow up Study. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 465-71.
- Kampert JB, Wittemore AS, Paffenberger RS Jr. Combined effect of childbearing menstrual events and body size on age specific breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 962-79.
- Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972; 48: 605-13.
- White E. Projected changes in breast cancer incidence due to the trend toward delayed childbearing. *Am J Public Health* 1987; 77: 495-7.
- Romieu I, Willet WC, Colditz GA, et al. Prospective study of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1313-21.
- Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, et al. Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1990; 264: 2648-53.
- Berkvist L, Adami HO, Persson I, et al. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Eng J Med* 1989; 321: 229-93.
- Colditz GA, Willet WC, Hunter DJ, et al. Family history, age and risk of breast cancer: prospective data from the Nurses Health Study. *JAMA* 1993; 270: 338-43.
- Claus EB, Risch N, Thompson D. Autosomal dominance inheritance of early onset breast cancer. *Cancer* 1994; 73: 643-51.
- Iselius L, Clock J, Litter M, et al. Genetic epidemiology of breast cancer in Britain. *Ann Hum Genet* 1991; 55: 151-9.
- King MC, Rowell S, Love SM. Inherited breast and ovarium cancer. What are the risks? What are the choice? *JAMA* 1993; 769: 1975-80.
- Lenden SJ, Connolly JL, Scheritt SJ, et al. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA* 1992; 267: 941-4.
- Harris JR, Hellman S. Natural history of breast cancer. In: Harris JR, Hellman S, Hendersson IC, Kinne D (eds.). *Breast Diseases*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1991. p. 165-84.
- Fox MS. On the diagnosis and treatment of breast cancer. *JAMA* 1979; 241: 489-94.
- Diseases of the breast*. Haagensen C (ed.). Philadelphia: WB Saunders Co. 1971. p. 486-91.
- Tubiana M, Kosscielny S. Natural history of human breast

- cancer: Recent data and implications. *Breast Cancer Res Treat* 1991; 18: 125-40.
28. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumour size, lymph node status and survival in 24.720 cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-7.
  29. Nemoto J, Vana J, Bedovani RN, et al. Management and survival of female breast cancer. Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1980; 45: 2917-24.
  30. Veronesi U, Rilke F, Luini, et al. Distribution of axillary node metastases by level of invasion: An analysis of 539 cases. *Cancer* 1987; 59: 682-7.
  31. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten year results of a randomized trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Eng J Med*, 1985; 312: 674-81.
  32. Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. Eight year result of a randomized trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Eng J Med* 1989; 320: 822-8.
  33. Rutqvist LE, Wallgreen A. Long term survival of 458 young breast cancer patients. *Cancer* 1985; 55: 658-5.
  34. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31.000 recurrences and 24.000 deaths among 75.000 women. *The Lancet* 1992; 339: 1-15 y 71-84.
  35. Henderson M. Current approaches to breast cancer prevention. *Science* 1993; 259: 630-1.
  36. Hermanek P, Sobin LH (eds.). TNM classification of malignant tumours. 4<sup>a</sup> ed. International Union Against Cancer Geneva 1987. p. 93-9.
  37. S. Eva Singletary ES, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for breast cancer. *J Clin Onc* 2002; 20: 3628-36.
  38. Schottenfeld D, Nash AG, Robbins GF, et al. Ten-year results of the treatment of primary operable breast carcinoma. *Cancer* 1976; 38: 1001-7.
  39. Haagensen C. Treatment of curable carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1977; 2: 975-80.
  40. Saphir O, Amromin GD. Obscure axillary lymph metastasis in carcinoma of the breast. *Cancer* 1948; 1: 238-41.

# Papel de la cirugía en el tratamiento del cáncer de mama

J. M. SAN ROMÁN TERÁN

*Servicio de Cirugía. Fundación Jiménez Díaz. Madrid*

## INTRODUCCIÓN

En repetidas ocasiones cuando hemos abordado un capítulo o artículo de una revista, actualizando el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, comentábamos cómo el péndulo de la aportación de la cirugía a este tratamiento se fue reduciendo a lo largo de toda la segunda mitad del siglo pasado, y es curioso ver cómo esa reducción que profetizábamos continuaría en los próximos años, lo ha seguido haciendo hasta hoy y posiblemente aún continuará (1).

No creemos que pueda pensarse en que llegue a prescindirse de ella, pero sí es cierto que el panorama ha cambiado y sigue cambiando y que en la multidisciplinaridad de la mastología, la cirugía va entrando más al servicio del diagnóstico, que como arma fundamental del tratamiento.

No han cambiado los protocolos quirúrgicos en la mayoría de los servicios de mastología. Lo que fundamentalmente está cambiando es la patología que hoy vemos. Están cambiando las enfermedades y los cánceres que hoy tratamos, y al servicio del tratamiento de éstos, la cirugía puede aportar mucha menos radicalidad para conseguir un diagnóstico y cooperar al tratamiento y a la curación de cada vez un número mayor de pacientes.

Vamos a desarrollar este capítulo atendiendo, como es lógico, a lo que hoy hacemos y comentando con detenimiento sólo lo que consideramos que es novedoso en nuestra práctica actual.

Empezando por resumir los temas que quiero desarrollar hablaremos en primer lugar del auge del tratamiento conservador. Dedicaremos otro apartado a la técnica del estudio del ganglio centinela que ha contribuido a una gran disminución de los vaciamientos axilares radicales. Un tercer apartado será para considerar la controversia en el tratamiento del carcinoma *ductal in situ*, cada vez más frecuente, y el desarrollo en su manejo de las biopsias radioquirúrgicas en sus distintas modalidades.

## TRATAMIENTO CONSERVADOR

No vamos a describir su historia ya muchas veces comentada (2). No han cambiado en estos años sus indicaciones. Lo que ha cambiado es el porcentaje de pacientes que encajan en estas indicaciones, que hace que cada vez sea más frecuente. Comentamos muchas veces que en la década de los ochenta del siglo pasado había que justificar el hacer un tratamiento conservador. Hoy casi tenemos que justificar el hacer una mastectomía radical.

El diagnóstico cada vez más precoz es una realidad que va aumentando día a día con la educación sanitaria y las campañas de *screening* y la mayoría de los tumores que hoy vemos son menores de esos tres centímetros que prudentemente seguimos considerando como límites para este tratamiento en la mayoría de las mamas.

En la década de los ochenta, al inicio, realizábamos esta técnica en un 20 ó 30% de nuestras pacientes. Hace unos años presentábamos la experiencia de nuestro grupo de la Fundación de Estudios Mastológicos y oscilaba para la mayoría entre el 40 y el 50% (3). A lo largo del año pasado en nuestro servicio se realizó en un 69,6% de los 193 carcinomas intervenidos.

No han cambiado las indicaciones como decíamos. Éstas están marcadas fundamentalmente, además de por el deseo de la paciente que ya es hoy casi una norma, por el tamaño tumoral, sin que nos preocupe otro criterio. No hay problemas sociales para las revisiones. No hay dificultades para el tratamiento de radioterapia en todos los hospitales.

El único objetivo es el resultado estético; que la segmentectomía o tumorectomía realizada, pueda ir seguida de una reconstrucción de la glándula que deje una mama aceptable desde el punto de vista estético. No solemos hablar de centímetros, sino sobre todo de la relación entre el tamaño tumoral y el tamaño de la mama.

Ambas técnicas, tumorectomía y segmentectomía, son utilizadas en unas piezas de resección bien marcadas para que el patólogo pueda estudiar bien los márgenes quirúrgicos suficientes. En principio nos gusta más, dependiendo de la situación del tumor, la segmentectomía. La glándula no tiene cuadrantes, ni tampoco segmentos anatómicamente marcados, pero nos gusta extirpar si es posible el segmento donde asienta el tumor en una cuña triangular desde la areola hasta el extremo de la glándula, en un hipotético intento de extirpar todo el lóbulo mamario donde asienta el tumor.

También es cierto que el cierre por planos de la glándula es después más fácil y estético, reconstruyendo la continuidad de la misma, y quedando la mama más fija, y muchas veces en mamas más péndulas y caídas quedan mejor sujetas y con una estética mucho más aceptable y gratificante para la paciente.

Las indicaciones cada vez más frecuentes del tratamiento conservador desplazan, pero de ninguna manera anulan, las indicaciones de la cirugía radical. En nuestra experiencia en el año pasado todavía se realizó en un 30% de los casos. Ha desaparecido por completo de nuestros protocolos la mastectomía radical clásica de Halsted. Llevamos varios años sin realizar una sola por falta de indicaciones. Es difícil encontrar hoy un tumor con tan importante afectación del pectoral mayor que obligue a plantear su extirpación.

Las mastectomías de rutina hoy en la mayoría de los servicios son las técnicas modificadas con conservación de uno solo o de los dos pectorales dependiendo del vaciamiento ganglionar al que va a ser sometida la paciente. En principio somos más partidarios de la técnica de Merola-Patey (4) con extirpación del pectoral menor. El riesgo de afectación ganglionar en un tumor que por su tamaño obligue a realizar una mastectomía es mucho mayor y para vaciar ampliamente los tres niveles de Berg, puede resultar más cómodo, aunque no imprescindible, la extirpación del pectoral menor.

Y las indicaciones de estas mastectomías radicales modificadas siguen siendo las mismas de siempre y que resumiríamos diciendo que hoy la realizamos siempre que esté contraindicado o no sea prudente un tratamiento conservador.

La contraindicación más clara es por supuesto la multicentricidad tumoral en la mama. El resto se reduce como decíamos antes al parámetro del tamaño tumoral y su relación con el tamaño de la mama para lograr una buena estética. No hay que olvidar tampoco que a veces una buena reconstrucción postmastectomía puede ser más gratificante para la paciente que un mal tratamiento conservador. Y para colmo con menos riesgos. Seguimos considerando que no hay que empeñarse en una indicación conservadora aunque nos guste más y habrá que valorar cada caso por separado. En algunas pacientes podría influir las escasas contraindicaciones que puede tener el tratamiento de radioterapia sobre la mama conservada para decidirnos por uno u otro protocolo.

#### LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE AL SERVICIO DEL TRATAMIENTO CONSERVADOR

Otro de los motivos de la cada vez más frecuente indicación conservadora son los actuales protocolos de quimioterapia neoadyuvante. Ya comentábamos hace años cómo se inició este protocolo terapéutico, en el seno de la multidisciplinariedad de nuestra especialidad, en el tratamiento de los carcinomas avanzados de mama (Clam) (1).

Los malos y pobres resultados que ofrecían al principio la cirugía y la radioterapia por separados sólo mejoraron algo con la utilización de ambas en secuencia, pero sólo en el control local. Las enfermas seguían muriendo igual de sus metástasis.

La llegada de los tratamientos sistémicos con quimioterapia y hormonoterapia adyuvante mejoraron algo los resultados a largo plazo y sobre todo aumentaron la supervivencia libre de enfermedad (5); pero la seguridad de que el cáncer de mama era una enfermedad sistémica desde casi su inicio (6), y los pobres resultados en cifras de supervivencia total a largo plazo, explican la pronta iniciación de la quimioterapia neoadyuvante.

Su objetivo primordial, en principio, de mejorar la supervivencia general iniciando el protocolo con quimioterapia para el tratamiento de las metástasis ocultas, se vio pronto superado por la evidencia de la mejoría locoregional de las pacientes (7).

Tumores inoperables se volvían operables mejorando la calidad de vida y la mayoría de los tumores sufrían una importante reducción del tamaño tumoral facilitando la cirugía y en algunos casos llegaban a su desaparición clínica y radiológica y en otras pocas incluso patológica.

Es lógico pensar que pronto un objetivo principal de este protocolo fuera aportar a las pacientes un tratamiento conservador.

En esta línea estamos hoy en nuestros servicios. El protocolo se inicia por una biopsia excisional o con trucut que diagnostica el tumor y estudia sus categorías histológicas y moleculares. Se inician tres o cuatro ciclos de quimioterapia hasta valorar la respuesta máxima locoregional.

Si la respuesta es suficiente se realiza un tratamiento conservador. En estos casos, siempre en nuestro criterio, realizamos una segmentectomía del segmento donde estuvo el tumor o permanecen sus restos. Si la respuesta es pobre irá a la mastectomía y nos servirá como orientación para valorar el posible cambio de línea oncológica del tratamiento en busca de conseguir una mejor respuesta general.

Pese a que la respuesta clínica sea total o casi total en región axilar, en estas pacientes siempre realizamos un vaciamiento axilar completo sin determinación del ganglio centinela. Nos deja más tranquilos comprobar la completa respuesta regional, que hace posible la correcta clasificación de las pacientes, aunque el pronóstico será mejor y el riesgo de recidivas regionales casi imposible, se limitó la dificultad de control que estas recidivas tienen (8).

Para terminar con las indicaciones de la mastectomía, *versus* tratamiento conservador diremos cuatro palabras

sobre las recidivas locales en la mama conservada, es decir, el tratamiento de los fracasos de ese tratamiento conservador.

Sabemos desde los ensayos de Milán que esos fracasos existirán en pequeña proporción y que no deben influir en los resultados a largo plazo. El porcentaje aceptado aproximadamente será de 1% al año. También conocemos cómo estos fracasos o recidivas tienen menos importancia cuanto más lejanos estén del tratamiento inicial (9).

El tratamiento de nuestro protocolo será en la mayoría de ellos una mastectomía. La segunda esperanza conservadora como la llamaba *Spitalier*, sólo la utilizamos en casos muy concretos y sobre todo si en el primer tratamiento conservador algo no fue correcto. Si todo se hizo según nuestros protocolos preferimos una mastectomía y la subsiguiente reconstrucción. No deben repercutir en los resultados a largo plazo, pero todos tenemos experiencia de que esto no siempre es cierto, sobre todo en los casos de *Clam* tratados con neoadyuvancia, y en todas las series de recidivas se citan casos de patología inflamatoria maligna de mala evolución (10).

En una puesta al día actual del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama no puede faltar una referencia especial y detallada del controvertido *tratamiento del carcinoma ductal in situ*.

Empezaremos por decir algo de sobra conocido por todos, y es la gran frecuencia actual de esta patología, *in crescendo* en todas las series sobre todo desde la puesta en marcha de las campañas de *screening* y los nuevos equipos mamográficos en el diagnóstico de las lesiones no palpables. La práctica de las biopsias radioquirúrgicas ocupa hoy un importante tiempo de las horas de quirófano de cualquier servicio de mastología (1).

Sirva como ejemplo la experiencia de nuestro servicio recogida en la gráfica en la que el porcentaje de estas lesiones en la década de los sesenta y setenta oscilaba entre el dos y el tres por ciento de nuestros carcinomas y entre las primeras noventa biopsias radioquirúrgicas practicadas hace años aparecían 21 CDIS. Hoy todas las series oscilan entre el 25 y el 30% de los carcinomas (Fig. 1).

No entramos en las grandes controversias aún sin consenso de múltiples conceptos de estas lesiones como son sus características, sus posibilidades de evolución, los límites entre unas y otras lesiones en su clasificación, etc., y nos limitamos a los comentarios acerca de su tratamiento donde tampoco hay claro consenso.

Tres posibilidades de tratamiento local se barajan para estas lesiones. Tumorectomía o mejor en nuestro servicio, segmentectomía, (cirugía sólo); esta cirugía complementada por radioterapia local, o mastectomía, lógicamente simple (11).

En nuestros protocolos manejamos cuatro conceptos para establecer nuestras preferencias. En primer lugar el *método de diagnóstico de la lesión*, es decir si se trata de una masa palpable que normalmente será más grande o se trata de una lesión mamográfica, las más frecuentes, microcalcificaciones, focales o difusas, más o menos agrupadas o con alteraciones estructurales; o bien una telorragia confirmada o no por galactografía y siempre por citología.

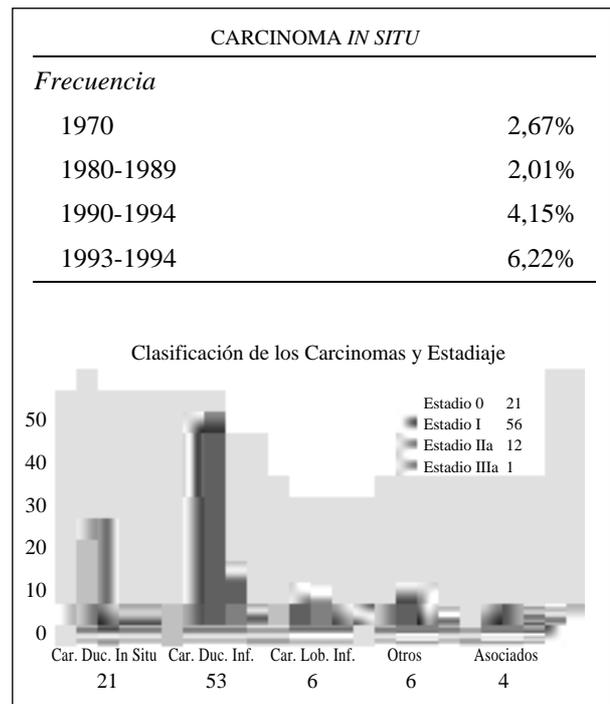


Fig. 1.

Nuestra experiencia en la frecuencia de estas diferentes lesiones radiológicas en biopsias radioquirúrgicas fue recogida y presentada en el Congreso Nacional de Cirugía de 1999. Publicábamos entonces las cifras que recogimos del grupo que formamos la Fundación de Estudios Mastológicos (FEMA), y los resultados de las 413 biopsias radioquirúrgicas de nuestro grupo las vemos en la figura 2. Las lesiones más frecuentes fueron en la mayoría de las series, las microcalcificaciones, con un 58,4%, seguida de las masas o nódulos 23,1%, distorsiones 11,3%, opacidades 6,1% y asimetrías 0,6%. Porcentajes muy parecidos a los que puedan encontrarse en la literatura (12-14).

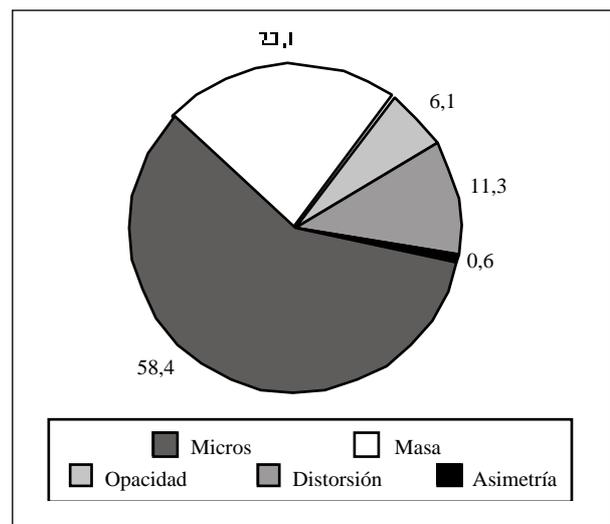


Fig. 2. Diagnóstico radiológico

El valor predictivo positivo de estas biopsias radioquirúrgicas en nuestro servicio fue recogido en una tesis doctoral y se estableció en un 0,225 para los nódulos, 0,338 para las microcalcificaciones, 0,333 para las distorsiones, 0,409 para las formas mixtas, y 0,777 para las imágenes estrelladas (Tabla I) (15).

También estudiamos y presentamos en la Tabla II la correlación existente en las primeras biopsias radioquirúrgicas entre la edad y el diagnóstico histológico para

las formas malignas y la correlación entre estas lesiones radiológicas y las diferentes formas de carcinoma.

En segundo lugar valoramos el *subtipo histológico*, sobre todo en su variedad de comedo o no comedo, aunque reconozco que no es el principal criterio que nos planteamos. Es sin duda un factor de riesgo de recidiva fundamental, pero a la hora de plantear el protocolo quirúrgico no es lo que más nos influye. Por otra parte este diagnóstico como el resto de los datos histológicos, grado nuclear y celular y la necrosis lo conocemos muchas veces después de realizado el primer intento quirúrgico que procuramos que en la mama sea definitivo. Será imprescindible para la clasificación de Van Nuys que por supuesto siempre utilizamos, aunque a veces en el estudio diferido, no nos hace rectificar el protocolo (11,16).

Valoramos en tercer lugar y principalmente la *extensión de la lesión*. El tamaño como siempre si la lesión es clínica, y si es mamográfica comprobamos si las micros o alteraciones están focalizadas en un punto, si ocupan un segmento más o menos amplio o un cuadrante de la mama, se encuentran difusas por toda la mama o son focos multicéntricos.

En cuarto lugar y lo que más valoramos es la *técnica de escisión*, es decir, la biopsia radioquirúrgica que rea-

TABLA I

## VALOR PREDICTIVO POSITIVO DE LAS LESIONES RADIOLÓGICAS

	F.J.D.	Skinner	Ciatto	Tinnemans	Chetty
Nódulo	0,225	0,222	0,2	0,127	0,89
Microcalcificación	0,338	0,236	0,239	0,324	0,243
Distorsión	0,333	0,412	0,111	0	0,056
Mixta	0,409	0	0	0,286	0,353
Estrellada	0,777	0,75	0,75	0,667	0,571

TABLA II

## CORRELACIÓN ENTRE LA EDAD Y EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Rango de edad (años)	Diagnóstico histológico - Carcinoma						
	C.D.Is (%)	C.D.I. (%)	C.L.I. (%)	Otros (%)	Asoc. (%)	Total (%)	PPV
20-29	0	0	0	0	0	0	0
30-39	1 (5)	2 (4)	1 (17)	0	1 (25)	5 (5)	0,263
40-49	8 (35)	14 (26)	0	1 (17)	1 (25)	24 (27)	0,272
50-59	7 (33)	25 (47)	4 (66)	2 (33)	1 (25)	39 (43)	0,453
60-69	4 (19)	8 (15)	1 (17)	1 (17)	1 (25)	15 (17)	0,483
70-79	1 (5)	4 (8)	0	2 (33)	0	7 (8)	0,5
Total	21	53	6	6	4	90	0,375

## CORRELACIÓN ENTRE LESIÓN RADIOLÓGICA Y EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Patrón radiológico	Diagnóstico histológico - Carcinoma						
	C.D.Is (%)	C.D.I. (%)	C.L.I. (%)	Otros (%)	Asoc. (%)	Total (%)	PPV
Microcalc.	19 (90)	23 (43)	1 (17)	1 (16,6)	2 (50)	46 (51)	0,338
Estrellada	1 (5)	15 (28)	3 (50)	1 (16,6)	1 (25)	21 (23)	0,777
Distorsión	0	3 (6)	2 (33)	1 (16,6)	0	6 (7)	0,333
Nódulo	0	5 (10)	0	1 (16,6)	1 (25)	7 (8)	0,225
Asimetría	0	0	0	1 (16,6)	0	1 (1)	0,166
Mixta	1 (5)	7 (13)	0	1 (16,6)	0	9 (10)	0,409
Total	21	53	6	6	4	90	0,375

lizamos, con sus resultados, que describimos a continuación.

En primer lugar, en nuestro servicio, esa lesión es marcada en radiología por esterotaxia con un arpón o con más de uno, dependiendo de las características de la lesión. No es imprescindible la esterotaxia y antes de tenerla utilizábamos las dos mamografías perpendiculares para marcar el eje horario, o puede realizarse con placas perforadas (17). Cualquiera método es útil con experiencia pero en nuestro caso utilizamos los arpones (18).

La intervención se realiza normalmente en el servicio de cirugía ambulatoria y con anestesia general, aunque también hay amplia experiencia y sin problemas con anestesia local, pero preferimos no inyectar anestesia local en la mama, utilizar incisiones areolares o las más estéticas siempre que sea posible y buscar el arpón por dentro de la mama. En la mayoría de estas lesiones procuramos hacer segmentectomía extirpando el lóbulo afecto desde la areola al extremo de la glándula. Esta pieza, correctamente marcada la bajamos personalmente a radiología, donde se radiografía comparándola con la mamografía previa. Se comprueba la presencia de las microcalcificaciones, si la lesión está completa o no y la distancia radiológica a los márgenes.

La paciente sigue en el quirófano, por lo que es posible, y lo realizamos con cierta frecuencia ( $\pm 20\%$ ) la ampliación de algún margen que consideramos escaso. A continuación reconstruimos la glándula con una amplia disección de los colgajos cutáneos y glandulares buscando la mayor estética posible, y terminada la intervención, la enferma se va a casa a la hora de su ingreso y habitualmente, con buena hemostasia, sin drenaje.

El diagnóstico anatomopatológico de la pieza será siempre en diferido y discutido en nuestras sesiones e informada ampliamente a la paciente, se toma, si es necesario, otra solución definitiva.

Es importante, recordar que, en las lesiones por microcalcificaciones sobre todo cuando son extensas, la realización de una mamografía postoperatoria nos sirve para confirmar la ausencia de patología restante, importancia legal, y de estudio basal para futuras revisiones.

A la vista de estos comentarios, describimos nuestros protocolos quirúrgicos.

—*Excisión o cirugía sola*: no solemos hacerla. Entendemos que es posible hacerla en las lesiones pequeñas, para Lagios menores de 2,5 cm o para el grupo primero de la clasificación de *Van Nuys*, pero tenemos un cómodo acceso a la radioterapia y nos da mayor tranquilidad tratar con radioterapia a todas estas enfermas.

—*Excisión más radioterapia*: es nuestro protocolo preferido y lo realizamos siempre que sea posible. Y ¿cuándo lo es? Pues según el diagnóstico cuando la lesión tiene un tamaño pequeño o limitando a una zona concreta fácilmente resecable. Cuando la extensión de las micros no es importante y se pueden extirpar ampliamente en el segmento, tanto si es comedo como si es papilar, cribiforme o sólido. Pero sobre todo cuando la excisión haya sido completa, los márgenes de la pieza en el informe histológico suficientes, y no quede patología residual en la radiografía.

—Y ¿cuándo mastectomía?: pues lógicamente en los casos contrarios. Cuando el tamaño nos obligue a ello, cuando las micros ocupen más de un cuadrante o estén diseminadas por toda la glándula. Cuando haya focos multicéntricos en distintos cuadrantes. Cuando el informe diferido del patólogo nos hable de márgenes afectados o quede patología residual en la glándula, y por supuesto, tanto en lesiones comedo como en no comedo. Sin duda, cuando valorando los riesgos con la paciente, ésta no acepte el tratamiento conservador, quedando siempre la puerta abierta a una mastectomía con reconstrucción inmediata.

¿Es necesario el tratamiento regional en estas pacientes? Por criterio y definición no es necesario (11,16). La membrana basal en el CDIS está íntegra y por consiguiente es imposible la afectación de adenopatías axilares. Sin embargo todos sabemos que hay series en las que se cita un pequeño riesgo de 1-2% de adenopatías axilares afectadas. En estos casos lo que sin duda ha pasado, es que pasó desapercibido para el diagnóstico la presencia de algún foco de microinfiltración (11). No tenemos experiencia propia de estas metástasis, pero sí sabemos que esta pequeña frecuencia tiene lugar en las lesiones extensas donde es más fácil que esos focos puedan pasar desapercibidos. Lo que pasa es que en estos casos, esa mayor extensión no obliga a realizar una mastectomía y aunque esa sea simple, es muy difícil que un cirujano con la axila al aire en el campo quirúrgico no tome alguna adenopatía axilar baja, por eso decimos que en más de 50 casos de exploraciones axilares por CDIS, no tenemos ninguna adenopatía axilar metastásica.

Hoy estos casos son indicaciones claras y concretas de la determinación y estudio del ganglio centinela (5-19). Como luego veremos, se recoge en los consensos como una indicación especial y así lo venimos realizando en los dos últimos años desde que tenemos la técnica montada. El estudio de uno o dos ganglios nos asegurará de la ausencia de metástasis incluso cuando el estudio completo de la mama extirpada nos hable en diferido de focos de infiltración.

Otra pauta del tratamiento también controvertido sería la hormonoterapia. No es un tema quirúrgico y entraría en el campo de la Quimioprevención, también controvertido y de momento aún no autorizado en Europa. No obstante, estas pacientes ya tienen el diagnóstico de una lesión claramente diagnosticada como carcinoma, por lo que nosotros sí incluimos el Tamoxifeno como complemento en estos protocolos.

El riesgo como en todos los tratamientos conservadores, está en las recidivas locales, en estas pacientes más frecuentes y con la circunstancia de que esas recidivas serán infiltrantes en un 50% de ellas. Los principales factores de riesgo son conocidos y casi unánimemente aceptados (20). Desde el punto de vista histológico la presencia de necrosis, en la variedad comedo, que por eso es considerada en muchos protocolos como más orientada hacia la mastectomía. Y por supuesto los que consideramos como parámetros para seleccionar la terapéutica, el tamaño, la extensión de la lesión y a mi juicio los más importantes que son la presencia de márgenes

nes afectados o muy escasos, y la existencia de patología residual en la mama. También se acepta la edad como factor de riesgo y por eso ha sido incluida en la última modificación de la clasificación de Van Nuys en la reunión de *Saint Galen* del año pasado como un parámetro más para la suma de puntos en los tres grupos de categorías. Creemos que es un intento de acercarse más al criterio que defendemos del tratamiento de radioterapia a la mayoría de los CDIS. Está claro y demostrado que este tratamiento disminuye estadísticamente el riesgo de recidivas (11,16).

Como comentábamos, el problema es que el 50% de estas recidivas lo hacen como carcinomas infiltrantes. Tanto en un caso como en otro, nosotros normalmente preferimos la mastectomía para el tratamiento de estas recidivas sobre todo si el tratamiento previo de radioterapia fue correcto, ante la imposibilidad de volver a radiar la mama. De cualquier manera es necesario recordar que pese a las recidivas el control de estas pacientes es muy bueno y a largo plazo todas las recidivas in situ se curan definitivamente y entre las infiltrantes sólo se cita un muy pequeño porcentaje de pacientes que a largo plazo puedan dar problemas.

Descrita ya la técnica de las biopsias radioquirúrgicas, quiero terminar este apartado con unos comentarios sobre este nuevo capítulo que hoy se inicia con un gran futuro y que supone un nuevo campo en el concepto multidisciplinar de nuestra especialidad con la colaboración de radiólogos y cirujanos.

La punción por aguja fina que siempre empleamos para el diagnóstico de las lesiones de mama, está hoy siendo en principio superada por todo el campo de la radiología intervencionista en el que la extracción no de células solo, sino de cilindros más o menos gruesos de tejido, contribuye a un mejor diagnóstico de lesiones incluso no palpables con diagnósticos histológicos completos y en algunos casos sobre todo de patología no maligna a la terapéutica definitiva de estas lesiones (21).

De cara a las biopsias con aguja gruesa utilizamos el trucut normal y el mamotomo o toma de esas mismas muestras de cilindros por aspiración y en un único pinchazo. En ambos casos se extraen varios cilindros que facilitan el diagnóstico de muchas patologías, ahorrando intervenciones o tiempo de las mismas.

En el caso de tumores benignos confirman el diagnóstico con seguridad pudiendo después controlar a la paciente sin riesgos. En el caso de patología maligna, confirman el diagnóstico preoperatorio y permiten plantear el tratamiento definitivo sin biopsia intraoperatoria y sin riesgos legales.

En la experiencia de nuestro servicio de radiología se hizo una amplia serie de ellas que fue presentada en el XXV congreso de la SERAM en Madrid, por la Dra. Cristina Miró, en las que confirmábamos la utilidad para el diagnóstico incluso de las microcalcificaciones, comprobando la presencia de las mismas en las radiografías de los cilindros extirpados y contribuyendo al diagnóstico preoperatorio de estas lesiones (22) (Fig. 3).

Por supuesto que en una hiperplasia epitelial atípica o en un CDIS no elude la intervención para extirpar



Fig. 3.

toda la lesión, pero podría plantearse el protocolo en razón de su extensión de cara al tratamiento definitivo.

En aquella serie, la Dra. Miró recogía 283 lesiones no palpables de mama, de las que con esteroataxia extraía cinco cilindros para el diagnóstico. Las imágenes mamográficas correspondieron a 67 nódulos (30%), 23 imágenes de aspecto espiculado, 16 asimetrías y 117 microcalcificaciones. El porcentaje de muestras insuficientes fue del 4%, correspondiendo a patología benigna el 68%. De los 63 casos de patología maligna 26 (41%) fueron CDIS y 37 carcinomas invasivos (22).

El mayor tamaño de los cilindros se obtiene con el método ABBÍ. Se basa en la localización esterotáxica de la lesión, de tal modo que mediante proyecciones radiográficas (imagen digitalizada) especiales con toma desde diferentes ángulos, permite determinar la situación espacial de estas lesiones observadas previamente en los mamogramas con un sistema robotizado de la localización (23).

Un programa de computador establece las coordenadas en los tres ejes del espacio de dichas lesiones y determina la vía más adecuada para su extirpación.

Mediante una cánula cilíndrica especial y a través de una mínima incisión cutánea tras anestesia local y sedación, se alcanza la lesión prefijada englobándola dentro de la cánula con márgenes de seguridad y control radiográfico digital del procedimiento en todo momento.

Una vez que se ha producido el atrapamiento de la lesión, se separa el espécimen de la mama mediante sección con un lazo diatérmico, que coagula las posibles hemorragias y se extrae el cilindro juntamente con la cánula.

Previa hemostasia cuidadosa si es necesario se sutura la herida y la enferma no requiere ingreso y puede realizar vida normal a las dos horas como en los procesos de cirugía ambulatoria.

Los cilindros pueden alcanzar hasta los dos centímetros, por lo que las lesiones no palpables pequeñas pueden ser extirpadas completamente con ánimo biopsico y en algunos casos de patología benigna incluso con fin terapéutico.

El único inconveniente es que en lesiones malignas con márgenes afectados o muy próximos, habrá que hacer una reextirpación de los márgenes como en toda



Fig. 4.

tumorectomía o segmentectomía quirúrgicas, pero aquí los márgenes no están marcados y es necesario extirpar todo el cilindro peritumoral, dificultando más la reconstrucción de la glándula que en la mayoría de los servicios no se realiza esperando a que el tejido de granulación rellene la cavidad (Fig. 4).

El siguiente de los apartados, necesarios al comentar los cambios o los avances de la cirugía al servicio del tratamiento del cáncer de mama, se refiere a lo que hoy hacemos referente al manejo de los ganglios regionales.

Hace unos años comentábamos cómo se iniciaba un nuevo paso atrás en el péndulo del tratamiento quirúrgico. La cadena de las mastectomías se fue reduciendo. Se dejó pronto la radical ampliada y la norma durante la primera mitad del siglo pasado era la mastectomía radical de Halsted. Después se inició la conservación de los pectorales y realizamos habitualmente las mastectomías modificadas, Merola-Patey o Madden, según se conservan uno o los dos pectorales. En la década de los ochenta se inicia el tratamiento conservador y en esta doble vía de mastectomía radical modificada versus tratamiento conservador, nos movemos hasta el día de hoy, como ya quedó claro arriba.

Sin embargo en todas estas técnicas quirúrgicas el tratamiento de la axila era el mismo, y su vaciamiento completo era para nosotros la regla. Hoy también esto ha cambiado. Y quiero comentarlo apoyando este cam-

TABLA III  
VACIAMIENTOS GANGLIONARES  
Evolución de la frecuencia de axilas negativas

	1963 - 70	33,7%
	1971 - 75	38,7%
	1976 - 80	48%
	1986 - 90	60%
En la actualidad	Consulta general	66%
	Telefónica	74%
	Biopsia Rx	88,5%

bio pero con prudencia y sobre todo seleccionando los criterios que hoy nos llevan en este camino.

¿Han cambiado los criterios con los que apoyábamos el vaciamiento axilar?

Decididamente no. Seguimos manteniendo unos mismos conceptos; pero lo que ha cambiado por completo es la patología que vemos y las enfermas que hoy intervenimos como comentábamos antes.

Dos claras muestras de ello en nuestra experiencia pero de las que pueden encontrarse muchas en la literatura. El Dr. Carlos Sogo dirige una tesis doctoral en La Coruña que es leída en 1999 y que tuve la suerte de juzgar en el tribunal. En ella se recoge cómo la frecuencia de afectación axilar en las pacientes que proceden de su servicio de cirugía general en Juan Canalejo, alcanzan un 42,2%, las que corresponden a la campaña de screening de Galicia eran sólo un 17,6% (24), y las pacientes de más de 400 lesiones no palpables de nuestro grupo de trabajo de FEMA eran de un 10,7% las axilas positivas.

La tabla III recoge la evolución de las pacientes de nuestro servicio de cirugía general de la F.J.D. a lo largo de las últimas décadas y ahí vemos cómo la frecuencia de axilas negativas que en la década de los sesenta eran de un 33,7%; en la actualidad si proceden de la consulta de cirugía general son ya de un 66%, las que proceden de la compañía Telefónica que sin campaña de Screening, sí tienen un centro de atención primaria son un 74% y las que proceden de las biopsias radioquirúrgicas llegan al 88,5% (1).

Esto quiere decir que en los últimos años estábamos haciendo en todos los servicios un 75% de los vaciamientos axilares innecesarios con las posibles complicaciones que ello conlleva y sobre todo la necesidad de los cuidados del brazo a lo largo de toda la vida. Era lógico pensar que el presente, hoy, y el futuro a partir de la década de los 90 fuera por otros derroteros y caminos de investigación, como ya comentábamos entonces.

Ya Woods en 1994 escribía "tres métodos de utilidad clínica en el esfuerzo de investigar factores preventivos. La primera es la esperanza de que alguna combinación de estos factores pueda ser identificada con un mayor poder predictor que el estado de los ganglios, y eliminar

la necesidad de una disección axilar como maniobra de clasificación". Y desde entonces no han parado y siguen sin parar publicaciones con estos intentos en diferentes campos, como luego resumiremos.

Primero me interesa recalcar en honor a esa prudencia que comentábamos, la respuesta que dejé en el aire hace un momento ¿Han cambiado realmente los criterios por los que siempre considerábamos necesaria esa disección axilar? Los repasaremos para convencernos de su actual vigencia.

Con toda la presencia de nuevos marcadores biológicos, de los que cada vez con más frecuencia leemos la importancia de muchos de ellos, siguen siendo sin duda los datos morfológicos los mejores factores pronósticos con los que hoy, igual que siempre seguimos contando (35). Y entre ellos es la afectación ganglionar el principal factor pronóstico, y la diferencia de resultados entre las pacientes con axila negativa vs positiva, no se puede comparar con ningún otro factor pronóstico. Y no sólo como factor cualitativo, sino incluso cuantitativo y nuestra experiencia y las de todas las escuelas es cómo a mayor número de adenopatías axilares afectadas, los resultados son porcentualmente peores. De esta manera, sabemos que es fundamental para valorar el pronóstico de una enferma con cáncer de mama, conocer el estado de los ganglios regionales, y el número de ellos afectos (26-28).

Por consiguiente es, aún hoy, imprescindible para valorar el diagnóstico de un cáncer de mama conocer el estado de la axila. Es necesario para valorar el pronóstico, y muchas veces imprescindible a la hora de decidir el protocolo de su tratamiento complementario. Y así decidimos tras un vaciamiento de axila a qué enfermas complementamos con radioterapia y cuales pueden librarse de ella.

Igualmente a la hora de decidir el protocolo de quimioterapia adyuvante, uno de los datos fundamentales es precisamente el número de adenopatías afectadas (23).

También sigue siendo importante a la hora de pensar en la curación de la enferma y su supervivencia. No es el objetivo fundamental, el curativo sino el diagnóstico para la indicación de esta técnica, pero que duda cabe de que también puede considerarse curativo, en el conjunto del protocolo a que una paciente con axila positiva se la ha sometido. De hecho ha resultado curativo en todas aquellas enfermas, y son muchas, que con axila positiva hemos dado de alta libres de enfermedad a los diez años de la intervención.

Así mismo puede tener una influencia fundamental en la calidad de vida de estas pacientes, aunque su evolución final no sea la curación, pues un vaciamiento axilar completo evita las recidivas axilares que tan mal pronóstico tienen en cuanto a la calidad de vida, con esas axilas bloqueadas con importante dolor y progresivo aumento del edema del brazo, y de muy mala solución quirúrgica, que en tiempo obligó a intervenciones demasiado radicales. Hoy con los vaciamientos completos en axilas positivas hemos dejado de ver esos cuadros tan dramáticos (8,30-32).

Somos conscientes de que es una maniobra quirúrgica que tiene su precio en cuanto a morbilidad, y en

razón de la radicalidad de su realización será mayor el riesgo de edema, con posible presencia de linfangitis y necesidad de cuidados del brazo para toda la vida. Pero no hay que olvidar que estamos hablando de pacientes con esa axila ya positiva y que de no realizar el vaciamiento o hacerlo incompleto, puede quedar patología en la axila con riesgo de recidivas, y rebotes de enfermedad, y si se añade la radioterapia como es obligatorio en axilas positivas y no vaciadas, el riesgo de estas complicaciones es mucho mayor y el porcentaje de linfedema, mucho más elevado.

Por consiguiente, está claro que nos encontramos ante dos grupos de enfermas completamente distintas y cuyo protocolo de tratamiento en razón del pronóstico de los mismos es completamente diferente. Aquellas enfermas que tienen la axila afectada y las que no tienen adenopatías metastáticas. El problema es poder conocer de antemano a cual de estos grupos pertenece una paciente, y hoy por hoy, esto con certeza no puede saberse. Nos basamos como siempre en oncología en datos estadísticos y en porcentajes de riesgo aceptando los errores que éstos conceptos puedan tener.

Para las primeras seguimos aceptando y realizando un vaciamiento axilar completo de los tres niveles axilares.

¿Qué factores nos influyen para tratar de seleccionar este grupo? Por supuesto que en primer lugar los datos clínicos de la paciente y del tumor. La exploración clínica de la axila ya selecciona un buen grupo de pacientes que son la mayoría de las axilas clínicamente afectadas. Todas las N2 y la mayoría de las N1 clínicas. Es cierto y suficientemente comprobado y publicado, cómo puede existir entre las N1 clínicas un 30% de errores, pero el 70% de aciertos lógicamente influye en la inclinación a vaciar estas axilas si no tuviéramos algún otro método como el estudio del ganglio centinela del que luego hablaremos (8,30-32).

Además de la exploración clínica barajamos en la selección, los parámetros morfológicos. En muchos de ellos ya conocemos estos datos por tener estudio histológico previo, bien por biopsia preoperatoria abierta o con trucut, y el estudio del grado histológico y nuclear, la presencia de invasiones linfáticas en el seno del tumor y el número de mitosis, nos pueden orientar sobre el riesgo no sólo de posible generalización de la enfermedad, sino además del mayor riesgo de afectación ganglionar regional. En otros casos tendremos además el estudio de receptores y marcadores y un test de proliferación que contribuirían también a orientar el pronóstico y el mayor o menor riesgo de afectación axilar.

El dato posiblemente más importante para esta selección es el tamaño tumoral que, por otra parte, sabemos que es un parámetro suficientemente comprobado y publicado repetidamente (27,28). Ya en 1971 Haagensen publicaba su experiencia en este sentido. En lesiones no palpables el porcentaje de axilas afectadas es de 19,2%, en tumores entre 0 y 1 cm 22,7%, de 1 a 2 cm 24,2%, de 2 a 3 cm alcanza el 30% y por encima de este tamaño supera el 46% (33).

La serie más reciente de Veronesi establece la relación del tamaño con la axila afectada o incluso señala

en su amplia experiencia publicada, la relación con el número de ganglios afectados. En su serie los T1 sólo tienen axila libre en un 51,1%, para el conjunto de los T2 un 30,3% y para los T3 un 22,2% (28).

De esta publicación extraemos otro dato importante para los partidarios en axila positiva de hacer vaciamientos sólo de los niveles I y II. La afectación del nivel III en relación al tamaño tumoral es de un 35,2% para los tumores de menos de 2 cm; entre 2 y 5 cm el porcentaje es del 53,8% y para el conjunto de los tumores mayores de 5 cm un 74,7%. Datos todos para pacientes con afectación axilar (28).

Estos datos justifican que en todos los protocolos de estudio del ganglio centinela, como luego veremos, se establezca para su estudio la realización en pacientes con tumores que no sobrepasen los dos centímetros, pues no hace rentable la exploración el alto porcentaje de afectación con tumores mayores.

En nuestro protocolo también insistimos en estos tumores mayores, en la necesidad de un vaciamiento axilar completo, de los tres niveles axilares, pues de lo contrario podría quedar patología axilar en una tercera parte de las pacientes y la necesidad de añadir radioterapia en la axila añadiría yatrogenia y aumentaría el riesgo de recidivas regionales.

Por último otro de los criterios selectivos a la hora de marcar la indicación del vaciamiento axilar son aquellas pacientes que con patología más avanzada se han sometido a un protocolo de quimioterapia neoadyuvante. Muchas veces la respuesta local regional del tratamiento es tan radical que llega a desaparecer el tumor o alcanzar tamaños mucho más pequeños que facilitan la posibilidad de un tratamiento conservador (34). Aunque la respuesta clínica regional es a veces tan ostensible como la local y las axilas parezcan libres, de cualquier manera en estos casos, en los que como veremos también se rechazan para el estudio del ganglio centinela, nosotros realizamos siempre un vaciamiento axilar completo.

Hasta aquí lo referente a las enfermas en las que sospechamos que la axila es positiva. Pero queda un importante número de pacientes, cada vez más numeroso, como antes veíamos, en los que es lógico pensar que la axila tenga muchas más posibilidades de ser negativas.

Hacia el diagnóstico de este grupo de pacientes se han orientado numerosos estudios en los últimos años para su selección, y en la última década del siglo pasado se han publicado numerosos intentos en este sentido, utilizando factores clínicos y morfológicos. Lógicamente se escogían aquellas pacientes con las características menos malignas y por ello con menor frecuencia de afectación axilar (35).

El primero de estos parámetros era el tamaño tumoral. Los tumores microinfiltrantes apenas tienen afectación ganglionar y en tumores T1a es decir, con menos de 5 mm de tamaño, el riesgo de afectación axilar no sobrepasa en la mayoría de las series el 3%.

Otro de los parámetros morfológicos utilizado es la diferenciación celular. Entre los carcinomas infiltrantes, los más diferenciados son los carcinomas tubulares en los que la afectación axilar se cita solo en un 2-3%.

El tercero de los criterios es la edad de las pacientes, pues también hay grupos de trabajo que señalan diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres por encima de los 60 años en relación con las más jóvenes (35).

Así seleccionaríamos grupos de pacientes con tumores pequeños (T1a), carcinomas tubulares, de bajo grado y mujeres de mayor edad en las que podría obviarse el vaciamiento ganglionar. Sin embargo como hemos visto en todos estos grupos existe un pequeño porcentaje de casos en los que equivocáramos el diagnóstico. Probablemente necesitaríamos muchas pacientes y largos años para que las diferencias fueran estadísticamente significativas pero a la larga seguro que aparecerían.

Es natural pensar que la investigación hacia métodos menos cruentos que el vaciamiento ganglionar axilar para el diagnóstico, tendría, y de hecho tiene mayor y más segura aceptación.

En esta línea se barajan hoy dos técnicas distintas. Por una parte el Pet-Scan y por otra la determinación y estudio del ganglio centinela.

No está resultando tan esperanzadora la respuesta de la tomografía por emisión de positrones para el diagnóstico de la enfermedad regional, y sobre todo en un cáncer de mama inicial en los que se sospecha la ausencia de dicha afectación, o la presencia de escasas metástasis y muy pequeñas.

La utilización de la F.D.G-18 (Dexoxi-fluoro-D glucosa, marcada al fluor18) determina la diferencia del metabolismo glicolítico entre los tejidos sanos y los tumorales por la aceleración de la glicolisis aeróbica en la mayor parte de los tumores malignos; pero esta aceleración parece estar en relación con el crecimiento tumoral (36). Es lógico pensar que obtendremos una mayor rentabilidad con esta técnica en el diagnóstico de las metástasis en tumores de mayor evolución. También se ha demostrado que quizás por falta de especificidad del radiofármaco para los cánceres de mama, no existe una correlación habitual entre los criterios metabólicos medidos por el Pet-Scan y los criterios histológicos (36).

También sabemos que probablemente debido a la heterogeneidad celular de los tumores, los nódulos linfáticos responden metabólicamente de un modo diferente (34).

La reducción actual de la frecuencia y radicalidad de los vaciamientos ganglionares viene fundamentalmente de la mano de la cirugía radiodirigida para la *biopsia selectiva del ganglio centinela*. Está siendo sin duda la causa del nuevo, y hasta ahora último, paso atrás en la cirugía al servicio del tratamiento del cáncer de mama.

El soporte anatómico de esta técnica surge de la teoría mecanicista de Halsted (37) con su famoso decálogo que luego fue denostado y suplantado por los criterios de Fisher (38). Es curioso que lo que a Halsted le sirvió para implantar la norma de una mastectomía radical con la necesidad de vaciar todos los ganglios, hoy nos sirva para tratar de evitarlo.

Conocemos desde aquella época cómo la diseminación linfática en el cáncer de mama es progresiva y bastante ordenada en la mayoría de los casos. La mayor

parte de ese drenaje linfático va hacia la vía axilar rodeando el pectoral mayor para buscar los ganglios mamarios externos bajos o subclaviculares y de ahí hacia los más altos o centrales, y desde la porción externa de la axila (Nivel I de Berg) siguiendo la vía linfática subclavicular y por debajo del pectoral menor (Nivel II de Berg), al vértice de la axila por dentro de pectoral menor (Nivel III) y desde allí desembocar en la circulación mayor (39).

Sólo una pequeña parte de la linfa utiliza otras vías, fundamentalmente la mamaria interna por drenajes, aquí en paralelo, que alcanzan los ganglios del 2º, 3º y 4º espacio intercostal. Otras vías menos importantes llevarían a la linfa por los planos fasciales profundos hacia arriba a buscar los ganglios interpectorales o de Roter, o alguna vía axilar interna, o hacia abajo, por la vaina del recto anterior; pero estas son más inconstantes e infrecuentes (40).

Es cierto y todos tenemos de ello experiencia que no siempre ocurre de un modo ordenado y progresivo. Las skip metástasis o saltos metastáticos con afectación de ganglios más internos o superiores sin afectación de los más próximos, son raros pero existen y en la literatura encontramos porcentajes para todos los gustos (27,28).

Quizás nuestra experiencia está al lado de cifras escasas que oscilan alrededor del 3-5% (26), pero como veremos este problema de localización de un ganglio centinela en una situación no habitual, o en la cadena de la mamaria interna, no va a ser un problema para su identificación si usamos nanocoloides marcados, y no sólo colorantes.

El término de ganglio centinela procede de la década de los sesenta y es utilizado por primera vez por Cabañas (41) que llamó así al primer ganglio que se afectaba en región inguinal por un cáncer de pene. Fue precedido por los hallazgos de Gould en un tumor de parótida (42) y por los de Busch (43) tras utilizar un contraste radiológico en el drenaje linfático testicular y detectarlo en los ganglios inguinales.

Posteriormente se utilizó por primera vez para detectarlo en el melanoma maligno por Morton (44) utilizando también colorantes en las lesiones de las extremidades y describieron los primeros mapeos linfáticos intraoperatorios. A partir de entonces se utilizó en múltiples tumores sólidos y enseguida en el cáncer de mama, en donde con el del melanoma, son los tumores donde han adquirido mayor auge en la actualidad.

En resumen, llamamos ganglio centinela al primer ganglio que puede afectarse por la diseminación de las células de un tumor en la cadena linfática correspondiente. Lógicamente podría tener localizaciones diferentes para un mismo tipo de tumor, y el problema será localizarlo con cualquier técnica siguiendo el trayecto de ese recorrido, para su análisis intraoperatorio, y para decidir la actuación posterior dependiendo de su afectación o no.

Guiliano y cols. utiliza por primera vez colorantes vitales para la detección del ganglio centinela en el cáncer de mama (45) y Alex y Krag describen por primera vez la utilización de trazadores radioactivos y una sonda detectora de partículas gamma portátiles, demostrando

su utilidad en un modelo animal y que ambos métodos, colorantes y trazadores eran igualmente efectivos (46). Desde los años 70 se introdujeron sustancias coloidales marcadas con Tecnesio 99, como el sulfuro de antimonio coloidal, sulfuro de remio, fosfato de estaño, etc.

A partir de los trabajos de Guiliano (47) usando colorante solo y posteriormente otros muchos isótopos (48-50) o usando ambas técnicas combinadas (51,52) se confirma la efectividad de la técnica que sobrepasa el 90% y la eficacia que en algunas series tras una curva de aprendizaje obligatoria alcanza el 100%. Y se generaliza su empleo en muchas escuelas.

La técnica es sencilla. En nuestra experiencia utilizamos sólo las sustancias coloidales, concretamente sulfuro coloidal marcado con Tecnesio 99. No existe unanimidad en los criterios de las diferentes escuelas sobre la dosis a administrar, el lugar de la inyección y el tiempo a transcurrir entre la inyección y la intervención.

En España hubo el año pasado dos conferencias consenso para unificar criterios y comparar experiencias entre diferentes hospitales. Fueron en Salamanca (5) y en Valencia (19) y en ambas se establecieron unos criterios, que lógicamente fueron muy semejantes, para su utilización. Hubo en total representantes de 20 hospitales de toda la geografía nacional. Trataré de resumir las conclusiones.

La mayoría utilizábamos sólo radiotrazador, sólo cinco de los participantes utilizaban colorantes, aunque se consensuó que la utilización de ambas técnicas alcanzaba mayor índice de eficacia.

Los radiotrazadores utilizados eran sobre todo albúmina nanocoloide, sulfuro de remio y albúmina microcoloide, con un tamaño de partículas que oscilan entre 50 y 300 nanómetros. La vía de inyección puede ser peritumoral, intratumoral o subcutánea. La mayoría utilizamos la peritumoral y la dosis oscila entre 1 a 5 ml por vía peritumoral o subcutánea y 0,5 ml intratumoral. El tiempo transcurrido entre la inyección del radiotrazador y la localización intraoperatoria oscila entre 2 y 24 horas. En nuestra experiencia comparamos los resultados de dos series en nuestra curva de aprendizaje de 110 pacientes, que fue motivo de la tesis doctoral de la Dra. Carmen Resino (53), comparando los resultados de la exploración precoz a las dos horas de la intervención y a las 18 horas realizada la tarde anterior. La eficacia de los resultados fue mayor cuando la realizamos a las 18 horas.

Se realiza una gammagrafía preoperatoria para la localización externa del punto axilar de mayor captación, sin embargo una gammagrafía preoperatoria negativa no supone la negatividad de la localización intraoperatoria con la sonda. En estos casos se aconseja utilizar la combinación del colorante cuya utilización se hace también por vía peritumoral y 15-20 minutos antes de la intervención.

En nuestra experiencia la linfografía precoz realizada a los 30-60 minutos de la inyección fue positiva en el 74% de las pacientes. La gammagrafía realizada a las 18 horas fue positiva en el 91%. La eficacia en el acto operatorio para su localización alcanzó el 95%.

Se considera ganglio centinela o ganglios centinelas a todo ganglio donde la gammasonda detecta más radio-

actividad que la base del campo y vemos como desaparece con la extirpación del mismo. El número de ganglios centinelas, citados en la mayoría de las series, extirpados por paciente, oscila de 1 a 3 y en nuestra experiencia la media fue de 2,3 ganglios por paciente.

La mayor controversia fue en el campo de la Anatomía Patológica, por las mayores dificultades que lleva el diagnóstico intraoperatorio de estos ganglios. Aunque predominaba la realización del diagnóstico intraoperatorio en la mayoría de los hospitales, algún patólogo descartaba la seguridad de este diagnóstico.

Se habló de realizar cuatro cortes en el ganglio con presencia de ocho superficies de las que se puedan tomar prontas con hematoxilina-eosina y confirmar con estudio inmunohistoquímico con técnica rápida o con cortes por congelación. Se aconsejó conservar restos para estudios e IHQ con citoqueratinas si los previos con HE eran negativos.

La presencia de micrometástasis ganglionares a las que se definió como metástasis de menos de 2 mm adheridas al endotelio, aconsejaban la realización de un vaciamiento completo y obligan a quimioterapia adyuvante.

La presencia de metástasis en el ganglio centinela cuando se encuentran en la mama interna es indicación de vaciamiento axilar y de radioterapia sobre el resto de esta cadena. Como N3 llevarían siempre tratamiento adyuvante.

Se establecen los criterios de inclusión y exclusión entre los expertos participantes en la reunión de consenso, con una experiencia total de 1.225 casos de detección (19).

Se excluían todas las pacientes con adenopatías axilares clínicas (N1 y N2), así mismo las pacientes que hubieran tenido quimioterapia y/o radioterapia previa. Era criterio de exclusión relativo las pacientes con cirugía previa y por supuesto no se utilizaba la técnica en procesos multicéntricos, ni los isótopos en gestantes.

Los criterios de inclusión eran lógicamente las N0 o axilas negativas clínicas y en cuanto al tamaño tumoral se establecía un límite en los 3 cm para la fase de validación y hasta 2 cm en la fase terapéutica. Como vimos antes, el porcentaje de afectación axilar de tumores mayores no hace útil ni rentable la técnica. Por supuesto una indicación precisa sería los CDIS de tipo comedo y de alto grado, sobre todo en aquellos que por su gran extensión nos obliguen a realizar una mastectomía.

Se confirmó la necesidad de un periodo de valoración y aprendizaje de la técnica, de todo el equipo que coopera, cirujanos, patólogos y especialistas en medicina nuclear, y que en nuestra opinión no debe bajar de los 50 casos. Nosotros utilizamos 110. Será necesario siempre un consentimiento informado.

En todas las experiencias se cita un pequeño porcentaje de falsos negativos que no debe pasar nunca del 5% y es preciso que ese riesgo lo conozcamos y lo aceptemos todos.

En el momento actual nosotros realizamos la exploración por rutina y de nuestra experiencia sacamos varias reflexiones. En primer lugar la selección marcada de las pacientes con tumores de menos de 2 cm para la

fase terapéutica en la que nos encontramos después de más de 250 casos. Y ante los casos dudosos o limítrofes, por la misma incisión de 2-3 cm, extraemos para estudio diferido algo de la grasa axilar, habitualmente en la parte más baja y externa de la axila. Esta extirpación no compromete en absoluto las vías de drenaje linfático del brazo y nos tranquiliza el estudio diferido de cuatro o cinco ganglios que confirman la negatividad del centinela.

En esos casos dudosos incluimos aquellos en los que la captación axilar es muy baja aunque exista y pueda detectarse el G.C. Hemos comprobado cómo la mayoría de los G.C. positivos corresponden a adenopatías con poca captación en donde posiblemente la metástasis impida la captación del isótopo y la mayoría de las pruebas negativas en las que no se detecta el G.C. corresponden a axilas positivas.

Por supuesto si en la gammagrafía se marca más de un punto con clara concentración y en situaciones diferentes extraemos los dos o tres focos y si está en la cadena mamaria interna extirpamos también el ganglio centinela. Si es positivo realizamos un vaciamiento axilar completo. La ventaja de utilizar isótopos es que no dificulta el diagnóstico la escasa frecuencia de skip metástasis, pues la mayor captación de un ganglio interno nos obliga al estudio de su posible afectación aunque el nivel externo sea negativo.

Es curioso, todos lo hemos observado, cómo ha aumentado la presencia de micrometástasis en los ganglios axilares que antes no veíamos. No creemos que ahora sean más frecuentes. Creemos que un estudio tan detenido y exhaustivo del G.C. descubre la presencia de micrometástasis que antes pasaban desapercibidas. Sobre todo porque esas micrometástasis aparecen fundamentalmente en el ganglio estudiado como centinela y menos en el resto de los ganglios axilares de una axila positiva ya en el estudio rutinario diferido.

Aquí surgen algunas preguntas aún sin contestar. ¿Qué importancia biológica y sobre todo pronóstica tienen esas micrometástasis axilares? Las micrometástasis en los CDIS parece que no la tienen. ¿Ocurre lo mismo con éstas? Creemos que no, pero empíricamente y por eso en estos casos completamos el vaciamiento aún con el convencimiento de que en estas pacientes "escogidas" lo más frecuente es que ese ganglio positivo sea el único de toda la axila.

¿Qué pasaría si revisáramos ahora con el mismo detenido estudio todas las axilas que en su día se dieron como negativas? ¿Nos encontraríamos con la misma frecuencia esas micrometástasis? Y lo que nos preocuparía más ¿Corresponderían esos casos a pacientes que diagnosticadas de N0 han sufrido tratamientos menos agresivos y/o han tenido peores evoluciones que no esperábamos en los casos de mejor pronóstico? Hoy por hoy nos quedamos con estas dudas.

Terminaremos este capítulo resumiendo que es una técnica que consideramos hoy imprescindible para el manejo de estas pacientes de mejor pronóstico clínico, por otra parte hoy, gracias a Dios, más frecuentes.

Estamos sin duda ahorrando muchos vaciamientos innecesarios y evitando muchas complicaciones, quizás

la mayoría no importantes, pero que contribuyen a lograr una mejor calidad de vida en las pacientes precozmente diagnosticadas.

Un nuevo paso atrás de la cirugía al servicio del tratamiento del cáncer de mama, pero que sin duda merece la pena para estos pacientes.

Abre también un camino para el futuro. Hoy aún un sueño, pero muchos se están realizando. Esas partículas trazadoras que marcan el camino de la dise-

minación linfática, un día podrán ir marcadas con un anticuerpo monoclonal específico para un tipo concreto de cáncer de mama, y quizás puedan señalarlos específicamente las metástasis, y entonces realizaremos, o realizarán, los que nos sigan, un vaciamiento axilar selectivo, extirpando solamente aquellos ganglios que tengan las metástasis, y respetando los ganglios normales para que sigan con su misión de reserva.

## BIBLIOGRAFÍA

- San Román Terán JM. Papel Actual de la cirugía en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, en "Cáncer de Mama" de E. Díaz Rubio. Ed. You B US, SA, 1999; cap 3: 49-72.
- San Román Terán JM. Tratamiento conservador del cáncer de mama. En Cirugía Conservadora y mínimamente Invasiva de Enrique Martínez Rodríguez y José Paz Jiménez. Ed. por Servicio de Publicaciones de Universidad de Oviedo 1997: 113-27.
- San Román Terán JM, Díaz Faes J, Ruibal Morel A, et al. Tratamiento radical del Cáncer de mama, en Cáncer de Mama de G. Hernández, Edgardo Bernardelo y J. A. Pinoti.- Bd Mc Graw-Hill. Interamericana, 1998; Cap. 5-3: 242-308.
- Patey DH, Dison WH. Prognosis of carcinoma of the breast in relation to type of operation performed. Br. J, 1948; Cancer 2: 7.
- Ganglio centinela y cáncer de mama. Reunión Nacional Consenso de Salamanca. Rev Senol Patol Mam, 2002; 15 (1): 49-50.
- Fisher B, Wolmark N. Limites surgical management for primary breast cancer: a commentary on the NSABP reports. World J Surg, 1985; 9 (5): 682-91.
- Morris D, Aisner J, Elias EG, et al. Mastectomy as an adjunct to comgination chemotherapy. Arch Surg, 1978; 11383: 282-4.
- Quentin P, Cutuli B, Velten M. Lymph node recurrence in breast cancer. Report of 1114 cases of infiltrations cancer. Presse Med Jun 2001; 30 (20): 996-1000.
- Veronesi U, Salvadori B. Breast Conservation Trials from the Milan Nacional Cancer Institute. Chapter 17-3. In Disease of the breast. Ed by Harris J. R., Lippman M. E., Morrow M. and Helman S. Lippineott-Raven Publisher. Philadelphia. 1995.
- Salvadori B. Local recurrences after Breast-Conserving treatment: an open problem. Semin Surg Oncol. Jan-feb 1996; 12: 46-52.
- Skinner KA, Silverstein MJ. The Management of ductal carcinoma in situ of the breast. Endocr Relat Cancer. Mar 2001; 8 (1): 33-45.
- Azavedo E, Svane G. Radiologic aspects of breast cancers detected ythrough a breast cancer screening program. Eur J Radiol 1991; 13: 88-90.
- Frondimier E, Lorimier G, Guerin BobletV, et al. Breast microcalcifications: Multivariate analysis of radiologic and clinical factors for carcinoma. World J Surg. Mar 2002; 26 (3): 290-6.
- Tardivon AA, Gruinebretiere JM, Dromain C, et al. Imaging and management of nonpalpable lesions of the breast. Eur J. Radiol An 2002; 42 (1): 10-6.
- Medina Reinoso C. Modelo de Perfil de riesgo de cáncer de mama en lesiones no palpables. Aplicación informática del modelo estadístico. Tesis doctoral. Dpt. Cirugía Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Madrid. 1998.
- Silverstein M, Rosser R, Gierson E, et al.- Axillary limph mode disection for Intraductal carcinoma. It is indicated?. Cancer 59 (1819-1824). 1987.
- Diago MV, Díaz-Faes J. Biopsias quirúrgicas sin esterotipia de lesiones no palpables de la mama. Rev Sen Patol Mama 1993; 6: 159-64.
- San Román Terán JM, Medina C, Turrión F, et al. Cirugía Este-reotáctica en lesiones no palpables de la mama. Rendimiento y correlación radiopatológica. Cir Esp 1996; 60: 366-70.
- Díaz-Faes J., Fuster C.A., Conferencia de Consenso sobre el ganglio centinela en el cáncer de mama. Oncol Abril 2002; 4 (5) 154-6.
- Boyages J., Delaney G., Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis cancer. Apr.2000, 15, 88 (8): 1976-7.
- Miró C. Correlación radiopatológica de las lesiones mamarias no palpables (tesis doctoral). Universidad Autónoma de Madrid. 1995.
- Miró C, Ramiro E, Mariño P, et al. Biopsia con aguja gruesa de lesiones mamarias no palpables en 233 pacientes. Comunicación al Congreso de la SERAM. Madrid. Mayo 2001.
- Tejerina A, Rabadan F, Escalonilla A, et al. Situación actual del diagnóstico en patología mamaria. Importancia de la Protocolización en Medicina legal en Patología mamaria de Santiago Delgado y Armando Tejerina. Ed. Díaz Santos, 2002; Cap. 5: 81-118.
- Acea Nebriil B. Carcinomas infiltrantes no palpables de mama. Análisis de sus características clínicas y estudio multivariante de sus factores pronósticos y factores de riesgo para la axilar. Tesis doctoral. Universidad de La Coruña. 1998.
- Petek JA. Axillary dissection: Current practice and technique. Curr Robl Surg 1995; 32: 267-323.
- San Román Terán JM. Vaciamientos ganglionares en el tratamiento del cáncer de mama. En International Forum postmastectomy Lymphoedenoma treatment. Monografía ed. lab. Iquinos-a/Faes.- 4-11, IX. 1996.
- Rosen PP, Desser ML, KinneDW, et al. Discontinuosos or Skip Metastases in Breast Carcinoma. Analysis of 1228 Axillary Dissections. Ann Surg 1983; 197: 3, 276-83.
- Veronesi U., Luini A., Galimberti S., Schini V., and Rilke F. Extent of metastatic axillary involvement in 1446 cases of breas cancer. Eur J Of Surg Anal 1990; 16 (2): 127-33.
- Kantarjian H. M., Hortobagyi G.N., Smith T.L., Blumenschein G.R., Montague E., Buzdar A.U., Martin R.G. The management of localli advanced breast cancer: a combined modality approach. Eur J. Cancer Clin Oncol 1984; 20 (11): 1353-61.
- Danforth JR, DN, Findlay P.A., et al. Complete Axillary Lymph Node Dissection for Stage I-II Carcinoma of the Breast. Jour Clin Oncol 1986; 4 (5): 655-62.
- Singhal H, O'Malley FP, Tweedie E, et al. Axillary node disecction in patients with breast cancer diagnosed through the Ontario breast screening program: a need for minimally invasive techniques. Can J Surg 1997; 40 (5): 377-82.
- Veronessi U, Galimberty V, Zurrída S, et al. Pronostic Significance of numbar an Level of axillary node Metastases in breast cancer. The breast. 1993; 2: 224-8.
- Haagensen CD. Diseases of tre breas. Philadelphia: WB Saunder Company, 1971.
- Touboul E, Buffat L, Lefranc JP, et al. Schlienger M. Possibility of conservative local treatment after combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer.
- Silverstein MJ, Giersen ED, Waisman JR, et al. Predicting axillary node positivity in patients with invasive carcinoma of the

- breast by using a combination on T category and palpability. *J. Am. Coll Surg.* 1995; 180: 700-4.
36. Persons DA, Schek N, Hall BH, et al. Increased expression of p53-associated genes in oncogene-transformed and growth-accelerated states. *Molecular Carcinogenesis* 1989; 2: 88-94.
  37. Halsted W.S. The results of operating for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to Jan 1894. *Ann Surg.* 1894; 20: 497-555.
  38. Fisher B. The revolution in breast surgery. *World J Surg.* 1985; 9: 653-66.
  39. Danforth JRD. The role of axillary lymph node dissection in the management of breast cancer: *Princ. Pract of Oncol.* Feb. 1992; 6 (2): 1-16.
  40. Orts Llorca F. *Anatomía Mamaria.* Editorial Científica Médica. Barcelona. 1944.
  41. Cabañas RM. An Approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-66.
  42. Mansel RE, Khonji NI, Clark D. History, present status and future of sentinel node biopsy in breast cancer. *Acta Oncol.* 2000; 39 (3): 265-8.
  43. Bush FM, Sayegh ES. Roentgenographic visualization of human testicular lymphatics a preliminary reports. *J Urology* 1963; 89 (1): 106-10.
  44. Morton DL, Wen DR, Foshag LJ, et al. Intraoperative lymphatic mapping and selective cervical lymphadenectomy for early-stage melanomas of the head and neck *J. Clin Oncol.* 1993; 11: 1751-6.
  45. Giuliano AE, Dale PS, Turner RR, et al. Improved staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann Surg* 1995; 22: 394-401.
  46. Krag DN, Meijer SJ, Weaver DL, et al. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. *Arch Surg.* 1995; 130: 654-8.
  47. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994; 220 (3): 391-401.
  48. Alex JC, Weaver DL, Fairbanks JJ, et al. Gamma probe-guided lymph node localization in malignant melanoma. *Surg Oncol.* 1993; 2: 303-8.
  49. Ege GN. Lymphoscintigraphy-Techniques and applications in the management of breast carcinoma. *Sem Nucl Med* 1983, 13 (1): 26-33.
  50. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 394: 1864-7.
  51. 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.
  52. Hill A, Tran K, Akhurst T, et al. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Ann Surg* 1999; 229 (4): 528-35.
  53. Resino Gonzalo MC. Utilidad clínico-biológica de la linfogammagrafía (Ganglio centinela) en tumores malignos mamarios. Tesis doctoral. UC Madrid. 2001.

# Papel de la radioterapia en el tratamiento conservador del cáncer de mama

M. MURILLO GONZÁLEZ, E. LANZÓS GONZÁLEZ

*Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad en la mujer. Su frecuencia es tan elevada que una de cada diez mujeres a lo largo de su vida va a padecer esta enfermedad de modo que, aunque las posibilidades de curación son elevadas, la morbilidad y mortalidad que produce son altamente significativas. Los enfoques de diagnóstico y terapéutico son cada vez más complejos y precisan, desde el inicio un enfoque multidisciplinar que cuente con la colaboración de diferentes especialistas (cirujanos, oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos, psicólogos,...), que trabajan en común para obtener el mejor resultado posible.

Hasta la década de los sesenta, el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama consistía en la mastectomía y la finalidad del tratamiento radioterápico era disminuir el índice de recidivas locales en el lecho quirúrgico. Progresivamente, se ha ido introduciendo el concepto de tratamiento conservador en el cáncer de mama y la necesidad del tratamiento radioterápico complementario para disminuir el índice de recidivas locales tras la cirugía.

La estrategia terapéutica actual debe conseguir un óptimo control locoregional junto a un tratamiento adyuvante que controle eficazmente las micrometástasis presentes. Por tanto, se trata de evaluar correctamente la indicación y secuencia de los tratamientos que aseguren el control global de la enfermedad y prolonguen la supervivencia con una adecuada calidad de vida.

La radioterapia es uno de los tratamientos que forman parte de esa estrategia. Su papel es fundamental en el tratamiento conservador del cáncer de mama, mostrando un beneficio claro en todas las pacientes, siempre que su empleo se realice dentro de una serie de indicaciones específicas, cuyo objetivo es conseguir el aumento del control locoregional.

En la actualidad, se han desarrollado importantes progresos técnicos que incluyen tanto la utilización de aceleradores lineales de altas energías, como mejoras en la dosimetría clínica. La planificación y dosimetría tridimensional con la ayuda del escaner permite delimitar con más exactitud los volúmenes a tratar, así como evitar al máximo la irradiación de los órganos sanos circundantes.

## RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO CONSERVADOR DEL CARCINOMA *IN SITU*

El carcinoma intraductal (CIS) se define como una proliferación en el sistema ducto-lobular de la mama, de células presumiblemente malignas, que por microscopía óptica, no infiltran la membrana basal. El CIS se presenta con un amplio rango de formas celulares con diferentes patrones de crecimiento y características citológicas. Las pacientes que son diagnosticadas de CIS tienen un riesgo aumentado de desarrollar un cáncer invasivo en esa mama. Aunque los criterios anatómo-patológicos están bien definidos, en ocasiones, y aun en manos de patólogos expertos, existen serias dificultades para realizar el diagnóstico diferencial entre carcinoma *in situ*, hiperplasia ductal atípica y carcinoma microinfiltrante.

Hasta la década de los ochenta, el CIS era una patología infrecuente con menos de un 1% de casos nuevos diagnosticados al año (1). La introducción de mamografías de alta definición ha permitido incrementar su número de forma dramática, y actualmente su incidencia está aumentando en más del 50% de casos nuevos al año desde 1983 a 1992 (2). Durante el año 2000 se estima que más de 42.000 casos nuevos habrán sido diagnosticados en EE.UU., representando el 19% de las neoplasias de mama.

En la década de los setenta, se pensaba que el CIS se trataba de una sola enfermedad con un único tratamiento, la mastectomía. Desde que se confirma que el CIS es una enfermedad con mucho mejor pronóstico que el cáncer de mama infiltrante, el tratamiento quirúrgico pasó a ser progresivamente más conservador. Durante casi todo el siglo XX, la mayoría de las pacientes con CIS presentaban síntomas al diagnóstico, como masas palpables o secreción por el pezón; pero con el desarrollo de la mamografía de alta resolución, la presentación clínica de la enfermedad ha cambiado, no presentando la mayoría de las pacientes lesiones palpables ni ningún otro síntoma.

El incremento de pacientes diagnosticadas con CIS es un fenómeno relativamente nuevo, por lo que existen pocos estudios prospectivos randomizados que ayuden en el complejo proceso de la toma de una decisión terapéutica. Existen diversos tratamientos que van desde la mastectomía seguida o no, de posterior reconstrucción, excisión de la lesión exclusivamente, hasta el tratamiento conservador seguido de radioterapia adyuvante. Actualmente, el concepto de carcinoma *in situ* como una enfermedad única no es válido. El CIS se entiende como un grupo heterogéneo de lesiones con un diverso potencial maligno y no es posible recomendar un solo tipo de tratamiento para un grupo tan amplio de lesiones.

#### TRATAMIENTO DEL CARCINOMA IN SITU

El proceso de selección de tratamiento, se ha ido haciendo más complejo y extremadamente controvertido en los últimos años. La mastectomía es curativo en cerca del 100% de las pacientes diagnosticadas de CIS con cualquier forma de presentación, (microcalcificaciones o lesiones palpables), con tasas de recidivas que oscilan entre el 0 al 4% de 5 y 10 años respectivamente (3). Este hecho, indudablemente representa un sobretreatmento para muchas pacientes, ya que resulta un hecho paradójico que a enfermas con carcinomas invasivos palpables se les ofrezca un tratamiento conservador, mientras que un tumor no infiltrante, que puede no progresar a invasivo, se les ofrezca un tratamiento más radical como es la mastectomía.

Incluso en la década de los 80, cuando se comenzó a realizar tratamientos conservadores para los tumores invasivos, el tratamiento para el CIS, una lesión de mejor pronóstico que las lesiones invasivas, continuaba siendo la mastectomía. El motivo es que muchas pacientes con tumores invasivos, habían entrado en estudios prospectivos randomizados en los años 70, cuando en esas fechas eran diagnosticadas muy pocas pacientes con CIS.

A mediados de los 80, se comenzaron a realizar ensayos prospectivos randomizados comparando la excisión de la lesión exclusivamente, frente a la excisión más tratamiento con radioterapia. Simultáneamente, diversos grupos comenzaron a publicar su experiencia en tumores infiltrantes, en pacientes tratadas con mastectomía frente a tratamientos conservadores. El tratamiento actual del CIS, está basado tanto en los estudios prospectivos como en las series individuales retrospectivas.

#### RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS RANDOMIZADOS

El primer estudio retrospectivo randomizado fue el publicado por el *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP, protocolo B-17) (4). Más de 800 pacientes con CIS extirpado y márgenes libres de enfermedad fueron randomizadas en dos grupos: uno de extirpación exclusiva de la lesión tumoral y otro de excisión más tratamiento radioterápico complementario. El estudio fue diseñado para contestar a la cuestión de si el tratamiento con radioterapia era necesario después del tratamiento conservador, y el principal objetivo era analizar el índice de recidiva ipsilateral de la enfermedad tanto de forma infiltrante como de CIS. Con un seguimiento de 5 años, el 27% de las pacientes en que se había realizado una excisión local había recidivado localmente, mientras que sólo el 12% de las pacientes que recibieron cirugía conservadora más radioterapia, habían tenido una recurrencia local, siendo las diferencias estadísticamente significativas. El descenso de recurrencias locales en las pacientes que recibieron radioterapia adyuvante, es estadísticamente significativo, tanto en la forma invasiva como carcinoma *in situ* (5). Cuando se analizaron los datos a 8 años de seguimiento, los resultados se mantenían iguales que a los 5 años y el NSABP continua recomendando tratamiento radioterápico complementario a todas aquellas pacientes que presenten un CIS de mama y que deseen un tratamiento conservador.

El trabajo inicial del NSABP B-17 tuvo múltiples problemas en el diseño del ensayo, como no requerir para ser incluido en el estudio una mamografía postquirúrgica, el no precisar el tamaño total de CIS, y lo más importante, no requerir el examen completo de la pieza quirúrgica, con lo que pacientes que presentasen focos de microinfiltración o afectación de márgenes pueden haber sido incluidas en el estudio.

Más recientemente, la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), ha publicado los datos de un ensayo prospectivo randomizado para el estudio del CIS (6) con una randomización similar a la planteada en el estudio del NSABP B-17. En este protocolo se incluyen 1.010 pacientes; la recidiva local a 4 años es del 9% para pacientes tratadas con cirugía conservadora y radioterapia, comparadas con el 16% de las pacientes que presentaron recidiva local cuando sólo se realizó tratamiento conservador.

El estudio de la EORTC corroboró las conclusiones del estudio NSABP: la radioterapia disminuye el índice de recidivas locales tanto en su forma infiltrante como de CIS, en pacientes a las que se les ha realizado tratamiento quirúrgico conservador por un carcinoma *in situ* de mama (6). Este ensayo también ha estado sujeto a múltiples críticas debido a que por el diseño del estudio no se ha podido analizar el índice de fracasos locales en función de los grupos de riesgo, (p. e. CIS de bajo grado frente a CIS de alto grado, margen estrecho frente a márgenes amplios, etc.).

En el ensayo B-17, se observó una disminución de 3,5 veces de recurrencias locales invasivas, en el grupo de pacientes que se administró tratamiento radiote-

rápico adyuvante. Dichos resultados no se han repetido en otras publicaciones. Mientras que en el estudio del NSABP las recidivas en forma de carcinoma *in situ* se redujeron en un 47%, las recidivas en forma de carcinoma infiltrante fueron reducidas en un 71%. Por el contrario, en el estudio del la EORTC la disminución de recidivas tanto en forma de carcinoma infiltrante o de carcinoma *in situ*, era similar cuando se administraba un tratamiento con radioterapia complementaria.

Los resultados tan favorables del NSABP 17, a favor de la administración de tratamiento con radioterapia complementaria en pacientes que han sido sometidas a tratamiento quirúrgico conservador, han llevado a la realización del protocolo NSABP-24. En este estudio se han incluido 1.804 pacientes que han sido tratadas con cirugía conservadora y radioterapia, y posteriormente han sido randomizadas a recibir tratamiento hormonal con Tamoxifeno o placebo. A 5 años de seguimiento el 8,6% de las pacientes que han sido tratadas con placebo han recurrido localmente, frente al 6,4% de recidivas locales en (7) las pacientes tratadas con Tamoxifeno. Los resultados del B-17, B-24 y P1 (el estudio de quimioprevención del NSABP (8)), recomiendan tratamiento radioterápico y tratamiento hormonal con Tamoxifeno para todas aquellas pacientes diagnosticadas de carcinoma *in situ* y tratadas con cirugía conservadora

#### FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RECIDIVA LOCAL

El estudio NSABP no fue diseñado para diferenciar los subgrupos de pacientes que presentan un alto riesgo de recidiva local. Aun así, una vez cerrado el estudio se realizó una revisión de la anatomía patológica, analizando las siguientes características histológicas: tipo histológico, grado nuclear, necrosis tipo comedo, tamaño tumoral, infiltración linfóide y márgenes de resección (9,10). A pesar de las limitaciones del estudio (se consideraba el borde libre aunque el tumor esté en su inmediata vecindad, no se pudo conseguir la preparación para su revisión en el 23% de los pacientes,...) en el análisis univariante se definieron como factores de riesgo para la recidiva local, el grado nuclear, la presencia de comedonecrosis, los bordes afectados, y el tipo histológico. En el análisis multivariante solo fueron significativas como factores independientes el estado de los márgenes y la presencia de comedonecrosis.

De todos modos, los estudios que analizan los factores de riesgo para la recidiva local, provienen del análisis de series retrospectivas. Dentro de estos estudios se encuentran los trabajos de Silverstein y el algoritmo de Van Nuys, cuya utilidad serviría para definir los subgrupos de pacientes que presentan un riesgo aumentado de recidiva local. En la serie de Silverstein, en el análisis multivariante, el grado nuclear, la presencia de comedonecrosis, el tamaño tumoral y la distancia del margen libre, son factores independientes para el riesgo de recidiva local. Combinando el grado nuclear y la comedonecrosis, resulta una clasificación patológica en 3 gru-

pos: CIS de alto grado con o sin necrosis, CIS no alto grado con necrosis, y CIS no alto grado sin necrosis (11). Esta clasificación patológica es también un factor independiente para el riesgo de recidiva local. El índice pronóstico de Van Nuys (VNPI) es un algoritmo numérico basado en las características del tumor y el análisis de las pacientes con recidiva local de las series de CIS de Van Nuys (12-14). El VNPI cuantifica y evalúa los factores pronósticos medibles como son; tipo patológico, tamaño tumoral, y la distancia al margen; clasificando a las pacientes en tres grupos de riesgo claramente definidos. El objetivo del VNPI es el de ser una herramienta que pueda ser utilizada fácilmente en la práctica diaria y que permita una aproximación a un tratamiento más racional del CIS. Este algoritmo se ha obtenido a partir de estudios retrospectivos, y para su validación precisa de ensayos prospectivos randomizados. Para la toma de decisiones clínicas en cada paciente, se ha de combinar este índice con la experiencia del clínico conjuntamente con los estudios randomizados.

	1	2	3
Tamaño (mm)	<15	>15-40	>40
Márgenes	10	1-<10	<1
Clasificación Patológica	No alto grado No necrosis	No alto grado con necrosis	Alto grado con o sin necrosis
Índice pronóstico de Van Nuys			

El sistema de puntuación consiste, en que por cada uno de los tres distintos factores pronóstico se dan de 1 a 3 puntos (tamaño, margen, clasificación patológica). Se suma la puntuación de la totalidad de los factores pronósticos, obteniendo una puntuación con un rango mínimo de 3 y máximo de 9. Este algoritmo, se aplicó sobre 551 pacientes con CIS tratadas con cirugía conservadora, con o sin tratamiento radioterápico adyuvante posterior. Las pacientes tratadas con mastectomía no fueron incluidas en el estudio, debido al bajo índice de recidivas locales.

Las 551 pacientes fueron distribuidas en 3 grupos según su puntuación (grupo de puntuación 3 a 5, grupo de puntuación de 6 ó 7 y grupo de puntuación de 8 ó 9). La probabilidad de recidiva en cada grupo es estadísticamente significativa, y lo que es más importante, las pacientes que presentaban una puntuación de 3 ó 4 no muestran diferencias significativas en la supervivencia libre de recidiva a 10 años, independientemente que hayan sido tratadas con radioterapia complementaria o no, con lo cual, para este grupo de pacientes se podría considerar sólo la extirpación de la lesión como tratamiento. Las pacientes con una puntuación intermedia (de 5 a 7), mostraban una disminución estadísticamente significativa en el índice de recidivas locales, para el grupo de pacientes que recibían tratamiento con radioterapia complementaria. Por tanto, el grupo de pacientes con puntuación intermedia y en que se realice un tratamiento conservador, debería recibir tratamiento radioterápico adyuvante. Las pacientes con una puntuación de

8-9 presentan un índice de recidivas muy alto, cuando se realiza un tratamiento conservador a pesar de recibir tratamiento con radioterapia adyuvante posterior, por lo que el tratamiento quirúrgico con mastectomía sería el tratamiento de elección.

El margen libre se define, como la distancia que existe entre el tumor y el margen más cercano de la pieza, marcado con tinta china. Aunque en el análisis multivariante de *Van Nuys* se da la misma importancia a los 3 factores significativos (margen, tamaño y clasificación patológica), el factor más importante para el riesgo de recidiva local, es la distancia al margen libre, dado que se trata de una enfermedad local y que su extirpación completa puede curar al paciente. Se han analizado piezas de mastectomía en más de 100 pacientes diagnosticadas de CIS de mama, objetivando que cuando el margen libre es mayor de 10 mm, el riesgo de que persista enfermedad residual en el resto de la pieza, es menor de 10-15% (15).

Teniendo en cuenta los datos de los estudios prospectivos y retrospectivos, factores tales como: tamaño tumoral, presencia de comedonecrosis, grado nuclear, o estado de los márgenes, pueden ser utilizados para tratar de identificar a las pacientes con tan bajo riesgo de recidiva local, que el tratamiento con radioterapia complementaria no sea necesario. Pero en la actualidad, los trabajos prospectivos randomizados, no son capaces de identificar el subgrupo de pacientes que no precisa tratamiento complementario.

#### RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO CONSERVADOR DEL CARCINOMA INFILTRANTE

El tratamiento primario del cáncer de mama ha cambiado drásticamente, sobre la base de dos conceptos revolucionarios de la década de los 60. El primero fue el concepto biológico que consideraba el cáncer de mama como una enfermedad sistémica, lo cual ha permitido el desarrollo de tratamientos sistémicos adyuvantes. A la vez que la teoría de Halsted acerca de que el cáncer de mama se trataba de una enfermedad locoregional se tambaleaba, por lo que la mastectomía radical se fue abandonando, por técnicas quirúrgicas menos mutilantes, como la tumorectomía o la cuadrantectomía.

El tratamiento conservador del cáncer de mama consiste, en la extirpación del tumor primario y del tejido mamario sano que lo rodea (técnicamente recibe los nombres de lumpectomía o tumorectomía, cuadrantectomía o mastectomía parcial), acompañada de una disección axilar, la cual aporta un importante factor pronóstico.

El tratamiento conservador, es un método apropiado para el tratamiento local de la mayoría de las pacientes con estadios clínico-patológicos I-II de mama. Dicho tratamiento, permite unas tasas de supervivencia iguales que el tratamiento quirúrgico con mastectomía radical y vaciamiento axilar, con la ventaja añadida de la preservación de la glándula mamaria, con las implicaciones psicológicas que ello lleva asociado.

#### ESTUDIOS RETROSPECTIVOS QUE ANALIZAN LA INDICACIÓN DE TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO EN LA CIRUGÍA CONSERVADORA DE LA MAMA

Desde mediados de los años 50, varios centros han publicado sus resultados acerca de la indicación de tratamiento radioterápico, en las enfermas en las que se realizaba un tratamiento quirúrgico conservador, sobre todo en aquellos pacientes estadios I-II.

Las conclusiones de las distintas series son difíciles de comparar, debido a que la selección de pacientes no es la misma según los distintos trabajos, las técnicas quirúrgicas son diferentes, y las dosis y técnicas de radioterapia utilizadas difieren de unos centros a otros.

Uno de los trabajos más significativos, corresponden al *Joint Center Radiation Oncology* (JCRT) (16), en el que se analizan 411 pacientes tratadas con biopsia excisional y radioterapia, durante el periodo de tiempo transcurrido entre los años 1968 hasta 1980. Las pacientes recibieron tratamiento con radioterapia a todo el volumen mamario, con un boost realizado con RT externa o un implante con RT *Intersticial de Iridio* 192 hasta una dosis de 6.000 cGy. La tasa de recidiva local a 5 años, era de un 6% para estadios I y de un 8% para estadios II. Sin embargo, en un trabajo retrospectivo realizado en el *Royal Marsden*, (17) en un grupo de 211 pacientes a los que no se les realizó vaciamiento axilar, pero que, clínicamente eran axila negativa, los resultados fueron en cuanto a tasa de recidiva locoregional a 5 años de un 14,5% y a 10 años del 21,5%. En este grupo de pacientes, se les administró a todo el volumen mamario una dosis total de 45 Gy en 20 fracciones a lo largo de 8 semanas, seguido de un boost de 1.000 cGy en 5 fracciones a lo largo de 2 semanas. La diferencia de resultados entre ambos estudios, es debida, en su mayor parte, a los distintos grupos de pacientes analizados, dosis total administrada y al distinto fraccionamiento utilizado en los diferentes centros.

A pesar de todos los inconvenientes de los estudios retrospectivos, una conclusión importante que se puede obtener, es la que se refiere al tiempo del fracaso locoregional. La mayoría de los fracasos locoregionales en las enfermas en las que se ha realizado una mastectomía, ocurren en los primeros años después de la cirugía. Las pacientes en las que se les realiza una cirugía conservadora, deben ser seguidas periódicamente de forma estrecha, durante un periodo de tiempo mayor. En un estudio cooperativo realizado sobre 152 pacientes tratadas antes de 1967, en el *Institute Curie* (18) y en el *Princess Margaret*, con un seguimiento mínimo de 15 años, se analizó de forma retrospectiva su evolución. A pesar de que las técnicas y los equipos de tratamiento han evolucionado de forma notable en los últimos años, las conclusiones de este trabajo son todavía válidas. La mayoría de las recidivas locoregionales, ocurren durante los 5 primeros años después del tratamiento inicial, y la curva de recidiva local se mantiene constante hasta 14 años después del tratamiento RT. No se encontraron recidivas locales entre los 15 y 20 años después del tratamiento. Aunque el riesgo absoluto de recidiva local, puede que sea algo menor con las técnicas de tratamien-

to actuales, el tiempo para la recidiva local es todavía válido.

El tratamiento de rescate para las pacientes que sufrieron una recidiva local fue, habitualmente, la mastectomía total, alcanzando una supervivencia libre de enfermedad de un 58% a 5 años y de un 50% a 10 años. Estos resultados, no varían en función del tiempo transcurrido desde el tratamiento inicial, a la aparición de la recidiva. Estos datos sugieren, que el pronóstico de aquellas pacientes que sufren una recidiva local, después de un tratamiento quirúrgico conservador, mejor que aquellas pacientes que sufren un fracaso local después de una mastectomía radical.

*ESTUDIOS PROSPECTIVOS QUE ANALIZAN LA INDICACIÓN DE TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO EN LA CIRUGÍA CONSERVADORA DE LA MAMA*

Existen varios estudios prospectivos randomizados que comparan, el uso de cirugía conservadora más tratamiento radioterápico posterior, frente a un tratamiento con mastectomía radical. Dichos estudios, son comparables entre sí en cuanto a factores pronóstico y tienen el adecuado número de pacientes, así como un correcto seguimiento para evaluar las tasas de supervivencia.

Uno de los trabajos clásicos de la literatura, es el estudio randomizado del *Nacional Cancer Institute de Milán* (19,20). Desde 1973 a 1980, se evaluaron 701 pacientes con tumores primarios de mama de hasta 2 cm de diámetro máximo y con axila clínicamente negativa (T1N0). Las pacientes fueron randomizadas a recibir, tratamiento con cirugía radical, o bien un tratamiento con cirugía conservadora (cuadrantectomía) más tratamiento con radioterapia complementaria. Se realizó disección axilar en todas las pacientes. A las pacientes del grupo que recibieron tratamiento radioterápico, se les administró una dosis de 5.000 cGy a todo el volumen mamario en 5 semanas más un boost con radioterapia externa de 1.000 cGy. Ambas ramas del estudio se equilibraron de manera adecuada, en relación a la edad, tamaño del tumor y afectación axilar. Las pacientes a las que se les realizó mastectomía tipo Halstead, tuvieron la misma supervivencia global que las pacientes a las que se les realizó tratamiento conservador.

El estudio prospectivo del *National Surgical Adjuvant Breast Project* (NSABP) B-06 (21), constituye uno de los estudios randomizados más importantes, donde se comparan la cirugía conservadora sola, frente a tratamientos con cirugía conservadora y tratamiento radioterápico complementario, o un tratamiento con mastectomía radical. El estudio se inició en 1976 y se cerró en 1984, existiendo dentro de la randomización 3 brazos de tratamiento. A todas las pacientes de este estudio se les realizó vaciamiento axilar, y si se detectaba la presencia de ganglios positivos recibían tratamiento adyuvante con quimioterapia. Todas las pacientes que fueron sometidas a tratamiento conservador, tenían márgenes quirúrgicos libres de infiltración tumoral. Si los márgenes

de resección se encontraban afectos, (aproximadamente un 10% de las pacientes), las enfermas eran tratadas con mastectomía radical. Analizadas las pacientes, se observó que existía, de forma estadísticamente significativa, un aumento de la recidiva local en las pacientes tratadas exclusivamente con cirugía conservadora, frente a las que habían sido tratadas con cirugía conservadora y radioterapia. Estos resultados son similares tanto, si las pacientes presentaban ganglios positivos o negativos. En este trabajo se demostró, que no había diferencias estadísticamente significativas en relación a la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, cuando se compara el tratamiento radical, frente a tratamiento quirúrgico conservador más tratamiento radioterápico posterior.

Este dato demuestra que, el tratamiento conservador tiene, de hecho, una influencia importante en la supervivencia de las pacientes, especialmente en aquellas que presentan estadios iniciales. Las pacientes con ganglios patológicamente negativos, parece que tienen un mayor potencial de curación realizando tan sólo un tratamiento efectivo local de la enfermedad. Las pacientes que debutan de inicio con ganglios axilares positivos, parecen tener una incidencia mucho mayor de metástasis subclínicas al inicio de la enfermedad.

Otros estudios randomizados han llegado a las mismas conclusiones, como el estudio del *Gousta-Roussy* (22), *Nacional Cancer Institute de Bethesda* (23) y el del grupo danés (24).

Todos estos trabajos randomizados han demostrado dos puntos muy importantes: las distintas técnicas de radioterapia influyen en los resultados en cuanto a control local de la enfermedad, y que dicho control local influye, a largo plazo, en una mejor supervivencia en un subgrupo de pacientes. Así mismo han demostrado, que cuando se realizan técnicas adecuadas de tratamiento radioterápico, no existen diferencias significativas entre las pacientes tratadas con mastectomía radical o tratamiento quirúrgico conservador. Por otro lado, estos trabajos confirman los resultados de los trabajos retrospectivos previos.

*FACTORES PRONÓSTICOS EN LA RECIDIVA LOCAL EN EL TRATAMIENTO CONSERVADOR DEL CÁNCER DE MAMA*

A pesar de la radioterapia, tras el tratamiento conservador del cáncer de mama, existe un fallo constante en el control local del 1% anual, con una tasa de recidivas locales del 2-9% a los 5 años y del 8-13% a 10 años (25). La mayoría de estas recidivas locales son rescatables quirúrgicamente, sin un descenso importante de la supervivencia tras esta, y que oscila entre el 55 y el 84% a 5 años. Algunos autores han observado un descenso en la supervivencia de hasta el 12-36% a 5 años, y lo atribuyen a la aparición de metástasis a distancia casi simultáneas a la aparición de la recidiva local, en el 80% de las pacientes (26). Por ello es importante detectar los factores pronósticos de la recidiva local y ser estrictos en las indicaciones de tratamiento conservador. Varias instituciones han estudiado como factores de riesgo, en la reci-

diva local, la influencia de diversas características patológicas. A pesar de ello, la comparación entre diversos estudios, se hace difícil debido a distintas características. Así, el criterio de selección de pacientes, el concepto de resección del tumor con unos márgenes de seguridad (tumorectomía frente a cuadrantectomía), las técnicas y dosis de irradiación (incluida la diversidad de criterios al indicar la sobreimpresión) y el seguimiento de la serie son distintos en cada estudio. A todo ello, se añade, que varían entre los diferentes estudios los criterios a la hora de definir características patológicas y que los análisis estadísticos no son superponibles. Por todos estos motivos, se puede explicar que los resultados entre los distintos trabajos puedan parecer discrepantes.

Pese a todo, se puede concluir que los dos factores que parecen tener una mayor influencia en el riesgo de recidiva local son: el estado de los bordes quirúrgicos y la presencia de componente intraductal extenso en el tumor inicial. Otros factores que influyen en el riesgo de recidiva local son el grado de diferenciación, tipo histológico, infiltración vasculo-linfática, necrosis y la edad. En este trabajo analizaremos la influencia de la afectación de márgenes y el CIS extenso en el riesgo de recidiva local.

#### AFECTACIÓN MICROSCÓPICA DE LOS BORDES

Numerosos estudios ya han demostrado, que la extirpación completa del tumor antes del inicio del tratamiento radioterápico, es el procedimiento quirúrgico mínimo para obtener unos valores aceptables de control local de la enfermedad (27-28), pero cual es la cantidad de tejido sano que es preciso extirpar alrededor de la zona tumoral, permanece en debate.

De inicio, existen serias dificultades a la hora de valorar el estado de los márgenes libres de la pieza quirúrgica. Las superficies de excisión de la mama suele ser muy complejas e irregulares, y el área alrededor de la zona tumoral suelen ser muy grande. En ocasiones, la pieza le llega el patólogo fragmentada, con lo cual es imposible valorar el estado de los márgenes. Además, no existen reglas generalizadas entre los distintos centros, de como se deben examinar los márgenes, ni cuantas muestras se deben tomar de los mismos para su evaluación correcta.

Otro problema añadido, es la falta de uniformidad a la hora de definir lo que se interpreta como margen negativo, positivo o próximo. Habitualmente, los patólogos coinciden en que cuando el tumor está presente en la superficie de corte, los márgenes quirúrgicos son positivos. La definición de margen negativo es más problemática. Algunos autores como los del NSABP B-06, consideran que la presencia de algún adipocito o fibra colágena entre el tumor y el límite de la pieza es suficiente para considerarlo como borde libre (29), consiguiendo un control local de la enfermedad y una supervivencia superponible a las enfermas tratadas con mastectomía. Otros autores, requieren una distancia mínima arbitraria (5 mm) entre el borde del tumor y el límite de la pieza, para considerar dicho margen.

En el trabajo publicado por el *Joint Center*, se analizan 340 pacientes diagnosticadas de carcinomas infiltrantes, en los que se pudo determinar el estado de los bordes y en las que el seguimiento mínimo fue de 5 años. La dosis total administrada al volumen tumor fue, de al menos, 60 Gy. El margen positivo fue definido como la presencia de carcinoma infiltrante en el borde mismo de la pieza, el margen próximo cuando la tumoración se encontraba a 1 mm del borde de la pieza y el margen libre cuando la tumoración se encontraba a más de 1mm. Se definió como borde focalmente positivo, cuando el tumor afectaba al margen en sólo 3 campos o menos de gran aumento. El índice de recurrencias locales en las pacientes con bordes claramente afectados fue, de un 28% frente a un 3% en las pacientes con bordes negativos (30).

Otra consideración técnica final, es la evaluación de los márgenes en relación con la propia intervención quirúrgica en sí. Después de la excisión de la masa tumoral, un pequeño anillo de la periferia de la tumoración se puede necrosar. Esto supondría, que pequeñas áreas tumorales alrededor de la masa inicial y que quedan en la mama pueden ser destruidas en este proceso de desvitalización. Esto explicaría porque inicialmente, en ocasiones, los bordes de resección son positivos y cuando se realiza una ampliación de la zona de biopsia no se identifican restos tumorales.

#### PRESENCIA DE COMPONENTE IN SITU EXTENSO

La extensión y distribución del componente intraductal extenso (CIS extenso) junto con el componente infiltrante, es un factor importante a la hora de la recurrencia local en el tratamiento conservador del cáncer de mama. Los primeros trabajos, que demostraron un incremento del riesgo de recidiva asociado al CIS extenso, fueron los de *Harris y Schnitt* (31-32). Definieron el componente intraductal extenso como, aquellos carcinomas que muestran la presencia de componente *in situ* en al menos un 25% del tumor y/o la presencia de un gran componente *in situ* fuera de los bordes de la zona infiltrante. Dentro del concepto del CIS extenso, también se incluyeron los tumores que eran predominantemente *in situ*, pero que presentaban uno o más focos de invasión microscópica estromal.

En el trabajo del *Joint Center*, las pacientes con CIS extenso presentaban un índice de recidiva local del 24% frente al 6% que no lo presentaban ( $p=0,0001$ ) (33). Del grupo con componente *in situ* extenso, el 89% de las recurrencias eran centrales, (es decir su aparición era en el mismo sitio inicial de la tumoración), o inmediatamente adyacentes a la zona de sobreimpresión (marginales), siendo sólo el 4% de las recidivas en otra zona de la mama. Por el contrario, en las enfermas sin componente CIS extenso el 55% de las recurrencias eran centrales o marginales, frente al 28% en otra localización, siendo las diferencias entre ambos grupos estadísticamente significativas ( $p=0,004$ ).

Trabajos posteriores han demostrado, que el riesgo de recidiva local en las enfermas que presentan CIS extenso,

puede disminuir con el uso de extirpaciones más amplias (34). En un trabajo de Schnitt (35), en las pacientes que tenían que ser sometidas a una ampliación de tumorectomía por bordes próximos o afectos, se observó, que la posibilidad de que existiera tumor residual en la pieza de ampliación era significativamente mayor en las enfermas con CIS extenso, que en aquellas en las que el componente CIS no estaba presente (88 *versus* 48%,  $p=0,002$ ).

Este hecho aparece también en estudios realizados con piezas de mastectomía, en los que se demuestra que las pacientes con CIS extenso, tienen una mayor incidencia del mismo en la vecindad del tumor. En el trabajo de Holland (36) se demuestra que las pacientes que presentaban CIS extenso, presentan un riesgo mucho mayor de tener áreas de CIS residual en el resto de la mama (71 *versus* 28%;  $p=0,00001$ ) que las enfermas que no lo presentan, y que éste se encuentra a más de 2 cm del tumor primario en el 30% de las pacientes.

Del resultado de estos trabajos, se puede concluir que las pacientes que presentan un componente *in situ* extenso y sólo se realiza una resección limitada, presentan un riesgo aumentado de que queden restos de enfermedad residual en la vecindad del tumor. Esto explicaría el mayor riesgo de recidivas locales, pues el tratamiento con radioterapia no sería capaz de controlar la enfermedad a dosis cosméticamente aceptables. También es posible, que esas zonas residuales con carcinoma *in situ*, contengan compartimentos con cierta hipoxia que haga a esas células relativamente radiorresistentes.

En resumen, los tumores con CIS extenso representan una subcategoría de carcinomas infiltrantes, que se presentan con más frecuencia en mujeres jóvenes, y que se caracteriza por una mayor incidencia de afectación subclínica intraductal en la vecindad del tumor primario, pudiéndose sospechar la presencia de CIS extenso de forma preoperatoria en base a los hallazgos de la mamografía prequirúrgica. Los tumores con CIS extenso presentan un mayor índice de recidivas locales, cuando sólo se realiza una resección limitada de la tumoración previa al tratamiento con radioterapia, mientras que los CIS negativos presentan unos índices bajos de recidiva local, permitiendo una resección más limitada.

#### INDICACIONES DEL TRATAMIENTO CONSERVADOR

El control local de la enfermedad, es uno de los objetivos más importantes en el tratamiento conservador del cáncer de mama. La incidencia de recidiva local se consigue disminuir, si las pacientes son seleccionadas con criterios estrictos en cuanto a la indicación de cirugía conservadora. Las indicaciones serían las siguientes.

1. *Deseo expreso de la paciente*: la paciente ha de ser informada acerca del riesgo de recidiva local, el pronóstico de la misma y el tratamiento de rescate. Algunas enfermas, refieren sentimientos de angustia ante el riesgo de que la enfermedad pueda reaparecer, por el hecho de haber conservado la mama.

2. *Enfermedad localizada no multicéntrica*: la existencia de múltiples microcalcificaciones en la mamografía

prequirúrgica, que puedan corresponder a enfermedad difusa o multicéntrica, son contraindicación absoluta para un tratamiento conservador. Como era de esperar, la incidencia de recidiva en este tipo de pacientes es mayor, puesto que la dosis total administrada a toda la mama, no es capaz de esterilizar todas las posibles células tumorales residuales.

3. *Contraindicación médica*: si la paciente presenta dificultades para seguir un tratamiento radioterápico posterior a la cirugía conservadora, bien por dificultades físicas, (dificultad para la deambulación, problemas para seguir el tratamiento radioterápico adecuadamente, dificultades para un seguimiento estrecho posterior) o problemas psíquicos son contraindicación, absoluta o relativa, dependiendo de la gravedad del mismo.

Por otro lado, tendrían contraindicación para la realización de un tratamiento conservador, aquellas pacientes que presenten enfermedades crónicas de la piel como enfermedades colágenas, lupus, psoriasis, sarcoidosis, etc. en las que se ha demostrado que pueden desarrollar fibrosis severa, necrosis tisular y necrosis ósea, tras haber recibido tratamiento radioterápico a dosis convencionales; aunque trabajos (37) más recientes no han encontrado dichas complicaciones. Para algunos autores, la existencia de una paciente diagnosticada de lupus o de esclerodermia, es una contraindicación absoluta para realizar un tratamiento conservador, mientras que para otros autores se trata tan sólo de una contraindicación relativa. La incidencia global de complicaciones severas, en este grupo de pacientes, es en la actualidad desconocida con las técnicas actuales.

4. *Tratamiento radioterápico previo*: la indicación de cirugía conservadora, en pacientes que han recibido un tratamiento previo con radioterapia tipo Mantle, es controvertida. Dado el riesgo que existe de complicaciones severas por la reirradiación de tejidos blandos y costillas, así como el riesgo a largo plazo de desarrollar un sarcoma radioinducido, el tratamiento de elección en estas pacientes es la mastectomía.

5. *Aceptable resultado estético*: uno de los objetivos del tratamiento conservador es lograr un buen resultado estético.

Dentro de los factores a considerar se encuentran, el tamaño inicial del tumor, su localización, el tamaño global de la mama y la constitución de la paciente (38). En pacientes en las que el tamaño de la mama es muy pequeño, la extirpación completa del tumor puede llevar a un defecto estético inaceptable. Por otro lado, en pacientes obesas o con mamas grandes, después de la extirpación del tumor primario el resultado estético puede empeorar debido al incremento que tienen estas pacientes de hacer fibrosis y retracciones, ya con el tratamiento quirúrgico en sí, como posteriormente con el tratamiento radioterápico. También es cierto, que realizar una reconstrucción después de una mastectomía en este grupo de pacientes es complicado y la mayoría de las veces se debe acompañar de cirugía reductora de la mama contralateral. El tamaño de la mama es un factor que va perdiendo importancia, a medida que las técnicas de radioterapia se van mejorando y se está incrementando el uso de fotones de alta energía.

6. *Embarazo*: el embarazo, especialmente en los 2 primeros trimestres, es una contraindicación absoluta para la realización de un tratamiento quirúrgico conservador y posterior tratamiento con radioterapia. Si el diagnóstico de cáncer de mama se produce cerca del final del embarazo, se puede inducir el parto y administrar el tratamiento radioterápico posteriormente.

7. *Calidad del tratamiento radioterápico*: la calidad y la disponibilidad de un Departamento de Radioterapia, pueden influir en la decisión de la paciente a la hora de escoger un tratamiento quirúrgico conservador o radical. En ocasiones, la accesibilidad a un departamento con las técnicas de tratamiento adecuadas está limitada, haciendo del tratamiento radical una alternativa más factible.

#### DOSIS DE TRATAMIENTO

La dosis estándar de irradiación es 50 Gy en 25 fracciones durante 5 semanas a todo el volumen mamario. Los resultados del estudio de la EORTC, realizado sobre 5.318 pacientes tratadas quirúrgicamente, con márgenes libres y radioterapia a toda la mama con 50Gy, mostraron que la realización de una sobreimpresión de 16 Gy sobre el lecho de tumorectomía, reduce el riesgo de recidiva local (39).

#### SECUENCIA EN LA ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTOS

Se desconoce cual es la mejor secuencia de quimio-radioterapia para prevenir el riesgo de recaída y muerte, en pacientes con tratamiento conservador de cáncer de mama. En el estudio randomizado de Recht (40), en pacientes con cáncer de mama en estadio precoz tratadas con cirugía conservadora, y con riesgo de metástasis a distancia, se administró quimioterapia según esquema CMF-A (ciclofosfamida, metrotexato 5- fluorouracilo y adriamicina). Se observó un riesgo incrementado de recidiva local en el grupo que inició tratamiento con quimioterapia (14 frente a 5%) y de recaída a distancia en el grupo que inició tratamiento con radioterapia (32 frente al 20%): los factores pronósticos en ambos grupos fueron la permeación linfática, estado de los bordes y afectación ganglionar. Las conclusiones de este estudio, sugieren que la secuencia de irradiación o quimioterapia, debe decidirse en función de los factores pronósticos del tumor; las pacientes con alto riesgo de metástasis deberán tratarse primero con quimioterapia, y en las de bajo riesgo de metástasis pero alto riesgo de recidiva local, debería iniciarse el tratamiento con radioterapia en las primeras 6-8 semanas después de la cirugía. Por otra parte, en algunos centros, el tratamiento concomitante de quimio-radioterapia con esquema CMF es una práctica habitual. Cuando la quimioterapia incluye tratamientos con antraciclinas, algunos autores consideran que se pueden realizar tratamientos concomitantes cuando es la mama derecha la que se incluye en el campo de tratamiento (41).

#### RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO CONSERVADOR DE LA ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

El tumor localmente avanzado representa un 10-15% del total de los tumores de mama, y es una entidad que comprende un grupo heterogéneo de tumores con lesiones primarias de gran tamaño, o bien lesiones pequeñas con extensa afectación axilar, o metástasis en el área supraclavicular. Este grupo de pacientes tiene mal pronóstico en cuanto a supervivencia, y las terapias locoregionales no consiguen un adecuado control de la enfermedad. En estos casos los estudios prospectivos aleatorizados, han demostrado que la asociación de tratamientos sistémicos al tratamiento locoregional, mejora tanto la supervivencia como la supervivencia libre de enfermedad. El NSABP-18 (42) es un estudio prospectivo diseñado para comparar la quimioterapia preoperatoria y postoperatoria en enfermas con cáncer de mama operable. Cuando se comparan ambos grupos no existen diferencias significativas respecto a la supervivencia libre de enfermedad ni a la supervivencia global. Lo que sí se ha descrito, es la posibilidad de aumentar la tasa de cirugía conservadora seguida de un tratamiento con radioterapia adyuvante, sin un aumento sustancial de recidivas tumorales en la mama ipsilateral; lo cual abre una nueva vía de investigación, al aumentar el número de pacientes a las que se puede realizar tratamiento conservador.

#### ¿TRATAMIENTO CONSERVADOR SIN RADIOTERAPIA ADYUVANTE?

En el caso del carcinoma *in situ* (CIS), ya se ha comentado que ninguno de los dos estudios prospectivos ha conseguido identificar un subgrupo de pacientes, que no precise tratamiento con radioterapia adyuvante. También hemos comentado, que según los trabajos retrospectivos de Van Nuys, se ha identificado un subgrupo de pacientes con buen pronóstico, en el que la radioterapia adyuvante no aportaría un mayor índice de control local. Aun así, estos hallazgos han de ser demostrados en ensayos prospectivos.

En relación con los tumores invasivos, algunos estudios retrospectivos sugieren que en las pacientes de edad avanzada el beneficio del tratamiento radioterápico es muy limitado (43), debido al bajo índice de recidiva local; pero otros autores muestran un riesgo muy aumentado de recurrencia, cuando se omite el tratamiento con radioterapia incluso en pacientes muy seleccionadas (44).

#### CONCLUSIONES

El tratamiento conservador del cáncer de mama, es el resultado de la compleja coordinación de un equipo multidisciplinar que incluye cirujanos, radiólogos, oncólogos médicos y oncólogos radioterapeutas, que permite el control local y a distancia de la enfermedad, obteniendo los mismos resultados que con terapias más mutilantes, con un mayor confort psicológico y físico en la mayoría de las pacientes tratadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nemoto T, Vana J, et al. Management and survival of female breast cancer; results of a national survey by the American College of Surgeons: *Cancer* 198; 45: 2917-24.
2. Ermster V, Barclay J, et al. Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Am Med Association* 1996; 275: 913-8.
3. Silverstein MJ, Waisman JR, Gamagami P, et al. Intraductal carcinoma of the breast (208 cases); Clinical factors influencing treatment choice. *Cancer* 1990; 66: 102-8.
4. Fisher Constantino J, Redmond C, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of the intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1581-6.
5. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of the intraductal breast cancer; finding from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441-52.
6. Julien J, Bijker N, Fentiman I, et al. Radiotherapy in the breast conserving treatment of ductal carcinoma in situ: first results of EORTC Randomized Phase III trial 10853. *Lancet* 2000; 355: 528-33.
7. Fisher B, Gignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in the treatment of intraductal breast cancer; National Surgical Adjuvant Breast Cancer and Bowel Project B-24 randomized controlled trial. *Lancet* 199 353; 1992-2000.
8. Fisher B, Constantino J, Wickerman D, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast Cancer and Bowel Project P-1 study. *J Nat Cancer Inst* 1998; 90: 1371-88.
9. Fisher E, Constantino J, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Cancer and Bowel Project (NSABP) protocol B-17: intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ) *Cancer* 1995; 75: 1310-9.
10. Fisher E, Gignam J, Tan-Chiu E, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Cancer and Bowel Project (NSABP) eight year updated of protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 429-38.
11. Silverstein M, Poller D, Waisman J, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1995; 345: 1154-7.
12. Silverstein M, Lagios M, Craig P, et al. Prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996; 77: 2267-74.
13. Silverstein M. Van Nuys prognostic Index for DCIS. In Silverstein M. *Ductal Carcinoma In Situ of the Breast*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997. p. 491-504.
14. Silverstein M. Prognostic factors and local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast J* 1998; 4: 349-62.
15. Faverly D, Burgers L, Bult P& Holland R Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ; clinical implications. *Seminars in Diagnostic* 1994; 11: 193-8.
16. Eberlein TJ, Connolly JL, Schnitt SJ, et al. Predictors of local recurrence following conservative breast surgery and radiation therapy: the influence of tumor size. *Arch Surg* 1990; 125: 771- 7.
17. Osborne MP, Ormiston N, Harner CL, et al. Breast conservation in the treatment of early breast cancer. *Cancer* 1984; 53: 349- 55.
18. Harris JR, Recht A, Amalric R, et al. Time course and prognosis of local recurrence following primary irradiation therapy for early breast cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2: 37-41.
19. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancer of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305: 6-11.
20. Bonadonna G, Valgussa P, Zucalli R, et al. Feasibility of adjuvant chemotherapy plus radiotherapy in operable breast cancer. In: Harris JR, Hellman S, Silen W (eds). *Conservative management of breast cancer*. Philadelphia: Lippincott, 1983. p. 321-8.
21. Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 665-73.
22. Sarrazin D, Le M, Rouesse J, et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimetres or less: the experience of the Institute Goustaive-Roussi. *Cancer* 1984; 53: 1209-13.
23. Findlay P, Lippman M, Danforth D, et al. A randomized trial comparing mastectomy to radiotherapy in the treatment of stage I-II breast cancer: a preliminary report. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1985; 4: C 230.
24. Blichert-Toft M, Andersen JA, Andersen KW, et al. A Danish randomized trial comparing breast-preserving therapy with mastectomy in mammary carcinoma. *Acta Oncol* 1988; 27: 671-7.
25. Harris JR, Rech A, Amalric R, et al. Time course and prognosis of local recurrence following primary radiation therapy for early breast cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2: 37-40.
26. Forest AP, Stewart HJ, Everington D, et al. Randomized controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the scottish trial. *Lancet* 1996; 348: 708-13.
27. Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, et al. Conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer: results, controversies, and unsolved problems. *Semin Oncol* 1986; 13: 434-49.
28. Van Limbergen E, van der Bogaert W, van der Schueren E, et al. Tumor excision and radiotherapy as primary treatment of breast cancer: analysis of patient treatment parameters and local control. *Radiother Oncol* 1987; 8: 1-9.
29. Fisher ER, Sass R Fisher B, et al. Pathologic findings from National Surgical Adjuvant Breast Project. (Protocol 6) II. Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 1986; 57: 1717-24.
30. Schmidt-ulrich R, Wazer DE, Tercilla O, et al. Tumor margin assessment as a guide to optimal conservative surgery and irradiation in early stage breast carcinoma. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 733-8.
31. Harris JR, Connolly JL, Schnitt SJ, et al. Clinical-Pathologic study of early breast cancer treated by primary radiation therapy. *J Clin Oncol* 1983; 2: 37-41.
32. Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR. Pathologic predictors of early local recurrence in stage I or I breast cancer treated by primary radiation therapy. *Cancer* 1984; 53: 1049-57.
33. Boyages J, Recht A, Connolly JL, et al. Early breast cancer predictors of breast recurrence for patients treated with consecutive surgery and radiation therapy. *Radiother Oncol* 1990; 19: 29-41.
34. Vicini FA, Eberlein TJ, Connolly JL, et al. The optimal extent of resection for patients with stages I and II breast cancer treated with conservative treatment and radiotherapy. *Ann Surg* 1991; 214: 200-5.
35. Schnitt SJ, Connolly JL, Khettry U, et al. Pathologic findings of re-excision of the primary site in breast cancer patients considered for treatment by primary irradiation therapy. *Cancer* 1987; 59: 675-81.
36. Holland R, Connolly JL, Gelman R, et al. The presence of a extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 1990; 8: 113-8.
37. Buzdar AU, Kau SW, Smith TL, et al. The order of administration of chemotherapy and radiation and its effect on the local control operable breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 3680- 4.
38. Fowble B. Cancer of the breast primary irradiation. 36th Annual Meeting. American Society for therapeutic Radiology and Oncology. San Francisco. California; 1994.
39. Barterlink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional irradiation. *N Engl J Med* 2001; 345: 1378-87.
40. Recht A, Come SE, Henderson IN, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1356-61.
41. IX curso intensivo de formación continuada Cabrero iglesias balaguero et cols. *Ginecología oncológica. Menariani área científica tratamiento del cáncer de mama*. 2002.
42. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy of loco-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.
43. Veronesi U, Marubini E, Marinai L. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma; long term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001; 12: 997-1003.
44. Schnitt SJ, Hayman J, Gelman R, et al. A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer. *Cancer* 1996; 77: 1094-100.

# Cáncer de mama localmente avanzado

G. LAZO, V. VALERO

*Department of Breast Medical Oncology, Division of Cancer Medicine. The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. Houston, Texas, EE.UU.*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama constituye un problema importante de salud pública mundial. Es la neoplasia más frecuente entre las mujeres en los países industrializados, y una de las más comunes en los países latinoamericanos. La tasa de incidencia ha ido en aumento constante en los últimos 30 años en todo el mundo. A pesar de las campañas públicas de educación, y el uso de mamografía para la detección precoz del cáncer mamario, el cáncer localmente avanzado de mama todavía constituye un problema muy común (1,2).

En los Estados Unidos de América, el cáncer de mama localmente avanzado representa menos del 10% de los casos nuevos diagnosticados de cáncer de mama (3), mientras que en otros países en desarrollo representa más del 40% de los casos nuevos.

Desde el punto de vista conceptual, el objetivo principal del tratamiento para el cáncer de mama localmente avanzado hace 30 años era la erradicación de la enfermedad local. Por lo tanto, el tratamiento de elección era local. Antes de la introducción de la quimioterapia, el cáncer localmente avanzado se manejaba con radioterapia o cirugía radical, o combinación de las dos. A pesar de que la asociación de cirugía con radioterapia aumentó el control locoregional, la mayoría de las pacientes aún fallecían de enfermedad metastásica sistémica. Los resultados de una revisión de 3.575 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratadas con terapias regionales (sin tratamiento sistémico) registró una tasa de supervivencia global a 10 años de 22% (4).

En base a un mejor conocimiento de la historia natural y la biología molecular del cáncer de mama, actualmente, se considera que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica en el momento del diagnóstico en la mayoría de las pacientes. Como consecuencia de esto, el enfoque terapéutico de estas pacientes ha evolu-

cionado dramáticamente (5). El uso de la quimioterapia y hormonoterapia disminuyen la proporción de recurrencias, metástasis a distancia, y muertes, tanto para pacientes con tumores con ganglios negativos, como para aquellas con ganglios positivos (6).

Hoy en día, el objetivo principal es la erradicación de la enfermedad sistémica con atención secundaria al control local óptimo. Por lo tanto, se utilizan tratamientos interdisciplinarios que combinan terapias regionales y sistémicas.

Los aspectos clínicos y los resultados del manejo interdisciplinario del cáncer localmente avanzado se resumirán a continuación.

## CUADRO CLÍNICO

El cáncer localmente avanzado se caracteriza por presentar una evolución prolongada. Al mismo tiempo la historia natural, el cuadro clínico y la conducta biológica varían de un caso a otro. La mayoría de las pacientes no buscan asistencia médica hasta que los síntomas han llegado a un grado avanzado. El síntoma más común es la presencia de una masa tumoral en la mama afectada con o sin ulceración de la piel suprayacente. Otros síntomas incluyen secreción por el pezón, dolor, aumento del tamaño de la mama afectada, enrojecimiento o retracción de la piel mamaria o del pezón. El diagnóstico clínico de las etapas avanzadas es fácil de establecer, ya que los hallazgos físicos son evidentes. La presencia de masa tumoral grande con o sin fijación a la piel o al músculo pectoral o a la pared torácica, la presencia de retracción o edema de la piel, ulceración o nódulos satélites en la piel mamaria, la presencia de retracción o aplanamiento o erosión del pezón, secreción por el pezón, son los hallazgos más comunes en el examen físico. El examen de las cadenas ganglionares

regionales generalmente presenta ganglios palpables, únicos o en plastrón, con o sin fijación a la piel o a planos profundos. La afectación ganglionar es frecuente en pacientes con cáncer localmente avanzado, encontrándose metástasis en los ganglios linfáticos axilares en un 75%, y en los ganglios infraclaviculares o supraclaviculares, en más de un 60% (7). Por último, en un 15 a 20% de las pacientes, el cáncer localmente avanzado puede presentar signos radiológicos o síntomas secundarios a la diseminación por vía hematogena, como dolor pleurítico, abdominal u óseo, o hallazgos clínicos como ganglios contralaterales palpables, derrame pleural, hepatomegalia, etc.

#### EVALUACIÓN CLÍNICA Y ESTADIAJE

El estadiaje clínico del cáncer localmente avanzado se lleva a cabo en base a la exploración física y a los exámenes complementarios de imagen. Varios aspectos del examen físico requieren documentación sistemática. La descripción del tumor primario debe incluir detalles como la localización precisa en la mama, el tamaño, la presencia de fijación a la piel, al músculo pectoral, o a la pared torácica, la presencia de retracción, o distorsión, o edema, ulceración o lesiones satélites de la piel, la presencia de retracción, aplanamiento, erosión, o secreción del pezón. El examen de las cadenas ganglionares regionales también requiere documentación detallada de tamaño, localización, número de ganglios palpables, y la presencia de fijación a la piel o a planos profundos. Una vez completado el examen físico y la documentación apropiada, el siguiente paso es obtener una biopsia para establecer el diagnóstico. En la actualidad se recomienda la biopsia por medio de la aguja "tru-cut". Este tipo de biopsia usualmente proporciona suficiente tejido para confirmar el diagnóstico histopatológico, documentar la presencia de tumor invasivo, y evaluar factores pronósticos o predictivos, tales como los receptores hormonales.

Además de una anamnesis detallada, y una exploración física general completa, varios estudios de laboratorio son necesarios: incluyendo biometría hemática y bioquímica sanguínea completa, mastografía bilateral y ecografía de la mama afectada, incluyendo las cadenas ganglionares regionales ipsilaterales. Como evaluación complementaria para completar el estadiaje se recomiendan una ecografía o tomografía abdominal, una gammagrafía ósea, y una radiografía simple de tórax.

En la clasificación de la *American Joint Committee on Cancer* (1,8), basada en el sistema TNM (T tamaño tumoral, N presencia de afectación ganglionar, y M presencia de metástasis a distancia) el cáncer de mama localmente avanzado incluye las etapas IIb, IIIa, y IIIb. El estadio IIb incluye tumores con un diámetro mayor a 5 centímetros pero sin metástasis ganglionares (T3, N0). El estadio IIIa incluye tumores T3, con metástasis ganglionares axilares ipsilaterales pequeñas aisladas y no fijas (N1), o tumores de cualquier tamaño pero con metástasis axilares fijadas entre sí o a planos profundos (en plastrón) (N2). El estadio IIIb incluye lesiones con

extensión directa a la parrilla costal o a la piel (T4), o tumores con metástasis a los ganglios de la cadena mamaria interna (N3). La presencia de metástasis a los ganglios supraclaviculares ipsilaterales se clasificaba como estadio IV (M1) pero ahora es clasificada como estadio IIIb (N3). Desde el punto de vista quirúrgico, el cáncer localmente avanzado se divide en: operable (estadios IIb y IIIa) e inoperable (estadios IIIb).

#### TRATAMIENTO

##### EFFECTOS DE LA QUIMIOTERAPIA PRIMARIA

##### Tasas de respuestas

Las razones clínicas y biológicas para el uso de quimioterapia primaria se presentan en la tabla I. Utilizando esquemas que contienen antraciclinas como el FAC/FEC (5-fluorouracilo, doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida), y más recientemente la introducción de los taxanos, paclitaxel y docetaxel, secuencialmente o en combinación con antraciclinas, ha aumentado las tasas de respuesta objetivas en cáncer localmente avanzado que alcanzan el 80% (Tabla II), con una tasa de respuestas clínicas completas entre un 25 y un 50% de las pacientes (9-12). Las tasas de respuesta patológica completa varían entre un 5 y un 20%. Un tercio de las

TABLA I  
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

<i>Ventajas</i>
Determinación de la respuesta antitumoral <i>in vivo</i>
Determinación de factores biológicos
Mejoría en la tasa de operabilidad
Tratamiento local menos mutilante
Aumento de la oportunidad para conservación de mama

TABLA II  
CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO  
RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA  
NEOADYUVANTE PRIMARIA

<i>Autor</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Nº de pacientes</i>	<i>% de respuesta (% de RC)</i>
Poddubnaya	AMC/CMF	503	63 (2)
Hortobagyi	VACP	193	83 (18)
Hortobagyi	FAC	174	87 (17)
Hortobagyi	FAC	160	73 (8)
DeLena	AV	132	53 (15)
Rosso	FAC	113	65 (10)
Perloff	CAFVP	113	69 (18)
Jacquillat	VbTMAFP	98	91 (23)
De Lena	AV	74	86 (15)

A: doxorubicina; V: vincristina; F: 5-fluorouracilo; C: ciclofosfamida; P: prednisona; Vb: vinblastina; M: metotrexato; ND: no disponible; RC: respuesta completa.

respuestas clínicas no se confirman patológicamente, y viceversa. La mayoría de las pacientes quedan libres de enfermedad detectable después del tratamiento interdisciplinario. Aproximadamente el 70% de las pacientes desciende de estadio clínico después de los primeros 3 ó 4 ciclos de quimioterapia, siendo posible para cierto número de ellas la conservación de la mama en 10-40% (13).

#### Control local

La cirugía sola, la radioterapia aislada o una combinación de las dos, han sido empleadas después de quimioterapia en el contexto de manejo interdisciplinario. Basado en comparaciones indirectas, se obtiene mejor control local después del uso combinado de ambas terapias (cirugía y radioterapia) posteriores a quimioterapia primaria, comparado con el control local logrado con el uso de un tratamiento local único. Pero en ensayos randomizados (4,14-16) se ha comparado la cirugía con radioterapia como tratamiento local único, después de

quimioterapia primaria (Tabla III). Hasta la fecha, no se han demostrado diferencias en la supervivencia en estos estudios. En algunos estudios la cirugía produce un control local superior a la radioterapia. Las estrategias interdisciplinarias que utilizan terapias en forma secuencial han sido bien toleradas, y no se ha reportado un aumento en las complicaciones relacionadas con la cirugía y la radioterapia. La tasa de control local observada con tratamiento interdisciplinario en 367 pacientes tratadas en nuestro instituto fue de un 84%, después de un seguimiento máximo que excede los 20 años (9). Otros estudios clínicos han demostrado resultados similares (Tabla IV).

#### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO CONSERVADOR

Los ensayos clínicos de quimioterapia primaria han demostrado que enfermas con cáncer de mama localmente avanzado podrían ser tratadas en forma apropiada con cirugía conservadora de mama. Nuestro primer

TABLA III

ENSAYOS RANDOMIZADOS DE CÁNCER LOCALMENTE AVANZADO DE MAMA TRATADOS CON PROGRAMAS INTERDISCIPLINARIOS PARA VALORAR LA TERAPIA LOCAL

Autor	Tratamiento	Nº de pacientes	% respuesta	% control local	% control sistémico
Papaioannou	QT+C±QT	57	57	89	89
	QT+C+RT+QT	48	48	92	81
De Lena	QT+S	65	78	70	57
	QT+RT	67	85	69	74
Perloff	QT+C	43	100	81	74
	QT+RT	44	77	73	77

C = cirugía; RT = radioterapia; QT = quimioterapia.

TABLA IV

ENSAYOS DE CÁNCER LOCALMENTE AVANZADO DE MAMA TRATADOS CON PROGRAMAS DE MODALIDAD COMBINADA

Autor	Tratamiento	Nº de pacientes	% control local	Supervivencia mediana (meses)	Supervivencia (%) 3 años	5 años
Hortobagyi	QT+RT±C+QT	367	84	65	65	55
Valagussa	QT+RT	72	ND	30	43	20
	QT+RT+QT	126		42	60	36
	QT+C+QT	79		58	64	49
De Lena	QT+RT±QT	110	54	36	50	NA
De Lena	QT+RT	67	69	NA	62	NA
	QT+C	65	70	47	55	NA
Perloff	QT+RT+C+QT	113	77	NA	35	NA
Jacquillat	QT+RT+QT	98	87	NA	77	NA
Pierce	QT+RT+C+QT	48 (IIIA)	ND	39	ND	61
		13 (IIIB)				31

NA: no alcanzado; ND: no disponible; C: cirugía; RT: radioterapia; QT: quimioterapia.

estudio demostró que un 15% de pacientes podrían ser tratadas con quimioterapia de la literatura de los últimos 20 años y reveló que la conservación de la mama es claramente posible, pero el porcentaje de pacientes que son candidatas para conservación de la mama varía considerablemente de centro a centro, debido a que el descenso del estadio es sólo uno de los múltiples criterios utilizados por distintos investigadores para seleccionar enfermas para conservar la mama. Además, existen diferentes expectativas del resultado estético, y éstas podrían influenciar notablemente las decisiones de terapia local. Hay además, varias contraindicaciones del tratamiento conservador de la mama. Entre ellas se encuentran tumores clasificados como T4, tumores asociados a microcalcificaciones difusas, cáncer multicéntrico, proporción desfavorable del volumen de la mama y el tumor, embarazo, y finalmente, pacientes que tienen contraindicaciones absolutas para la radioterapia postoperatoria, como es el caso de las pacientes con enfermedades de la colágena.

#### SOBREVIDA

La mayoría de los trabajos publicados sobre tratamiento interdisciplinario del cáncer de mama localmente avanzado han sido estudios clínicos de fase II. Estos estudios han reportado tasas de supervivencia a 5 años en el rango de 30 a 50% (Tabla IV). La comparación de estos resultados con controles históricos sugieren una tasa de supervivencia mayor a cinco y diez años. Es aparente que las enfermas con estadios III de cáncer de mama tratadas con terapia local seguida de quimioterapia adyuvante postoperatoria tienen una ventaja en la supervivencia sobre aquéllas tratadas únicamente con

terapias locales. En años recientes, se ha generalizado el uso de la quimioterapia primaria para etapas clínicas avanzadas de cáncer de mama; muchos grupos y varios centros de investigación también la utilizan en el tratamiento de pacientes portadoras de etapas tempranas (estadio I-II) de cáncer de mama. La evidencia disponible de los ensayos randomizados publicados hasta la fecha sugiere que los resultados obtenidos con quimioterapia primaria son similares a aquéllos obtenidos con el uso de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama estadios I-III (Tabla V) (17-26). Fisher (24-27) reportó los resultados del estudio más grande; 1.523 pacientes participaron en este estudio randomizado del *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP). La tasa de respuesta clínica global fue de un 80% (completa: 36%). Las tasas de sobrevida libre de enfermedad y global fueron idénticas, tanto para las pacientes tratadas con quimioterapia primaria como para aquellas pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante o postoperatoria (67 y 80%, respectivamente). Un estudio randomizado, europeo de la EORTC demostró resultados similares (27). Seiscientos noventa y ocho pacientes fueron estudiadas. Las tasas de sobrevida libre de enfermedad y global fueron idénticas, tanto para las pacientes tratadas con quimioterapia primaria (FEC) como para aquellas pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante o postoperatoria.

Nuestra experiencia institucional sugiere un alto grado de actividad antitumoral del esquema FAC en cáncer de mama localmente avanzado. Hemos obtenido respuestas objetivas en un 80 a 90% de pacientes. Entre 367 pacientes tratadas con este esquema, no se ha alcanzado la duración mediana de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en pacientes con estadios IIB y IIIa, mientras que en aquéllas con esta-

TABLA V

ENSAYOS RANDOMIZADOS DE CÁNCER TEMPRANO Y LOCALMENTE AVANZADO DE MAMA TRATADOS CON PROGRAMAS INTERDISCIPLINARIOS VALORANDO LA QUIMIOTERAPIA PRIMARIA VS ADYUVANTE

Autor	Tratamiento	Nº de pacientes	Tasa de respuesta (%)	Mediana de seguimiento (meses)	% libre de enfermedad y vivas	
Fischer	QT-P	747	80	>48	67	80
	QT-A	759	—		67	80
Pierga	QT-P	200	64	36	68	93
	QT-A	190	—		66	86
Scholl	QT-P	196	82	54	59	86
	QT-A	194	—		55	78
Mauriac	QT-P	133	63	34	80	95
	QT-A	134	—		79	88
Semiglazov	CT-P	137	69	53	86	86
	QT-A	134	—		72	79
Powles	CT-P	107	85	28	90	—
	QT-A	105	—		88	—
De Oliveira	QT-P	81	—	60	68	82
	QT-A	90	—		66	71

QT-P: quimioterapia primaria. QT-A: quimioterapia adyuvante.

dios IIIb, fue de 30 y 48 meses, respectivamente, después de tratamiento multidisciplinario. En nuestra serie, un 40% de las pacientes con estadios IIB y IIIa, y un 30% de las pacientes con estadio IIIb se mantienen libres de enfermedad entre 10 y 20 años más tarde (4, 9).

#### FACTORES PRONÓSTICOS

Como lo son en los estadios tempranos del cáncer mamario, los factores pronósticos de mayor importancia en el cáncer localmente avanzado son el número de ganglios axilares positivos y el tamaño del tumor residual después de la quimioterapia (28-34). Las pacientes con metástasis ganglionares tienen un pronóstico más pobre, comparadas con pacientes con ganglios negativos. Un incremento en el número de ganglios comprometidos se correlaciona con un incremento en el riesgo de recurrencia y muerte. En nuestra experiencia, las pacientes con 1 a 3, 4 a 10, y más de 10 ganglios axilares positivos tienen una sobrevida mediana libre de enfermedad de 64, 31, y 18 meses, respectivamente (9). En cambio, no se ha alcanzado la mediana de sobrevida entre 239 pacientes con ganglios negativos. Las pacientes con 4 a 10, y más de 10 ganglios axilares positivos tienen un pronóstico pobre a largo plazo, ya que demuestran una resistencia intrínseca hacia la quimioterapia. En nuestra institución, la tasa de sobrevida global a 10 años para estos grupos fue de 32 y 9%, respectivamente. En contraste, para las pacientes con ganglios negativos, la tasa de sobrevida global fue de 65% (5). El tamaño del tumor también tiene importancia pronóstica. Las pacientes con tumores residuales menores de 1 cm de diámetro tuvieron un riesgo de recurrencia de sólo un 12% después de 5 años (9,28,29), factor importante es la respuesta al tratamiento de quimioterapia primaria. Las tasas de sobrevida libre de enfermedad y global a 10 años fueron sustancialmente mejores en pacientes con una respuesta completa (66 y 67%, respectivamente). En nuestra experiencia las pacientes con tumores con receptor estrogénico positivo, tuvieron mejor pronóstico que aquéllas con tumores sin receptores hormonales, pero la diferencia en pronóstico fue pequeña. Otros factores estudiados en análisis retrospectivos incluyen el porcentaje de células en fase S, ploidía, grado nuclear, invasión vascular o linfática, y expresión de HER2/neu (35). La investigación en el área de nuevos factores pronósticos incluyendo perfil genético tumoral, representa un esfuerzo mayor en muchos centros. Sin embargo, los factores pronósticos convencionales, como el tamaño tumoral y el compromiso ganglionar, continúan siendo los únicos medios válidos para definir el riesgo y el pronóstico para pacientes con cáncer de mama invasivo tratadas con quimioterapia primaria. Hasta que se defina el papel de estos factores nuevos su uso debe limitarse a estudios clínicos prospectivos.

#### CÁNCER INFLAMATORIO DE MAMA

El cáncer inflamatorio de la mama es una entidad clínico-patológica única, pero se le incluye dentro de la clasificación del cáncer de mama localmente avanzado. El cáncer inflamatorio representa menos del 1% de los casos nuevos de cáncer mamario. Antes de la introducción de la terapéutica sistémica, el carcinoma inflamatorio era una enfermedad uniformemente letal. Las cifras de recurrencia local eran muy altas, las metástasis a distancia se desarrollaban temprano usualmente durante el primer año del diagnóstico, y pocas pacientes sobrevivían más de dos años después de la terapia locoregional. Las tasas de respuestas objetivas con quimioterapia primaria en nuestra experiencia alcanzan el 72%, y la mayoría de las pacientes (>92%) quedan libres de enfermedad al completar el programa de terapia combinada. La duración mediana de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global fue de 21 y 40 meses, respectivamente, en 178 pacientes que recibieron tratamiento multidisciplinario. En nuestra serie, un 30% permanecen libres de enfermedad 10 años más tarde (36,37).

#### NUEVAS ESTRATEGIAS

A pesar de los avances realizados en el tratamiento del cáncer localmente avanzado de mama en las dos últimas décadas, la mayoría (más del 60%) de las pacientes fallecen de la enfermedad. Esto amerita la investigación de nuevas estrategias terapéuticas en un intento de mejorar los resultados obtenidos en estas pacientes. En la última década han aparecido los resultados de varios nuevos tratamientos para el cáncer de mama metastásico (5,38-57). Entre ellas se encuentran nuevos fármacos citotóxicos y hormonales, terapias inmunológicas, terapias biológicas y más recientemente, terapia genética. Varias de estas estrategias se empiezan a incorporar en ensayos clínicos en pacientes con cáncer de mama temprano y localmente avanzado.

#### INTENSIFICACIÓN DE LAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA

El incremento en la intensidad de las dosis es una de las estrategias nuevas para mejorar la efectividad de la terapia citotóxica, con la meta de producir tasas de respuestas completas y supervivencia superiores a las de las terapias convencionales. La intensidad de las dosis de quimioterapia se puede incrementar, ya sea reduciendo el intervalo entre tratamientos, o aumentando las dosis individuales. Estudios preclínicos y clínicos, retrospectivos y prospectivos, indicaron que la eficacia de la quimioterapia se incrementa en forma proporcional a la intensidad de la dosis (cantidad de droga suministrada por unidad de tiempo). La estrategia puede referirse al aumento de la intensidad de dosis de la quimioterapia primaria. En un estudio randomizado prospectivo los investigadores del MDACC compararon el esquema FAC con y sin consolidación con dos ciclos de

dosis altas de ciclofosfamida, etopósido y cisplatino, en pacientes con más de 3 ganglios positivos después de cuatro ciclos de quimioterapia primaria con FAC. Los resultados preliminares de este pequeño estudio no demostraron un beneficio estadísticamente significativo en la sobrevida libre de enfermedad o global (58).

#### EMPLEO MÁS EFECTIVO DE TERAPIA CITOTÓXICA

Otra estrategia es la administración de regímenes sin resistencia cruzada, en forma secuencial, en vez de un esquema alternante. Por ejemplo, el régimen utilizado por el Instituto de Cancerología de Milán demostró que la administración de doxorubicina y CMF en forma secuencial fue más efectiva que un régimen alternante de los mismos tratamientos (59).

#### AGENTES NUEVOS

Por casi dos décadas el desarrollo de agentes nuevos fue muy lento, y los resultados, pobres. Afortunadamente, los últimos años han sido mucho más productivos. Nuevos agentes citotóxicos, hormonales, anticuerpos monoclonales y tratamientos dirigidos a oncogenes han demostrado ser altamente efectivos en pacientes con cáncer de mama metastásico, aún en aquellas pacientes con tumores resistentes a tratamientos convencionales. Esto ha abierto una nueva estrategia para aumentar la sobrevida global de las pacientes con cáncer localmente avanzado y estadios tempranos (estadios II). En años recientes, se ha generalizado el uso de la quimioterapia primaria para etapas clínicas avanzadas de cáncer de mama; muchos grupos y varios centros de investigación también la utilizan en el tratamiento de pacientes porta-

doras de etapas tempranas (estadio I-II) de cáncer de mama.

#### TAXANOS

Sin duda alguna uno de los avances más importantes en los últimos años en el tratamiento del cáncer de mama, ha sido la introducción de los taxanos (paclitaxel y docetaxel) cuyo mecanismo de acción reside en contribuir al ensamblaje y la estabilización de los microtúbulos a nivel celular previniendo su despolimerización y afectando de esta manera la división celular normal (45-47). Paclitaxel y docetaxel son altamente efectivos, con respuestas objetivas reportadas en 30 a 60% de pacientes, incluyendo algunas con tumores resistentes a las antraciclinas, 20-50% (48,49,51,52). De la misma manera paclitaxel y docetaxel han sido usados en primera instancia en fase II en la enfermedad metastásica en combinación con otros fármacos incluyendo doxorubicina, cisplatino, gemcitabina, ciclofosfamida (50,55) y más recientemente ser comparado con regímenes más antiguos como FAC en fase III y los resultados fueron superiores o idénticos a las combinaciones antiguas. Por lo tanto estas drogas han sido usadas en el armamentario tanto como terapia adyuvante como neoadyuvante.

La evidencia disponible de varios ensayos randomizados publicados hasta la fecha sugiere que los resultados obtenidos con quimioterapia primaria que incluye un taxano, ya sea de una manera secuencial o en combinación, son superiores a aquéllos obtenidos con el uso de quimioterapia adyuvante sin taxano en pacientes con cáncer de mama estadios II-III (60-67) (Tabla VI). Bear (64) reportó los resultados del estudio más grande; más de 2.400 pacientes participaron en este estudio randomizado del *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel*

TABLA VI

ENSAYOS RANDOMIZADOS DE CÁNCER TEMPRANO Y LOCALMENTE AVANZADO DE MAMA TRATADOS CON PROGRAMAS INTERDISCIPLINARIOS VALORANDO LA QUIMIOTERAPIA PRIMARIA CON TAXANOS

Autor/grupo	Número de pacientes	Tratamiento	Respuesta clínica completa (%)	Respuesta patológica (%)	Cirugía conservadora (%)
Bear NSABP, USA	2.411	AC x 4 AC x 4 – T x 4	40 65	9,8 18,7	61 63
Von Minckwitz Alemania GABG	913	AT x 4 q2w AC x 4 – T x 4	32,5 57,4	7,7 16,1	65 75
Untch, Alemania AGO	475	ET x 4 E x 3 – T x 3 q2w	n/a	10 18	55 66
Von Minckwitz Alemania GABG	248	AT x 4 q2w AT x 4 q2w+ Tam	5,7 12,5	10,3 9,1	69 69
Green MDACC USA	248	w-P x 12, FAC 3-week P x 4, FAC		28 15	n/a n/a
Buzdar MDACC USA	174	FAC x 4 T x 4	24 27	18 6	35 46
Smith Escocia	104	CVAP x 8 CVAP x 4 – T x 4	33 56	15,4# 30,8#	48 67

*Project* (NSABP). La tasa de respuesta patológica fue el doble en el brazo con docetaxel (26 vs 13%). El seguimiento es corto y por lo tanto no hay resultados en las tasas de supervivencia libre de enfermedad y global. Otros estudios han demostrado resultados idénticos. Más recientemente un estudio randomizado y prospectivo realizado en nuestra institución ha demostrado que el uso de quimioterapia primaria con paclitaxel administrado en infusión continua durante 24 horas es clínicamente comparable con la combinación FAC (62). El uso de quimioterapia primaria con paclitaxel semanal fue superior a paclitaxel cada tres semanas en pacientes con estadios I-III A (63).

#### HORMONOTERAPIA

Varios agentes hormonales nuevos, como el toremifeno, letrozole, anastrozole, goserelina, se han desarrollado y aprobado para el manejo de pacientes con cáncer de mama metastásico en la última década. Éstos también han demostrado una actividad antitumoral similar o mejor y con menos efectos colaterales que los agentes hormonales antiguos como el tamoxifeno, el acetato de megestrol y la aminoglutetimida (40-44). El papel de agentes hormonales como el tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama temprano, localmente avanzado y en el estadio neoadyuvante está en el momento actual bajo estudio (68-72). Reportes recientes indican que agentes hormonales, de la familia de los inhibidores de la aromatasas, como el caso del letrozole han sido probados en instancias neoadyuvantes contra tamoxifeno demostrando una tasa de respuesta mayor que este último (68,72).

#### BIOLÓGICOS

Avances en terapia biológica han llevado a la evaluación clínica de anticuerpos monoclonales contra los antígenos relacionados con cáncer de mama, y los factores de crecimiento autocrino y paracrino o sus receptores (5,56,57,73). Mientras que los anticuerpos monoclonales no han demostrado un grado suficiente de eficacia antitumoral, pueden funcionar como vehículos para suministrar terapia citotóxica, radioisótopos o toxinas naturales. En el laboratorio, se ha encontrado sinergia entre el bloqueo de receptores de factores de creci-

miento por anticuerpos (EGF, HER-2/neu), y los efectos citotóxicos de varios agentes citotóxicos (doxorubicina, paclitaxel, cisplatino). Un anticuerpo monoclonal humanizado, dirigido contra el dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento HER-2/neu, ha entrado en uso clínico con tolerancia excelente, y evidencia de eficacia antitumoral modesta en enfermedad avanzada, con aprobación para uso en la enfermedad metastásica (56,57). En ausencia de toxicidad sinérgica, este anticuerpo monoclonal está actualmente siendo evaluado en el estadio adyuvante (74) con resultados alentadores, como un estudio reciente en el que se demostró una respuesta clínica del 75% y una respuesta patológica del 18% entre 40 pacientes tratadas en el estadio neoadyuvante con una terapia combinada con trastuzumab y paclitaxel, usando doxorubicina y ciclofosfamida post-operatoriamente (75).

El desarrollo de vacunas ha sido lento pero varias de ellas han entrado en estudios de fases II y III en pacientes con enfermedad metastásica. Otras estrategias bajo desarrollo incluyen el uso de agentes que inhiben la angiogénesis tumoral, o de la telomerasa, o estimulan el proceso de muerte celular programada (apoptosis) (5,76).

#### CONCLUSIONES

El tratamiento de elección para el carcinoma de mama localmente avanzado es interdisciplinario. El manejo del paciente con quimioterapia primaria suministra un excelente modelo biológico para medir los efectos de la terapia sistémica sobre el tumor primario y las metástasis regionales *in vivo*. La estrategia también nos permite modificar la terapéutica en función de la evaluación de la respuesta. La mayoría de los tumores desciende de estadio con la quimioterapia (70%), siendo posible para muchas pacientes la conservación de la mama (10-40%). La historia natural de esta enfermedad ha cambiado dramáticamente con la introducción de esta estrategia. Los tratamientos interdisciplinarios permiten un control local óptimo con procedimientos quirúrgicos menos mutilantes, e incrementan los índices de supervivencia libre de enfermedad y global en pacientes con cáncer localmente avanzado. El uso de estrategias y tratamientos nuevos, incluyendo nuevos agentes citotóxicos, hormonales y biológicos han demostrado resultados alentadores.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Singletary SE, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (17): 3628-36.
2. Goldhirsch A, et al. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19 (18): 3817-27.
3. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T. Cancer Statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 15-36.
4. Hortobagyi BA. Locally advanced breast cancer: A review including the M.D. Anderson Experience. Berlín: ed. Springer-Verlag, 1991. p. 382-415.
5. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 974-84.
6. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group: Psychotherapy for early breast cancer. A overview of the randomized trial. *Lancet* 1998; 352: 930-42.
7. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63 (1): 181-7.
8. Beahrs DH, Hutter RVP, Kennedy BJ. American Joint Committee on Cancer. Breast. Manual for Staging of Cancer, ed. L. Company, 1993. p. 161-7.

9. Valero VBA. Locally advanced Breast Cancer. *The Oncologist* 1996; (1): 8-17.
10. Hortobagyi GN, Buzdar AU. Locally advanced breast cancer. In: Bonadonna G, Hortobagyi GN, Gianni A, Dunitz HM editor, *Textbook of Breast Cancer- A clinical Guide to Therapy*. 1997. p. 155-68.
11. Buzdar AU, Singletary SE, Booser DJ, et al. Combined Modality Treatment of Stage III and Inflammatory Breast Cancer. *M. D. Anderson Cancer Center Experience. Surgical Oncology Clinics of North America* 1995; 4 (4): 715-34.
12. Wolff AC, Davidson NE. Primary systemic chemotherapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 18. p. 1558-69.
13. Singletary SE, McNeese MD, Hortobagyi GN. Feasibility of breast-conservation surgery after induction chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer* 1992; 69 (11): 2849-52.
14. Jacquillat CBF, Weil M, et al. Results of a conservative treatment combining (neoadjuvant) and consolidated chemotherapy, hormonotherapy, and external and interstitial radiation in 98 locally advanced breast cancers (IIIA-IIIB). *Cancer* 1988; 61: 1977-82.
15. Papaioannou A, et al. Pre- and postoperative chemoendocrine treatment with or without postoperative radiotherapy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1983; 51 (7): 1284-90.
16. Pierce LJ, et al. The effect of systemic therapy on local-regional control in locally advanced breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology* 1992; 23 (5): 949-60.
17. Perloff M, et al. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 1988; 6 (2): 261-9.
18. Pierga JYSS, Asselain B, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in operable breast cancer: a controlled trial. In: 4th International Conference on adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer, 1992.
19. Scholl SM, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. *European Journal of Cancer* 1994; 30A (5): 645-52.
20. Mauriac L, et al. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3 cm. Results of a randomized trial in a single centre. *Annals of Oncology* 1991; 2 (5): 347-54.
21. Powles TJ, et al. Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1995; 13 (3): 547-52.
22. De Oliveira CFGH, Gordilho J, et al. Neoadjuvant (preoperative) chemotherapy for breast cancer. A randomized trial (preliminary results). *J Clin Oncol* 1986; 13: 547-52.
23. Semiglazov VF, et al. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer. *Annals of Oncology* 1994; 5 (7): 591-5.
24. Fisher B, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15 (7): 2483-93.
25. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672-85.
26. 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.
27. Van der Hage JA, Van de Velde CJH, Julien JP, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of care Trial 10902. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4224-37.
28. McCreedy DR, et al. The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Archives of Surgery* 1989; 124 (1): 21-5.
29. 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: 460-9.
30. Pierga JY, Mouret E, Dieras V, et al. Prognostic value of persistent node involvement after neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer. *Br J Cancer* 2000; 83: 1480-7.
31. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672-85.
32. Valagussa P, et al. Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. Long-term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Research & Treatment* 1990; 15 (3): 137-47.
33. Ellis P, Smith I, Ashley S, et al. Clinical prognostic and predictive factors for primary chemotherapy in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 107-14.
34. Abu Farsakh HSN, Atkinson EN, Hortobagyi G. Pathologic Predictors of Tumor Response to Preoperative Chemotherapy in Locally Advanced Breast Carcinoma. *Breast J* 1995; 1 (1): 96-101.
35. Resnick JMSN, Kemp BL, Sahin A, et al. p53 and c erbB 2 Expression and Response to Preoperative Chemotherapy in Locally Advanced Breast Carcinoma. *Breast Disease* 1995; 8: 149-58.
36. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review. *Journal of Clinical Oncology* 1992; 10 (6): 1014-24.
37. Valero VBA, Hortobagyi GN. Inflammatory breast cancer: Clinical features and role of multimodality therapy. *The Breast J* 1996; 2: 345-52.
38. Hortobagyi G. Nuevas modalidades terapéuticas para el cáncer de mama. *Médico Interamericano* 1997; 16: 621-4.
39. Ellis MJ, Hayes DF, Lippman ME. Treatment of metastatic breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds): *Diseases of the Breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p. 749.
40. Buzdar AU, Howell A, Jones S, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. *Cancer* 1998; 83: 1142-52.
41. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North America multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 18: 3655-767.
42. Dombrowsky P, Smith I, Falkson G, et al. Letrozole: a new oral aromatase inhibitor for advanced breast cancer: double-blind randomized trial showing a dose effect and improved efficacy and tolerability compared with megestrol acetate. *J Clin Oncol* 1998; 16: 453-61.
43. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2596-606.
44. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III randomized double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1399-411.
45. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (Taxol). *N Engl J Med* 1995; 332: 1004-14.
46. Cortés JE, Pazdur R. Docetaxel. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2643-55.
47. Verweij J, Clavel M, Chevallier B. Paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere): not simply two of a kind. *Ann Oncol* 1994; 5: 495-505.
48. Holmes FA, Walters RS, Theriault RL, et al. Phase II trial of Taxol, an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1797-805.
49. Nabholz JM, Gelmon K, Bontenbal M, et al. Multicenter, randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1858-67.
50. Jassem J, Pienowski T, Plzanka A, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001; 9: 1707-15.
51. Valero V, Holmes FA, Walters RS, et al. Phase II trial of docetaxel: a new, highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2886-94.

52. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. 304 Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1413-24.
53. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. The 303 Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2341-54.
54. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 485-93.
55. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2812-23.
56. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of Herceptin™ (Humanized anti-HER2 antibody) as a single agent in 222 women with HER2 overexpression who relapsed following chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999. p. 18.
57. Slamon D, 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.
58. Hortobagyi GN, Buzdar AU, Theriault RL, et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy and blood cell autografts or high-risk primary breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 225-33.
59. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. *JAMA* 1995; 273 (7): 542-7.
60. Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1456-66.
61. von Minckwitz G, Costa SD, Raab G, et al. Dose-dense doxorubicin, docetaxel, and granulocyte colony-stimulating factor support with or without tamoxifen as preoperative therapy in patients with operable carcinoma of the breast: a randomized, controlled, open phase IIb study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3506-15.
62. Buzdar AU, Singletary SE, Theriault RL, et al. Prospective evaluation of paclitaxel versus combination chemotherapy with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as neoadjuvant therapy in patients with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3412-7.
63. Green et al. Weekly Paclitaxel Follow by FAC in the neoadjuvant setting provides improved in pathological complete remission rates compared to standard paclitaxel followed by FAC: final results of a prospective randomized trial of weekly vs 3-week paclitaxel as induction therapy in patients with operable breast cancer. *Proc of ASCO* (abst 135), 2002.
64. NSABP. The effect on primary tumor response of adding sequential Taxotere to Adriamycin and Cyclophosphamide: preliminary results of the NSABP Protocol B-27. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69: 210 (Abstract 5).
65. von Minckwitz G, Raab G, Schütte M, et al. Dose-dense versus sequential adriamycin/docetaxel combination as preoperative chemotherapy (pCHT) in operable breast cancer (T2-3, N0-2, M0) - Primary Endpoint Analysis of the GEPARDUO-Study. *Proc ASCO*, 2002
66. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. First report of the European Cooperative Trial in operable breast cancer (ECTO): effects of primary systemic therapy (PST) on local-regional disease. *Proc ASCO*, 2002
67. Untch M, Konency G, Ditsch N, et al. Dose-dense sequential epirubicin-paclitaxel as preoperative treatment of breast cancer: results of a randomise AGO study. *Proc ASCO*, 2002
68. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1527-32.
69. Dixon JM, Renshaw L, Bellamy C, et al. The effects of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, double-blind, single-center study. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2229-35.
70. Collaborative, G.E.B.C.T. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *The Lancet* 1998; 351 (9114): 1451-67.
71. Hoff PM, et al. Combined modality treatment of locally advanced breast carcinoma in elderly patients or patients with severe comorbid conditions using tamoxifen as the primary therapy. *Cancer* 2000; 88: 2054-60.
72. Ellis, M.J, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for erbB-1- and/or erbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19 (18): 3808-16.
73. Hortobagyi G. Overview of treatment results with trastuzumab (Herceptin) in metastatic breast cancer. *Seminars in Oncology* 2001; 28 (6): 43-7.
74. Hortobagyi G, Perez E. Integration of trastuzumab into adjuvant systemic therapy of breast cancer: Ongoing and planned clinical trials. *Seminars in Oncology* 2001; 28 (5): 41-6.
75. Burstein HJ, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III
76. Valero V. Future direction of neoadjuvant therapy for breast cancer. *Semin Oncol* 1998; 25 (Supl. 3): 36-41.

# Aspectos psicológicos y psiquiátricos del cáncer de mama

M. DIE TRILL

*Unidad de Psico-Oncología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense, Facultad de Psicología. Madrid*

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades malignas de la mama constituyen el tipo de cáncer más frecuente entre la población femenina mundial y la segunda causa de muerte por cáncer entre mujeres en EE.UU. (después del cáncer de pulmón y bronquios). Sin embargo, los índices de mortalidad se han reducido significativamente en los últimos años, especialmente entre mujeres jóvenes, probablemente como resultado de los avances alcanzados tanto a nivel de detección precoz (consecuencia de las numerosas campañas de información y de los programas de *screening*) como de tratamiento médico (1). La supervivencia al año de cáncer de mama en adultos en Europa es del 93 y del 73% a los cinco años (2). Dada su elevada incidencia y sus efectos psicosociales, el cáncer de mama es el tipo de cáncer sobre el que existe más literatura psiquiátrica y psicológica. Los primeros estudios psicosociales publicados tuvieron lugar cuando el único tratamiento primario de la enfermedad era la mastectomía radical, de modo que era difícil, si no imposible, diferenciar entre el impacto de la mastectomía y el del cáncer (3). Actualmente, la investigación psico-oncológica se centra más en los efectos psicológicos de las diferentes modalidades terapéuticas, en el impacto psicológico del cáncer en la familia, en la toma de decisiones médicas, en los efectos psicológicos de los factores de riesgo, en los estilos de afrontamiento y en la calidad de vida.

En este artículo se describen el impacto psicológico de la enfermedad maligna de la mama y de sus tratamientos; las alteraciones que resultan del cáncer de mama en las relaciones de pareja hetero y homosexuales y en el funcionamiento sexual; cuestiones relacionadas con la reproducción y la maternidad, y factores psicológicos asociados a los grupos de alto riesgo: participación en programas de *screening* y tratamientos profilácticos.

## IMPACTO PSICOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD

El cáncer de mama suscita respuestas psicológicas generalmente relacionadas con aspectos íntimos de la femineidad, la sexualidad, la maternidad y la imagen corporal, afectando a la identidad femenina generalmente a niveles muy profundos. Die Goyanes (4) ilustra el valor y significado que se les ha adjudicado a las mamas históricamente. Así, describe cómo en el Cáucaso se les aplicaban unos corsés de cuero ajustados a las mujeres para evitar el desarrollo mamario, siendo solamente el novio el día de la boda el único con derecho a quitar el corsé. O cómo las guerreras Amazonas se amputaban una mama para poder disparar mejor el arco.

A pesar de las mejoras en la supervivencia y en el desarrollo de técnicas quirúrgicas menos invasivas, temores a la posibilidad de morir y de no poder conservar la mama persisten en las mujeres recién diagnosticadas. Reacciones de incredulidad y anestesia emocional son comunes en un primer momento y requieren el paso del tiempo y el apoyo del médico, de los seres más queridos y a veces de un psico-oncólogo para comenzar a disiparse.

En la esfera somática, la mujer ve alterada su simetría corporal, su función reproductora y su función maternal. La deformidad física interfiere frecuentemente con la continuidad o establecimiento de relaciones íntimas, especialmente en mujeres jóvenes sin parejas estables o en aquellas que mantienen relaciones que ya eran conflictivas premórbidamente. Sentimientos de vergüenza surgen en unas ocasiones por padecer una enfermedad oncológica y en otras, por la ausencia de la mama en el caso de haberse sometido a una mastectomía, o por los cambios sufridos en el aspecto físico. La auto-conciencia de estar deformada impide en muchas ocasiones mantener unas relaciones sociales adecuadas (por ejemplo, cuando la mujer evita determinadas situa-

ciones) y puede producir un estado de alerta continuo acerca del propio aspecto, aun en el caso de que la deformidad no sea obvia para los demás. El cáncer de mama puede modificar la estructura de la vida diaria en los casos en los que las secuelas de la enfermedad (por ejemplo, el linfedema) limiten las actividades físicas de la mujer (p. e., la realización de determinadas tareas). Tal era el caso de AR de 43 años, que tuvo que cesar su trabajo en una lavandería tras ser operada de un tumor mamario debido a su incapacidad para doblar sábanas durante jornadas laborales prolongadas. O el de FT, de 58 años, que tras ser mastectomizada tuvo que solicitar una incapacidad laboral por no poder cargar el peso que se veía obligada a transportar en la cocina de un conocido restaurante en el que trabajaba desde hacía más de treinta años. FT aprovechó para dedicarse profesionalmente a la costura, actividad que siempre había disfrutado y para la cual apenas había tenido tiempo (5).

Emocionalmente, el cáncer de mama, como otros tipos de cáncer, produce reacciones de ansiedad, tristeza y depresión, temor, ira y preocupaciones acerca de la posibilidad de recidiva y de muerte, entre otras. Al impacto psicológico de perder una mama o parte de ella hay que añadir el efecto devastador que tiene padecer una enfermedad que potencialmente amenaza la vida de una mujer. Los efectos del cáncer sobre la auto-estima pueden ser igualmente devastadores, especialmente en aquellas mujeres que basan su auto-concepto en sus atributos físicos y que se consideran "más" mujeres, más bellas y atractivas, y en general, mejores personas si están "intactas" o si tienen unas "buenas mamas" que ofrecer. Igualmente impactante puede ser el resultado del cáncer mamario en las relaciones de pareja y en la sexualidad, como se describe más adelante.

La adaptación emocional al cáncer de mama y a sus tratamientos varía en función de variables individuales específicas a cada mujer y de factores psicológicos y médicos. A ellos se une la fase de la enfermedad ya que las necesidades emocionales de la mujer varían durante el curso de ésta y por tanto, se tendrán que monitorizar cuidadosamente en cada una de las etapas del proceso oncológico.

#### FACTORES PSICOLÓGICOS QUE INFLUYEN EN LA ADAPTACIÓN EMOCIONAL

1. *La etapa evolutiva en el momento del diagnóstico:* mientras que en las mujeres más jóvenes suelen ser comunes los temores a no encontrar una pareja, a perder su capacidad reproductora, o a ver sus ambiciones profesionales truncadas por el cáncer, frecuentemente, las más maduras han experimentado ya la pérdida de su capacidad reproductora; a menudo sus hijos se han independizado, y generalmente están intentando redefinir su relación conyugal. Es por ello difícil añadir otra pérdida más a su femineidad en este momento de sus vidas. En las más ancianas, la pérdida de la salud y de la mama probablemente se añaden a otras pérdidas propias de su ciclo vital (por ejemplo, la pérdidas de funciones corporales o de capacidades físicas, de cónyuges, o de amigos de su edad).

2. *Los rasgos de personalidad y la estabilidad emocional premórbida:* la mujer con cáncer de mama se enfrentará de maneras más adaptativas a la enfermedad y a sus tratamientos si su funcionamiento psicológico premórbido ha sido estable, sus recursos personales y sus estilos de afrontamiento ante el estrés han sido eficaces, y si carece de una historia de trastornos psiquiátricos o alteraciones psicológicas que puedan interferir con su capacidad para enfrentarse a una enfermedad potencialmente mortal. Debido a que la adaptación a la enfermedad es un proceso dinámico, aquellas mujeres que se muestran flexibles en sus maneras de afrontar la situación, lo hacen con mayor eficacia. Por ejemplo, mientras que las habilidades de búsqueda de información y resolución de problemas pueden ser críticas durante la planificación del tratamiento, la negación y las estrategias de evitación pueden ser más eficaces en reducir o minimizar los efectos secundarios del tratamiento con radioterapia o quimioterapia (6).

3. *El apoyo emocional y social* que encuentre la mujer afectada en sus familiares, sus amigos y en otras enfermas de cáncer facilitarán su aceptación de la enfermedad.

4. *La presencia de estresores adicionales al cáncer,* de otras enfermedades simultáneas, y una *percepción reducida de control* sobre los acontecimientos vitales son factores que predicen dificultades adaptativas ante el cáncer de mama.

#### FACTORES MÉDICOS QUE INFLUYEN EN LA ADAPTACIÓN EMOCIONAL

1. *El estadio de la enfermedad:* enfermedades más avanzadas en el momento del diagnóstico interferirán más en la calidad de vida de la mujer, generando mayores molestias físicas, y más temor, ansiedad, tristeza y preocupaciones.

2. *Los tipos de tratamientos administrados y sus efectos secundarios* a corto y largo plazo: por ejemplo, algunas mujeres indican que prefieren pasar por otra cirugía antes de continuar recibiendo quimioterapia debido a los efectos secundarios que experimentan con ésta y a su prolongada duración.

3. *El pronóstico de la enfermedad:* globalmente, a peor pronóstico, más compleja será la adaptación psicológica. Aún en los casos en los que la mujer no ha sido oficialmente notificada de un mal pronóstico, generalmente lo sospecha, pues vive el deterioro progresivo de su propio cuerpo.

4. *La posibilidad de reconstrucción:* la cirugía reconstructora en una mujer mastectomizada puede tener enormes beneficios psicológicos, especialmente si el objetivo es aumentar la satisfacción psicológica más que agradar a otros o mejorar las relaciones sexuales o sociales. Se ha observado que las mujeres que consultan acerca de la posibilidad de reconstrucción suelen estar psicológicamente bien adaptadas, tienen un nivel elevado de funcionamiento y no difieren en variables psicológicas de aquellas que no consideran la reconstrucción (7, 8).

Consideraciones clave a la hora de decidir acerca de la reconstrucción mamaria incluyen: su coste económico; la duración de la cirugía; el número de procedimientos quirúrgicos necesarios para completarla; la posibilidad de sufrir complicaciones; los resultados estéticos previstos; y en el caso de colocar implantes, el riesgo de que éstos enmascaren una recidiva del cáncer. La investigación existente es escasa, metodológicamente limitada, y poco concluyente para llevar a cabo modificaciones en la política y provisión de cuidados (9).

5. *Historia familiar o contacto previo con el cáncer:* el haber convivido con la enfermedad o muerte por cáncer en un familiar o en una amiga conllevan un aumento en la ansiedad que ya genera la experiencia oncológica.

6. *La relación con el médico* es tan valiosa como la que puede mantener la enferma con otras personas significativas de su entorno. La transmisión de información médica, la toma de decisiones conjunta entre médico y paciente, y la oportunidad para airear preocupaciones y articular preguntas al especialista, son cruciales en el proceso de adaptación psicológica a la enfermedad.

El diagnóstico de un cáncer de mama, como el de otros tipos de cáncer, genera preguntas acerca del estilo y filosofía vitales, de la muerte, del sentido de la vida y de las satisfacciones obtenidas hasta el momento. Es por ello que muchas mujeres aprovechan este momento de "turbulencia existencial" para reevaluar su vida y considerar si la quieren mantener igual o plantearse un cambio. Muchas encuentran después del diagnóstico una oportunidad para definir nuevas metas y objetivos vitales que contribuyan a que puedan vivir más felizmente. La importancia de que las pacientes reciban la información adecuada acerca de su condición se hace evidente en casos como el de KP, que toman decisiones vitales basadas en la información que reciben acerca del cáncer. KP, madre de dos hijos de 11 y 5 años, inició una separación conyugal tras finalizar sus tratamientos, a pesar de su pésimo pronóstico, del cual no sólo no se le había informado sino que se había sustituido por un "...aun tienes larga vida de la que disfrutar". Lo trágico fue que la muerte de KP fue inmediata tras la separación, generando enormes sentimientos de culpa en el cónyuge por haberla mentado (5).

#### IMPACTO PSICOLÓGICO DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

El funcionamiento emocional de una mujer con cáncer de mama varía según el tipo de tratamiento que le sea administrado. A continuación se describen los aspectos emocionales de los tratamientos médicos principales.

—*Cirugía:* Die Goyanes (4) describe la evolución histórica del tratamiento del cáncer de la mama remontrándose a la primera referencia hecha en el papiro de Smith (3.000 años a.de C.) a la cauterización de úlceras mamarias, hasta el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas que se han ido perfilando hasta la actualidad.

La cirugía para el cáncer de mama no se realiza con fines curativos exclusivamente sino que además, pro-

porciona información diagnóstica y pronóstica. Ello añade una enorme tensión a la mujer que se ve enfrentada no sólo a una posible amputación mamaria, sino también a una información médica enormemente amenazadora.

Debido al enorme impacto psicológico de la mastectomía sobre la mujer, se han dedicado numerosos esfuerzos por buscar técnicas terapéuticas que no comprometieran la supervivencia pero que afectaran mínimamente la integridad corporal para reducir así la morbilidad psicológica. Numerosos estudios han apoyado la conclusión de que las terapias conservadoras de la mama constituyen una alternativa aceptable a la mastectomía en cáncer de mama en estadios tempranos (10-12). A estas investigaciones les siguieron otras que intentaban demostrar la superioridad psicológica del tratamiento conservador de la mama sobre la mastectomía. Mientras que algunos inicialmente confirmaban que la conservación de la mama era una alternativa superior psicológicamente a la mastectomía (13), para otros, "...la mastectomía es la operación preferida y la que escogerían la mayor parte de las mujeres dada la opción" (14). Un estudio ya clásico es el realizado por Schain y Fetting (15) que sugieren tomar en consideración cuatro variables a la hora de comparar ambas modalidades terapéuticas: (1) la adaptación psicológica global de la mujer; (2) la imagen corporal y la sexualidad; (3) el temor a la recidiva, y (4) la toma de decisiones médicas. En cuanto a la adaptación psicológica global, durante los años 1950 y 1960 se asumía que la mastectomía era la causa de toda la angustia emocional asociada al diagnóstico y al tratamiento del cáncer de mama precoz. Los primeros trabajos realizados por terapeutas psicoanalíticos proponían que la mayor parte de la morbilidad emocional experimentada por las enfermas se debía al insulto que sufría su auto-estima y su femineidad al serles amputada la mama (16). Si esto fuera cierto, eliminando la amputación mamaria se eliminaría la angustia. Sin embargo, esto no parece ser así. Resultados que concluyen la ausencia de diferencias significativas entre mujeres mastectomizadas y mujeres lumpectomizadas en cuanto a adaptación psicológica global se han replicado consistentemente (17-20).

En lo concerniente a imagen corporal y sexualidad, las mujeres mastectomizadas experimentan una mayor y mas persistente falta de satisfacción con su imagen corporal y su sexualidad que aquellas que han recibido terapias conservadoras (20). Sobre el temor a la recidiva, muchas enfermas se preguntan si los tratamientos quirúrgicos mas radicales disminuyen las preocupaciones de recidiva de la enfermedad. No existe aun evidencia de que las enfermas con cirugías conservadoras se preocupen menos de que su enfermedad recidive que las enfermas mastectomizadas. Los temores parecen estar mas relacionados con el número de ganglios axilares afectados, con el estado psicológico premórbido, y como se ha mencionado previamente, con el uso de determinados estilos de afrontamiento (15). La experiencia clínica demuestra que mientras que algunas mujeres se quedan mas tranquilas sometiendo a una mastectomía (consideran que ésta reduce su riesgo de

volver a padecer la enfermedad y que les asegura una resección total del tumor), otras prefieren una cirugía conservadora que les permita mantener un aspecto físico lo menos deteriorado posible. Para muchas de las que ahora se encuentran ante la posibilidad de recibir uno entre varios tratamientos, participar en el proceso de selección de la terapia después de haber sido informada adecuadamente sobre los riesgos y beneficios de cada modalidad terapéutica es fundamental para su adaptación psicológica post-quirúrgica (20,21). Obviamente, siempre hay quienes prefieren dejar que su médico tome la decisión por ellas, lo cual ha de ser igualmente respetado.

—*Terapia sistémica coadyuvante*: entre los efectos secundarios propios de la quimioterapia coadyuvante en general, deben señalarse la alopecia y los cambios en el peso como dos de los que contribuyen a alterar mas la imagen corporal de la mujer con un carcinoma mamario. Huntington (22) observó que el 50% de las mujeres con cáncer de mama aumentaban mas de diez libras durante la administración de quimioterapia. No se encontró relación alguna entre tal aumento y el estatus de receptores estrogénicos, la edad, o el estado menopáusico, aunque sí se observó un reducido nivel de actividad en aquellas mujeres cuyo peso aumentaba durante la terapia.

La administración de quimioterapia y tamoxifeno en mujeres jóvenes con cáncer de mama produce menopausias precoces en un número significativo de ellas. La incidencia de trastornos psicológicos y depresiones en estas mujeres es mas elevada que en aquellas en las que la menopausia ocurre espontáneamente (23). Alteraciones en el ciclo menstrual que pueden resultar en alteraciones del deseo y comportamiento sexual se han descrito como consecuencia de la administración de metotrexate (24). También se ha descrito que este agente puede producir un proceso de demencia fulminante a consecuencia de una leucoencefalopatía multifocal con síntomas de irritabilidad, insomnio, confusión, temblores y ataxia (25). Langman y cols. (26) y Percy (27) han descrito daño cerebelar tras la administración de 5-fluoracilo, agente cuyos efectos tóxicos pueden variar desde ataxia cerebelar irreversible a un síndrome parkinsoniano, incluyendo labilidad afectiva e incapacidad de concentración. Asimismo, se han descrito reacciones psicóticas tras la administración de tres y cuatro meses de tamoxifeno que desaparecieron una vez interrumpido el tratamiento (28). Aunque estas reacciones son poco comunes, es importante ser conscientes de su origen orgánico con el fin de poder administrar el tratamiento farmacológico adecuado (3).

Existen pocos estudios que evalúen prospectiva y simultáneamente el impacto psicológico de la cirugía y de la quimioterapia sobre la calidad de vida de mujeres jóvenes con cáncer de mama en estadio precoz. Este fue el objetivo de Arora y cols. (29), que entrevistaron a 49 y 54 mujeres sometidas a lumpectomías y mastectomías respectivamente. Con el paso del tiempo las mujeres reportaban mejorías en la imagen corporal y en el bienestar físico, emocional y funcional. Cada vez les preocupaba menos la hinchazón del brazo y el riesgo de

padecer cáncer en miembros de la familia. Sin embargo, la satisfacción con su vida sexual, con el apoyo social y con el bienestar social y familiar se redujeron. Durante el periodo mas cercano a la cirugía, las mujeres mastectomizadas reportaron peor imagen corporal y peor funcionamiento físico. Las mujeres con lumpectomías se preocupaban mas sobre los efectos del estrés sobre su enfermedad y señalaron menor bienestar emocional. Seis meses después de la cirugía, ambos grupos reportaron puntuaciones similares en escalas de calidad de vida. Se observó que la quimioterapia afectaba adversamente el funcionamiento sexual y físico. Asimismo, mujeres mastectomizadas que se habían reconstruido la mama presentaban mayor sensación de bienestar emocional que mujeres con lumpectomías o con mastectomías sin reconstrucción.

#### LAS RELACIONES DE PAREJA Y LA SEXUALIDAD

En muchos casos la mujer con cáncer de mama es y se siente deseada por su pareja, pero sus propios sentimientos sexuales han desaparecido. A menudo indica que al no sentirse atractiva, siente además que no puede amar. La relación entre la pareja puede verse bloqueada también debido a la ausencia de intercambio afectivo y fundamentalmente, a la falta de comunicación. A pesar de que el diagnóstico de un cáncer de mama causa gran dificultad en ambos miembros de una pareja, relativamente pocas relaciones conyugales acaban en separación. A veces incluso éstas mejoran tras el diagnóstico. Generalmente, son las relaciones que son conflictivas previamente a la enfermedad las que acaban disolviéndose. Sin embargo, siempre es difícil para ambos miembros de la pareja aceptar el desequilibrio y la presión que conlleva el cáncer en uno de sus miembros. Generalmente, las parejas jóvenes experimentan estresores adicionales. La brevedad de su historia conyugal no les ha permitido desarrollar patrones de relación integrados en la pareja, a lo cual se añade la mayor probabilidad de que tengan hijos menores de quienes cuidar además de ocuparse de la enfermedad.

En relaciones heterosexuales, es más probable que el varón pueda ofrecer apoyo a su pareja enferma si atribuye las dificultades que surgen durante el curso de la enfermedad al cáncer, más que a la personalidad de ésta. Cuanta más información médica posea el cónyuge, más apoyo es probable que proporcione a la paciente y más participará en la toma de decisiones médicas. La adaptación psicológica de la enferma es peor en los casos en los que el apoyo conyugal es menor (30). Algunas reacciones frecuentes en varones cuyas parejas son diagnosticadas de cáncer de mama incluyen: aislamiento emocional; inversión de roles al tener que asumir muchas de las responsabilidades de la enferma, generándose sentimientos de incompetencia, desbordamiento afectivo, e irritabilidad; bloqueo emocional que conlleva incapacidad para manejar las reacciones y necesidades psicológicas de la enferma, produciéndose sentimientos de inutilidad y de culpa; frustración, al ver truncadas las expectativas de que su pareja va a enfren-

tarse a la enfermedad del mismo modo en que lo hace él: compartimentalizando sus reacciones, enfrentándose a sus sentimientos únicamente durante momentos determinados, y controlando sus emociones. El temor a la muerte, a la recidiva y a la falta de respuesta al tratamiento médico están presentes igualmente en el varón, no sabiendo muchas veces cómo responder a ellos (31). Tanto su nivel de angustia, depresión y ansiedad como su nivel de adaptación psicológica son similares a los de las enfermas (32,33). Además, el grado de adaptación tanto de las enfermas como de sus cónyuges incluso un año después del diagnóstico influye significativamente sobre el otro miembro de la pareja (34). Generalmente las parejas reciben además, poco apoyo del entorno, que suele centrar su atención en la enferma, acentuando así su malestar emocional. ¿Existe realmente una transmisión del nivel de angustia o bienestar de un miembro de la pareja a otro, y en que dirección se produce esta? Es mas, ¿cómo se puede identificar si es la enferma o su cónyuge el transmisor o el receptor de tal estado emocional? Baider y Kaplan De-Nour (35) definen la necesidad de realizar estudios longitudinales y prospectivos, de investigar la causalidad y efecto de "contagio" o transmisión de la angustia emocional en la pareja, y de evaluar el afrontamiento desadaptativo en uno o ambos cónyuges, entre otros.

Los cambios sexuales concretos que ocurren en una mujer tras el tratamiento de un cáncer de mama no están bien documentados debido a que este tipo de investigación no suele ser prioritaria. Los estudios existentes siguen centrándose principalmente en la frecuencia y satisfacción del coito, ignorando cambios en comportamientos específicos tales como abrazos, caricias, actitudes y fantasías sexuales. Muchos de los problemas que surgen permanecen sin diagnosticar durante incluso varios años, dado que las enfermas se inhiben de tratar temas sexuales con sus oncólogos y estos carecen de los conocimientos y experiencia necesarios para identificar, evaluar y tratar alteraciones sexuales (3). En algunas ocasiones, son los cónyuges quienes evitan mirar la cicatriz quirúrgica durante un largo tiempo y por tanto, es poco probable que acaricien la zona afectada. Otras veces no inician actividad sexual alguna por temor a causar dolor o malestar. Frecuentemente sin embargo, es la mujer quien puede sentirse incapaz de iniciar conductas íntimas por temor al rechazo.

Apenas existe literatura describiendo el impacto del diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en la pareja homosexual (3). Se desconoce la manera en que la ansiedad acerca del atractivo sexual difiere en las parejas homosexuales después del tratamiento y si la identificación con la pareja enferma –debido a la similitud en el sexo– produce un mayor nivel de alienación y rechazo. Dado que en este caso la pareja sana es también una mujer, esta puede experimentar una sensación acentuada de vulnerabilidad a la enfermedad que puede alterar tanto su adaptación psicológica como la relación. El cáncer de mama suscita cuestiones relacionadas con la identidad de género para cualquier mujer, independientemente de su orientación sexual. Sin embargo, algunas mujeres homosexuales han rechazado lo que

consideran una definición de femineidad derivada de un mundo masculino, y pueden experimentar cierta ambivalencia a medida que elaboran los sentimientos asociados a la pérdida de la mama. En oposición, otras tendrán mayor capacidad para enfrentarse a la pérdida potencial de ésta debido a que ya han confrontado temas relacionados con su femineidad previamente (36). En cualquier caso, es siempre importante tener en cuenta el grado de apertura que tiene la enferma acerca de su orientación sexual con su familia, amigos y profesionales, puesto que ello afectara su enfrentamiento a la enfermedad.

#### REPRODUCCIÓN Y MATERNIDAD

Debido a la creciente incidencia de cáncer mamario en mujeres jóvenes, son cada vez más las que estando psicológicamente preparadas para enfrentarse a embarazos, partos y años de maternidad se encuentran atrapadas en la desgracia de la enfermedad. En líneas generales, un embarazo después de un cáncer de mama favorablemente tratado no altera el pronóstico del cáncer. Sin embargo, se recomienda posponer el embarazo hasta dos o tres años después de finalizar el tratamiento, sobre todo, si hay ganglios axilares afectados, no por el efecto del embarazo sobre el tumor, sino con el propósito de retrasar la maternidad hasta pasado el periodo de mayor riesgo de recidiva (37). No sabemos si el temor a la recidiva o al crecimiento de un tumor ya existente interfiere con comportamientos maternos adecuados o con el establecimiento de lazos afectivos con un nuevo bebe. La experiencia clínica demuestra que mientras que algunas mujeres tienden a sobreproteger más a sus hijos tras el diagnóstico, otras por el contrario, se intentan desapegar afectivamente pensando que van a morir y que será mas fácil llegado el momento, tanto para ellas como para los niños, enfrentarse a la pérdidas. Mujeres a quienes se les diagnostica el tumor durante el embarazo frecuentemente pueden exhibir sentimientos fuertes de ambivalencia hacia el recién nacido, en ocasiones culpándole de la enfermedad. Tal fue el caso de MJ que tras dar a luz y comenzar tratamiento para el tumor recién diagnosticado, proyectaba toda su hostilidad sobre el nuevo bebé. Ello le impedía acercarse afectivamente a él y ofrecerle los cuidados maternos apropiados, hasta que fue adquiriendo consciencia de que era el cáncer y no su hijo, el motivo de su ira.

Se ha observado un deterioro en la relación materno-filial especialmente cuando el pronóstico es pobre, la cirugía mas radical, y la relación materno-filial premórbida ha sido mas conflictiva (38).

Comparados con los hijos de mujeres sanas y con los de aquellas con otras enfermedades crónicas, los de las mujeres con cáncer de mama tienen menos auto-estima, usan mecanismos de afrontamiento mas ineficaces, y exhiben mas problemas conductuales (39). Varios mecanismos pueden afectar la adaptación psicológica de estos niños. En primer lugar, se educan en un entorno de enfermedad. El cáncer produce depresión y angustia en la enferma y las madres deprimidas exhiben peores





habilidades para cuidar de sus hijos dada su menor accesibilidad psicológica, la menor supervisión que proporcionan a los niños, su menor capacidad para iniciar actividades con ellos, la falta de consistencia en la disciplina, la mayor hostilidad e irritabilidad, y la coacción que surgen del malestar físico que genera la enfermedad. Además, el cáncer produce una mayor tensión conyugal que a menudo distrae a la enferma del cuidado de sus hijos, puede aumentar la frecuencia de castigos y la frecuencia de interacciones negativas con ellos.

#### PREVENCIÓN Y GRUPOS DE ALTO RIESGO

Se desconocen en la actualidad las causas exactas del cáncer de mama aunque se han identificado algunos factores de riesgo que incluyen la edad avanzada; la presencia de una historia personal o familiar de cáncer de mama; hiperplasia atípica confirmada por biopsia; una historia menstrual prolongada (menarquía a una edad temprana y menopausia tardía); obesidad postmenopáusica; uso reciente de anticonceptivos o administración de estrógenos o progestinas postmenopáusicamente; nuliparidad; primer parto después de los 30 años; y consumo de bebidas alcohólicas. La incidencia del cáncer de mama parece correlacionar con variaciones en la dieta, especialmente con la ingestión de grasas, aunque no se han establecido factores específicos en ésta que afecten directamente a la enfermedad (40,41). Investigaciones recientes se están centrando en el rol del ejercicio físico sobre el cáncer de mama (42) y se ha observado que el estilo de personalidad puede ser un determinante importante a la hora de definir quien se involucra en programas de ejercicio físico (43).

Los progresos que se han realizado en la localización y secuenciación de los genes BRCA1 y BRCA2 han conducido al desarrollo de pruebas predictivas de susceptibilidad al cáncer de mama. Sin embargo, preocupaciones acerca del uso inapropiado de dichas pruebas han llevado a algunas sociedades científicas Norteamericanas (por ejemplo, *American Society of Human Genetics*, *American Cancer Society*) a definir su postura en contra del screening genético de la población general, y a favor del realizado en situaciones controladas de investigación o en situaciones en las que se presta igualmente una atención rigurosa al consentimiento informado y a otros aspectos éticos implicados en su administración (44).

La importancia del screening con mamografía queda en evidencia en estudios que demuestran que mujeres de 50 años o más pueden reducir la mortalidad por esta enfermedad hasta un 30% con estos programas (45). El impacto psicológico del screening especialmente entre aquellas con falsos positivos, ha creado debate sobre la relación beneficio-perjuicio de dichos programas (46). Investigaciones recientes han demostrado que el screening a través de programas sanitarios a gran escala inducen angustia únicamente a corto plazo (47).

A pesar de los beneficios documentados del screening y de los comportamientos preventivos en el cáncer de mama, pocas mujeres los practican. Factores que contri-

buyen a ello incluyen la raza y la cultura; las creencias acerca de la salud (por ejemplo, la percepción de vulnerabilidad, los beneficios percibidos y las barreras en la participación); los conocimientos acerca de la enfermedad; la sensación de control sobre la salud; y la percepción de la eficacia personal en la prevención primaria y secundaria, además del coste económico involucrado; la falta de accesibilidad a recursos; la ausencia de recomendaciones médicas; la vergüenza e incomodidad ante los exámenes médicos; la angustia secundaria a visitas hospitalarias; el tiempo involucrado en las pruebas, y la falta de conocimientos médicos.

La prevención en grupos de alto riesgo es igualmente compleja. En muchos casos, la experiencia con la enfermedad en familiares conduce a la evitación de procedimientos de diagnóstico precoz; a elevados niveles de ansiedad acerca del cáncer; y frecuentemente, a sentimientos de culpabilidad en el caso de que la mujer haya sobrevivido a la enferma (culpa del superviviente). La abundancia de información aparecida en los últimos años acerca del riesgo de sufrir cáncer de mama ha producido consecuencias no previstas que incluyen confusión acerca del riesgo de padecer la enfermedad y de las circunstancias y comportamientos individuales asociados al riesgo de desarrollarla (48). Mientras que algunas mujeres sobre-estiman su riesgo, otras lo subestiman. La percepción de riesgo entre mujeres de alto riesgo es compleja, y está en función de la recepción e integración de la información médica; del nivel de ansiedad, y de la organización de las defensas psicológicas.

Kash y sus colegas (49) observaron que a mayores niveles de ansiedad relacionada con la posibilidad de desarrollar un cáncer, menos frecuentes eran las visitas a la clínica y los auto-exámenes mamarios entre mujeres de alto riesgo. A menor apoyo social y menor necesidad de aprobación social, mayor estrés y angustia relacionadas con la posibilidad de desarrollar un cáncer en este grupo. Variables relacionadas con mayores niveles de depresión en grupos de alto riesgo incluyen menor edad, mayor número de familiares con cáncer de mama, mayores niveles de ansiedad; mayor percepción de vulnerabilidad al cáncer de mama; mayor probabilidad de ser soltera y de no tener hijos, y mayores niveles de ansiedad acerca del *screening* (50).

Algunas mujeres de alto riesgo se someten a mastectomías bilaterales profilácticas con la expectativa de eliminar totalmente la posibilidad de desarrollar un cáncer de mama. Para algunos, aun no contamos con la suficiente evidencia de que este tipo de cirugía garantice tal posibilidad (51) debido a que la literatura sobre el tema esta inundada de problemas. Además, en los informes publicados las participantes son mujeres que se han sometido a la profilaxis motivadas por diferentes factores que varían desde unas mamas dolorosas a una historia familiar significativa de la enfermedad (52). Sin embargo, recientemente se ha publicado un importante informe sobre los resultados de 639 mujeres con historias familiares bien definidas de cáncer mamario que se sometieron a mastectomías bilaterales profilácticas (53). Las hermanas de las pacientes (que no recibieron tratamiento profiláctico alguno) sirvieron de grupo con-

trol. En este estudio, en el que se siguió a las enfermas una media de 14 años, la mastectomía profiláctica estaba asociada a una reducción de al menos el 90% en ambos, la incidencia de cáncer de mama y el riesgo de morir de la enfermedad en mujeres de alto riesgo. Este resultado se mantuvo cuando se analizaron separadamente los grupos de alto riesgo y los de riesgo moderado, así como cuando se ajustaron las posibles fuentes de sesgo. A pesar de que este estudio cuenta con algunas limitaciones (por ejemplo, su diseño es retrospectivo; no se evaluaron los beneficios de la mastectomía profiláctica en portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2; y no se consideró la etnicidad de las mujeres, (importante variable si se tiene en cuenta la mayor frecuencia de algunas mutaciones genéticas entre determinados grupos étnicos), sus autores aportan suficiente discusión como para optar por este tipo de intervención quirúrgica dado el caso.

La decisión de someterse o no a una cirugía deformadora y agresiva para evitar una enfermedad potencialmente mortal no deja de ser compleja. Si una mujer ha vivido de cerca la enfermedad y la muerte de uno o más familiares por cáncer de mama y cuenta además con factores de riesgo adicionales, quizás opte por una intervención que le deforme más que el tratamiento del cáncer en el caso de que desarrollara este. Si decide someterse a la cirugía, es probable que viva con la duda acerca de si era necesaria o no. Si no se somete a ella y desarrolla la enfermedad, puede culpabilizarse hasta el punto de considerar que podía haber evitado contraerla. Generalmente tienden a solicitar la profilaxis mujeres que están invadidas por un enorme temor a desarrollar y morir de cáncer de mama que son emocionalmente estables (54). Stefanek y cols. (55) revisan cuestiones clínicas y plantean algunas necesidades de investigación en este campo.

Existen numerosos concomitantes psicológicos asociados a la administración de pruebas genéticas para determinar el riesgo en determinados grupos de mujeres que deberían asimismo tenerse en cuenta.

#### DIRECCIONES FUTURAS: EL PODER DE LA MENTE EN EL CONTROL DE LA ENFERMEDAD

Existe en la actualidad un gran énfasis en el estudio de factores psicológicos y su relación al desarrollo y progresión del cáncer. Algunos han demostrado que las psicoterapias de grupo en enfermos oncológicos producen mejorías en el afecto, la adaptación emocional y el dolor físico (56,57). Otros han intentado ir más allá y demos-

trar la influencia de variables psicológicas sobre la enfermedad. En un controvertido estudio que más tarde se comprobó tenía un importante déficit metodológico (58), se observó que la participación en grupos de psicoterapia y entrenamiento en técnicas hipnóticas para el control del dolor prolongaba significativamente la supervivencia en mujeres con cáncer de mama avanzado. Tross y cols. (59) han publicado un refinado estudio sobre la relación entre angustia y tiempo de supervivencia y periodos de remisión en mujeres con cáncer de mama en estadio II. Llama la atención el rigor metodológico de este estudio en el que no se encontró relación alguna entre niveles de angustia y recidiva o supervivencia.

Evidencia reciente apoya la idea de que existe una asociación entre estrés y progresión tumoral que está mediada por mecanismos endocrinos o inmunológicos (60). Sin embargo, dado que el campo de la psiconeuroinmunología está aún en sus primeras etapas, es necesario interpretar estas conclusiones cautamente. Se puede sugerir la participación en terapias de grupo con el fin de obtener beneficios psicológicos, pero no necesariamente con el objetivo de prolongar la vida. Al fin y al cabo, algunos dicen, ¿por qué ha de existir relación alguna entre variables psicológicas y progresión tumoral? (61). No obstante, los resultados no dejan de ser interesantes.

#### CONCLUSIÓN

Debido a la naturaleza y significado asociado a las mamas, su afectación por cáncer produce efectos psicológicos que pueden ser devastadores sobre la mujer y su familia. Dependiendo de diversas variables psicológicas y médicas, la mujer puede experimentar alteraciones significativas en su calidad de vida y en sus relaciones interpersonales. A pesar de ello, en ocasiones, el replanteamiento existencial que genera el diagnóstico, facilita en algunas enfermas una reevaluación de sus objetivos vitales de modo que aumenta su grado de satisfacción con la vida diaria.

Debido a los mayores índices de supervivencia y a la creciente evidencia sobre la eficacia de programas de screening y la prevención, cada vez se hace mayor énfasis en cuestiones relacionadas con la calidad de vida y los grupos de alto riesgo. Estas áreas, junto con los aspectos psicológicos asociados a las diferentes opciones terapéuticas, profilácticas y rehabilitadoras, y al desarrollo de la psiconeuroinmunología, se han convertido en importantes objetivos de investigación psicocancerosa en los últimos años.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society (2001) *Cáncer Facts and Figures*, 2001.
2. Quinn MJ, Martínez García C, Berrino F, & the EURO CARE Working Group Variations in Survival from breast cancer in Europe by age and country, 1978-1989. *Eur J Cáncer*, 1998; 34: 2204-11.
3. Die Trill M. Aspectos psiquiátricos y psicológicos del cáncer de mama. *Rev Cáncer*, 1994; 8 (4):130-7.
4. Die Goyanes A. Breve relato de la evolución histórica del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. *Cirugía Española* 54 (1): 83-90.

5. Die Trill M. Die Goyanes (en prensa, fecha de publicación: septiembre, 2002). El cáncer de mama. En M Die Trill (ed) *Psico-Oncología*. Editorial Aula de Estudios Sanitarios, Madrid.
6. Glanz K, Lerman C. Psychosocial impact of breast cancer. A critical review. *Ann Behav Med*. 1992; 14: 204.
7. Rowland JH, Holland J, Chaglassian T, Kinne D. Psychological response to breast reconstruction. Expectations for and impact on postmastectomy functioning. *Psychosomatics*, 1993; 34: 241.
8. Rowland J, Dioso J, Holland J, Chaglassian T, Kinne D. Breast reconstruction after mastectomy: Who seeks it, who refuses it? *Plast Reconstr Surg* 1995; 95: 812.
9. Harcourt D, Rumsey N. Psychological aspects of breast reconstruction: A review of the literature. *J Adv Nurs*, Aug. 2001; 35 (4): 477-87.
10. Fisher B, Redmond C, Possion R, et al. Eight years results of randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with and without radiation in the treatment of breast cancer. *New Engl J Med*, 1989; 320: 822-8.
11. Baider J, Lippman M, Swain M, et al. Primary report of the NCI early breast cancer study. A prospective, randomized comparison of lumpectomy and radiation to mastectomy for stage I and II breast cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987; 13:160.
12. Rose MA, Olivotto Y, Cady B, et al. The long term results of conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Arch Surg*, 1989; 124: 153-7.
13. Stehlin JS Jr, Evans RA, Gutiérrez AC, et al. Treatment of carcinoma of the breast *Surg Gynecol Obstet*, 1979; 149: 912-22.
14. Baker RR. Review of mastectomy or breast conservation in the management of primary breast cancer: Psychosocial factors. *Oncology*, 1990; 4: 104.
15. Schain WS, Fetting JH. Modified radical mastectomy versus breast conservation> Psychosocial considerations. *Seminars in Oncology*, 1992; 19 (3): 239-43.
16. Bard M, Sutherland AM. Psychological impact of cancer and its treatment IV Adaptation to radical mastectomy. *Cáncer*, 1955; 8: 656.
17. Wellisch D, DiMatteo R, Silverstein M, et al. Psychosocial outcomes of breast cancer therapies: Lumpectomy versus mastectomy. *Psychosomatics*, 1989; 30: 365-73.
18. Meyer L, Aspergen K. Long term psychological sequelae of mastectomy and breast conservation therapy for breast cancer *Acta Oncol*, 1989; 28: 13.
19. Levy SM, Herberman RB, Lee JK, et al. Breast conservation versus mastectomy: Distress sequelae as a function of choice. *J Clin Oncol*, 1989; 7: 367-75.
20. Fallowfield L, Hall A, Maguire P, et al. Psychological outcomes of different treatment policies in women with early breast cancer outside a clinical trial *Br Med J*. 1990; 22: 575.
21. Deadman JM, Leinster SJ, Owens RG, et al. Taking responsibility for cancer treatment *Soc Sci Med*, 2001; 53 (5): 669-77.
22. Huntington M. Weight gain in patients receiving adjuvant chemotherapy for carcinoma of the breast. *Cáncer*, 1985; 56: 572-4.
23. Romstom AY. The management of menopausal sequelae in patients with breast cancer. *Clin Oncol*, 2001; 13 (3): 174-80.
24. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. Drugs of choice for cancer chemotherapy. No 33. 1991; (840): 21-8.
25. Norrell H, Wilson CB, Slagel DE, et al. Leukoencephalopathy following the administration of methotrexate into the cerebrospinal fluid in the treatment of primary brain tumors. *Cáncer*, 1974; 34: 923-32.
26. Langman J, Shimada M, Rodier P. Floxuridine and its influence on postnatal cerebellar development. *Pediatric Research*, 1972; 6: 758-64.
27. Percy DH. Teratogenic effects of the pyrimidine analogues 5-iododeoxyuridine and cytosine arabinoside in late fetal mice and rats. *Teratology*, 1975; 11: 103-17.
28. Ron IG, Inbar MJ, Barak Y, et al. Organic delusional syndrome associated with tamoxifen treatment. *Cáncer* 1992; 69 (6): 1415-7.
29. Arora NK, Gustafson DH, Hawkins RP, et al. Impact of surgery and chemotherapy on the quality of life of younger women with breast carcinoma: A prospective study. *Cáncer*, Sept 1; 2001; 92 (5): 1288-98.
30. Vinokur A, Vinokur-Kaplan D. In sickness and in health: Patterns of social support and undermining in older married couples. *Journal of Aging and Health*, 1990; 2: 215-41.
31. Hilton BA, Crawford JA, Tarko MA. Men's perspectives on individual and family coping with their wife's breast cancer and chemotherapy *West J Nurs Res*. 2000; 22 (4): 438-59.
32. Hannum JW, Giese-David J, Harding, Hatfield AK. Effects of individual and marital variables on coping with cancer. *Journal of Psychosocial Oncology*, 1991; 9: 1-20.
33. Baider L, Kaplan DeNour A. Breast cancer: A family affair En CL Cooper (Ed) *Stress and breast cancer*, Chichester: Wiley. 1988b.
34. Northouse L, Templin T, Mood D. Couples' adjustment to breast disease during the first year following diagnosis. *J Behav Med*. 2001; 24 (2): 115-36.
35. Baider L, Kaplan DeNour A. Cáncer and couples - Its impact on the healthy partner: Methodological considerations. En L Baider, CL Cooper y A Kaplan-DeNour (eds) *Cáncer and the family*, 2a edición. Chichester: John Wiley & Sons. 2000.
36. Haber S. Breast cancer. A psychological treatment manual. Free Association Books: Londres. 1997.
37. Danforth DN. How subsequent pregnancy affects outcome in women with a prior breast cancer. *Oncology*, 1991; 5 (2): 23-35.
38. Lichtman RR, Taylor SE, Wood JV, et al. Relations with children after breast cancer: Mother-daughter relationship at risk. *J Psychosoc Oncol*, 1984; 2 (3/4): 119.
39. Lewis FM, Hammond MA, Woods NF. The family's functioning with newly diagnosed breast cancer in the mother: The development of an explanatory model. *J of Behav de* 1993; 16: 351-70.
40. Slaattery Y, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk *J Am Med Assoc*, 1993; 270: 1563-8.
41. Dawson DA, Thompson GB. Breast cancer risk factors and screening: US 1987 DHHS publication number 90-1500, Hyattsville MD, Dept of Health & Human Services, 1990. p. 1-33.
42. Thune Y, Brenn T, Lund E, et al. Physical activity and the risk of breast cancer *N Engl J Med* 1997; 336: 1267-75.
43. Rhodes RE, Courneya KS, Bobick TM. Personality and exercise participation across the breast cancer experience. *Psychooncology*, 2001; 10 (5): 380-8.
44. Burke W, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 y BRCA2. *Cáncer Genetics Studies Consortium JAMA*, 1997; 277: 997.
45. Kerlikowske K, Grady D, Ernster V. Benefit of mammography screening in women ages 40-49 years. Current evidence from randomized controlled trials. *Cáncer*, 1995; 76 (9): 1679-81.
46. Aro A. Psychological impact of the screening process and findings. UICC. Psychosocial impacts of breast cancer. Second series of updates for Health professionals. Ginebra, Suiza. 2001.
47. Aro AR, de Koning HJ, Absetz P, et al. Psychosocial predictors of first attendance for organized mammography screening. *J Med Screen*, 1999; 6 (2): 82-8.
48. Smith R. Living with the risk of breast cancer. En Union Internationale Contre le Cáncer, *Psychosocial impact of breast cancer updates. A first series for health professionals*, Ginebra, Suiza. 2000.
49. Kash K, Holland J, Halper MS, et al. Psychological distress and surveillance behaviors of women with a family history of breast cancer. *Jour of the Nat Cáncer Institute*, 1992; 84 (1): 24-30.
50. Wellisch D, Lindberg NM. A psychological profile of depressed and nondepressed women at high risk for breast cancer. *Psychosomatics*, 2001; 42 (4): 330-6.
51. Love S. *Dr Susan Love's Breast Book* Perseus Books: Reading, Massachusetts. 1995.
52. Eisen A, Weber B. Prophylactic mastectomy: The price of fear. Editorial, *New Engl Jour Med*, Jan. 14, 1999; 340 (2): 137-8.
53. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods J, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, Jan 14. 1999; 340 (2): 77-84.
54. Massie MJ, Griffin AM. Psychiatric evaluation of women at high risk for breast cancer who consider prophylactic mastectomy. Libro de resúmenes, *Breast Cáncer*. Curso organizado por el Memorial Sloan-Kettering Cáncer Center y la Escuela Europea de Oncología, Nueva York, Abril 1991; 11-3.

55. Stefanek M, Hartmann L, Nelson W. Risk reduction mastectomy: Clinical issues and research needs. *J natl Cáncer Inst*, Sept 5, 2001; 93 (17): 1297-306.
56. Goodwin PJ, Leszez M, Ennis M, et al. The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1719-26.
57. Fawzy FI, Fawzy NY, Huyn CS, et al. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 681-9.
58. Siegl D, Bloom J. Group therapy and hypnosis reduce metastatic breast carcinoma pain. *Psychosomatic Med* 1983; 45: 333-9.
59. Tross S, Herndon J, Korzun A, et al. Psychological symptoms and disease-free and overall survival in women with stage II breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996; 88: 661-7.
60. Spiegel D. Mind matters - Group therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 345 (24): 1767-8.
61. Spiegel D. Psychological distress and disease course for women with breast cancer: One answer, many questions. *Jour of the National Cancer Institute*, 1996; 88 (10): 629-31.

## Consejo genético en cáncer de mama

P. PÉREZ SEGURA

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid*

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en las mujeres en los países occidentalizados y la segunda causa de muerte por tumor en EE.UU. De todos los factores de riesgo que han podido ser evaluados en los distintos estudios epidemiológicos realizados en este cáncer es, sin lugar a dudas, la historia familiar de cáncer de mama el factor de riesgo de mayor peso específico. En este apartado es de interés conocer el número de familiares afectados, el nivel de consanguinidad, y la edad de diagnóstico de los casos acontecidos (cuanto más joven es la edad de diagnóstico, más posibilidades de que exista un componente genético). Los estudios de familias con gran cantidad de casos de cáncer de mama y/u ovario nos han permitido localizar algunos genes cuyas alteraciones implican una mayor susceptibilidad a padecer este tipo/s de cáncer.

Antes de hablar del cáncer de mama hereditario deberíamos hacer una mención sobre una entidad más desconocida como es la agregación familiar de cáncer de mama. Este es un subgrupo de moderado-alto riesgo donde no se cumplen de manera estricta los criterios de cáncer hereditario pero que, sin embargo, es mucho más numeroso en incidencia que el cáncer hereditario (de hecho se piensa que puede llegar hasta un 20-30% de todos los cánceres mamarios). En este subgrupo se incluirían familias que, por ejemplo, presentan 2 casos de cáncer de mama con edades de diagnóstico por encima de lo que se atribuye al cáncer hereditario; o familias con 2 casos donde se "salta" una generación entre ambas.

En estas familias el manejo es mucho más problemático ya que no se les puede dar una valoración de riesgo tan fiable como en el caso del cáncer hereditario; no disponemos de test genético que ofrecerles ni tampoco sabemos hasta donde llegar en las recomendaciones sobre el manejo de ese riesgo aumentado de cáncer de mama.

Los síndromes hereditarios del cáncer de mama afectan a un 5-10% de todos los cánceres (1). Entre los síndromes más importantes podemos resaltar:

—Cáncer de mama-ovario hereditario: genes implicados BRCA1/2.

—Síndrome de Li-Fraumeni: gen implicado P53.

—Síndrome de Cowden: gen implicado PTEN.

—Ataxia-telangiectasia: gen implicado ATM.

De todos estos síndromes el más importante es, con diferencia, el de mama-ovario hereditario, y va a ser a él al que dediquemos el resto del capítulo.

El gen BRCA1 fue descubierto en 1990 por ligamiento genético en el brazo largo del cromosoma 17 (17q12). Se trata de un gen de alta penetrancia y se cree que pueda estar relacionado con más del 90% de las familias con cáncer de mama y ovario (2).

El gen BRCA2 se descubrió posteriormente en el brazo largo del cromosoma 13 y parece estar relacionado con el 35% de las familias con múltiples casos de cáncer de mama (una de sus características particulares es la de relacionarse con la presencia de cáncer de mama en el varón y, probablemente, de páncreas y próstata) (3).

La función de estos genes todavía no está del todo delimitada pero parece que, además de una función supresora de tumores, podrían estar relacionados con la reparación del ADN.

La prevalencia global de cánceres de mama relacionados con estos genes se piensa que ronda 1 de cada 800 casos; sin embargo, existen determinados grupos étnicos y/o geográficos para los cuales existe una mayor prevalencia y, en general, para unas determinadas mutaciones. Este es el caso de los judíos Ashkenazi y la presencia de las mutaciones 185 delAG y 5.382 insC en el gen BRCA1 y de la mutación 6174 delT para BRCA2, las cuales ocurren en 1 de cada 50 casos del cáncer de mama (Tabla I). En cuanto a la penetrancia se estima que oscila entre el 36 y el 85% para el riesgo de padecer

TABLA I  
MUTACIONES FUNDADORAS ENCONTRADAS EN LOS  
GENES BRCA1 Y BRCA2

<i>Gen</i>	<i>Mutación</i>	<i>Origen</i>	<i>Portadores</i>
BRCA1	185delAG	Ashkenazi	2%*
	5382insC	Ashkenazi	2%*
BRCA2	6174delT	Ashkenazi	2%*
	999del5	Islandia	0,6%

\* La unión de las 3 mutaciones fundadoras en la población Ashkenazi se pueden detectar en el 2% de la población general de dicha etnia.

cáncer de mama a lo largo de la vida y del 16 al 60% para el cáncer de ovario, dependiendo de la población estudiada (Tabla II). Sin embargo, esta penetrancia no se conoce detallada en función de una mutación específica o de otros factores adicionales (genéticos o ambientales) (4,5).

TABLA II  
PENETRANCIA DE LAS MUTACIONES DE LOS GENES  
BRCA1 Y BRCA2 PARA CM Y CO

<i>Tumor</i>	<i>Gen</i>	<i>Penetrancia</i>
CM	BRCA1	56-87%
	BRCA2	28-84%
CO	BRCA1 + BRCA2	16-44%

La meta final de la detección de un síndrome hereditario y de la determinación de un test genético es la realización de un adecuado consejo genético en el caso que esto sea posible. Pero ¿qué es realmente el consejo genético? Una definición posible sería la de "proceso por el cual se informa a los pacientes, y familiares del mismo, de la posibilidad de padecer un cáncer, de transmitirlo a las siguientes generaciones, de las medidas preventivas y terapéuticas que se pueden realizar así como de la posibilidad de realizar un test genético".

Efectivamente, el consejo genético no engloba obligatoriamente la realización de un test genético (de hecho, en muy pocos casos podremos realizarlo y, en menos casos todavía, la información será lo suficientemente clara como para que podamos tomar alguna decisión en función del resultado).

La función de la consulta de consejo genético es la valoración del riesgo que existe en una determinada familia con criterios de cáncer hereditario de que cada individuo de la misma pueda padecer un determinado tipo de cáncer. Los avances moleculares de los últimos años nos van a permitir realizar estudios de mutaciones en alguno de estos síndromes pero en otros casos no; en esta segunda situación podremos hacer una valoración aproximada del riesgo en función de la historia familiar

y los factores exógenos a los que cada individuo de esta familia se ve sometido.

Cuando ya se ha valorado este riesgo y se comprueba que está por encima del asumido por la población general se le debe comentar a cada sujeto los beneficios y perjuicios de conocer esta información, tanto desde el punto de vista médico como psicológico y social, así como las posibilidades de manejo de esta situación haciendo hincapié en las limitaciones de las mismas. En el caso de que exista un test genético adecuado a ese caso en concreto deberemos explicarle a la persona las posibilidades que existen de que el resultado sea positivo, negativo o no informativo, así como las implicaciones que tendría cada una de ellas.

Si tras esta información el sujeto sigue interesado en recibir consejo genético procederemos a realizar un test que suele consistir en una extracción de sangre de donde extraeremos el ADN linfocitario para el estudio de mutaciones en el gen o genes probablemente afectos. Previo a esta extracción el paciente ha debido firmar un consentimiento informado donde se recogen varios puntos que van desde: la información específica sobre el test que se va a realizar; las implicaciones del tipo de resultado que se obtenga; las posibilidades de que el test sea negativo, positivo o no informativo; las opciones de valorar el riesgo sin necesidad de acudir a este tipo de pruebas; la posibilidad de transmisión a la descendencia; la fiabilidad técnica de la prueba; los riesgos de distress emocional; el riesgo de implicaciones laborales o de seguros, hasta las limitaciones que presenta el manejo médico de las mismas.

Tras la firma de dicho consentimiento se realiza la extracción sanguínea y, tras un tiempo de espera hasta obtener el resultado (en algunos casos pueden ser varios meses), deberemos proceder a la comunicación del mismo a las personas implicadas.

La comunicación de los resultados debe ser un proceso al cual las personas que se sometieron al test acuden voluntariamente; en nuestra Unidad les explicamos a los sujetos que se realizan el estudio que son ellos los que nos tienen que llamar para saber si el resultado ya está disponible y concertar una nueva cita para comentar el mismo. Esto es así porque en algunos casos concretos, personas que se habían realizado la prueba convencidas de lo que hacían, valoran la situación de otra manera con el paso de esos meses y deciden que no desean saberlo. Esta situación es totalmente aceptable ya que ante todo debe primar el principio de autonomía de cada persona a conocer o no el resultado sobre su información genética y, sobretodo, porque la utilidad de estos tests en algunos casos no está demostrada, así como que las medidas que podamos tomar tampoco tienen una eficacia demostrada.

En cuanto a la forma de comunicar a las personas que se han realizado los estudios lo deseable es realizarlo con una entrevista personalizada que bien se puede producir con cada miembro de la familia por separado o con todos en conjunto. Cada una de las situaciones tiene sus pros y sus contras: la información por separado conlleva una discreción máxima sobre el resultado de una persona en concreto y favorece el que el sujeto nos

manifieste todas sus preocupaciones o dudas. En cambio, cuando informamos a toda la familia en grupo, probablemente esta facilidad para preguntar se pierde pero ganamos el que todas las personas reciben la misma información y en el mismo momento, evitando errores de interpretación que puedan conllevar malentendidos en el seno familiar.

Un punto de máxima importancia a lo largo de todo el proceso del consejo genético es la confidencialidad: confidencialidad a la hora de recoger los datos en la historia clínica; en el lugar donde se guarda esta información; en el manejo por parte del personal que trabaja con esta información; en la comunicación de resultados y en las personas que tienen acceso a los mismos. Este interés en guardar la confidencialidad de toda la información genética que manejamos implica que a cada persona se le haga conocedor del resultado de su estudio, y nada más que de su estudio, aunque esto pueda implicar el manejo de otras personas.

Las repercusiones psicológicas que el acto del consejo genético puede tener es un punto fundamental en este tipo de consultas y, en algunos casos, va a requerir la intervención de psico-oncólogos especializados en este campo. En este aspecto la valoración psicológica no se debe ofrecer sólo a las personas a las que no conseguimos controlar su estrés ante la situación sino que lo recomendable sería que toda persona que se valora en una unidad de consejo genético tenga una valoración por parte de un profesional en este campo a lo largo de todo el proceso del consejo genético, así como en el seguimiento a largo plazo.

Todo lo comentado sobre las maniobras a seguir con sujetos de alto riesgo de padecer cáncer sólo nos permite tener una idea aproximada de qué beneficios y perjuicios puede obtener una determinada persona al someterse a estas maniobras, por lo que en todo momento será el individuo afecto el que deberá decidir, en función de nuestra información, qué opción tomar.

El proceso del consejo genético en estas mujeres comienza con la realización de una historia familiar correcta y la recogida de informes que aseveren que los casos comentados realmente padecieron dicha enfermedad. Cuando estos datos nos permiten asegurar que estamos ante un síndrome de cáncer de mama hereditario el siguiente paso es hacer un cálculo teórico del riesgo que presenta la persona que viene a consultar de padecer un cáncer de mama a lo largo de su vida; para ello existen determinadas tablas basadas todas en bases de datos poblacionales que nos permiten hipotetizar sobre las posibilidades de padecer cáncer de mama u ovario en esa persona. Volviendo al tema de la susceptibilidad hereditaria, o lo que es lo mismo, la posibilidad de saber a priori la probabilidad que tiene una determinada mujer de presentar una mutación en los genes BRCA1 y 2, existen listas interminables de combinaciones (tanto de familiares afectos, el grado de parentesco o la edad de diagnóstico del CM y/u ovario) que nos ayudan a conocer las posibilidades, en cifras, que tiene una mujer de presentar una mutación en dichos genes. Probablemente, y son recomendaciones de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) (6), cualquier mujer que

presente más de un 10% de posibilidades de presentar una mutación debería ofrecérsele la posibilidad de decidir si se quiere someter a dicho test, por supuesto, dentro de un proceso global de asesoramiento genético.

Para conocer el valor numérico del riesgo que tiene una mujer que acude a nuestra consulta existen distintos modelos matemáticos, ninguno perfecto, que nos pueden ayudar a tomar determinadas decisiones.

#### MODELO DE COUCH (7)

Publicado por la Universidad de Pennsylvania. Es un modelo de regresión logística basado en los datos de 27 portadoras de mutación en BRCA1 de su centro. Tiene en cuenta tanto si es CM o CO, la edad de diagnóstico del CM y la presencia de ascendencia Ashkenazi. Como debilidades presenta el escaso número de personas valoradas, el hecho de no poder calcular el riesgo para familias con CO exclusivamente y el no poder evaluar si la herencia viene por parte materna, paterna o ambas.

#### MODELO DE SHATTUCK-EIDENS (*MYRIAD I*) (8)

Este modelo, también de regresión logística, sólo nos vale para determinar la probabilidad de que una mujer tenga una mutación en BRCA1. Las variables que valora son muy parecidas a las del modelo de Couch y una de sus grandes debilidades es el fracaso a la hora de tener en cuenta todas las edades de diagnóstico.

#### MODELO DE FRANK (*MYRIAD II*) (9)

Publicado por la empresa *Myriad Genetics* (que en EE.UU. tiene la patente para todos los estudios de mutaciones en BRCA que se realizan de manera asistencial) engloba los resultados de 238 mujeres con CM diagnosticado antes de los 50 años o CO a cualquier edad con, al menos, un familiar en primer o segundo grado afecto de CM o CO. Calcula las posibilidades de presentar una mutación en BRCA1 y 2. Como limitaciones hay que remarcar que no tiene en cuenta el ascendente Ashkenazi y que sólo se puede aplicar a familias en las que algún miembro ha desarrollado CM antes de los 50 años.

#### BRCA PRO (*DUKE UNIVERSITY ISDS*) (10,11)

Este modelo difiere de los demás en que hace un análisis bayesiano de la información epidemiológica introducida. Valora tanto la rama paterna como materna, la presencia de cánceres de todo tipo, la edad de diagnóstico, el ascendente Ashkenazi y el hecho de presentar una mutación en alguno de los genes BRCA. Otro de los datos a su favor es la continua actualización del modelo, siendo la última en el año 2000. Como aspectos negativos podemos comentar que el riesgo de padecer CM en mujeres con origen Ashkenazi puede estar sobreestimado, así como el riesgo de padecer CM bilateral.

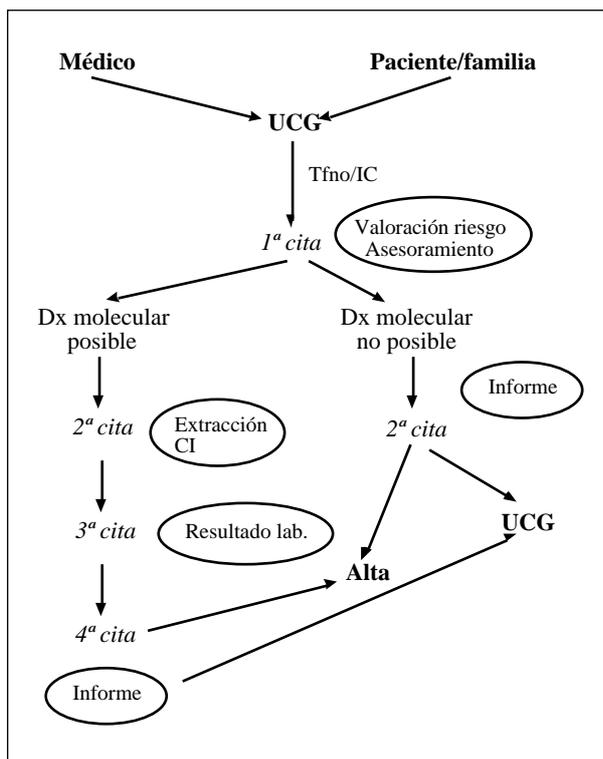


Fig. 1. Proceso de consejo genético en oncología.

Todos estos modelos tienen sus pros y sus contras; si tuviésemos que elegir uno de ellos, probablemente nos quedaríamos con el BRCAPRO dado que tiene en cuenta las variables más importantes conocidas en la actualidad sobre la posibilidad de presentar una mutación en BRCA1 y/o 2. Estos modelos matemáticos pueden conseguirse a través de internet ([http://www.swmed.edu/home\\_pages/cancergene/](http://www.swmed.edu/home_pages/cancergene/)) y en ocasiones pueden ser una herramienta muy útil a la hora de tomar decisiones sobre si es recomendable o no realizar un test genético a una mujer que acude a nuestra consulta.

Hemos de decir que, en nuestro medio español, existen trabajos que intentan acercar modelos teóricos de cálculo del riesgo de presentar una mutación en estos genes con el fenotipo familiar. Este es el caso del trabajo publicado por nuestro grupo en *International Journal of Cancer* en este mismo año (12). En él se persigue determinar qué mujeres y de qué familias son las que más posibilidades tienen de ser portadoras de mutación de manera que se aumente la eficacia y la eficiencia del complejo proceso del consejo genético. En este trabajo se consigue desarrollar un modelo de regresión logística con un valor predictivo positivo del 77,4% y predictivo negativo del 79%. Entre las variables fundamentales en este modelo aparecen la edad de diagnóstico del CM, la presencia de CO, de CM bilateral, la presencia de CM y CO en la misma paciente y la presencia de cáncer de próstata. Estas variables afectan tanto a la posibilidad de ser portadora de mutación tanto en BRCA1 como en BRCA2; la presencia de CM en varón se asocia sólo con la posibilidad de mutación en BRCA2.

Es necesario remarcar, por último, que la utilización de estos modelos matemáticos exige una adecuada preparación del personal que la utiliza y siempre dentro de un proceso global de consejo genético. No hace falta insistir en que estamos ante una población de mujeres sanas de alto riesgo de padecer CM y que una información inadecuada, tanto por desconocimiento del clínico como por la mala recepción de la mujer valorada, puede conllevar unos perjuicios psicológicos que lleven a esa persona a tomar decisiones inadecuadas con las que convivir el resto de su vida.

Con estos datos se le ofrece a la persona que tenemos delante la posibilidad de realizar un estudio genético que intente detectar alguna mutación en BRCA1/2; siempre que sea factible deberemos disponer de ADN de algún paciente con muchas posibilidades de presentar una mutación ya que la información que obtengamos de dicha muestra puede ser clave para interpretar los resultados obtenidos en el resto de la familia. Previo a la realización de este test la persona deberá firmar un consentimiento informado donde se deben recoger una serie de puntos concretos, ya comentados anteriormente.

Los resultados obtenidos tras el estudio de estos genes se pueden clasificar de forma práctica en dos grandes grupos:

—*Test informativo*: a su vez puede ser:

- *Positivo*: detección de una mutación patogénica en el seno de una familia con criterios clínicos de cáncer de mama familiar; en este caso se le informa a la persona interesada de que la presencia aumentada de CM en su familia es secundaria a esa alteración genética y que, en el caso de portadoras sanas, su riesgo está claramente aumentado respecto a la población general.

- *Negativo*: detección de personas no portadoras de la mutación en el seno de una familia donde sí se han detectado estas alteraciones. En este caso podremos comentar a los no portadores de que el riesgo de padecer un cáncer de mama es similar al de la población general y, por ende, deberá someterse a los controles establecidos para dicho grupo poblacional.

—*Test no informativo*: nos referimos en este caso a la situación creada por el resultado negativo de una persona que se ha sometido al estudio y de cuya familia no disponemos de ninguna otra muestra. En el caso de que sea una persona sana no podremos saber si se trata de una “no-portadora” en el seno de una familia con mutación o, simplemente, en dicha familia no se localiza mutación a pesar de una gran cantidad de casos oncológicos. En cambio, si nos encontramos con una paciente afecta de cáncer de mama cuyo estudio de mutaciones ha sido negativo y que convive en una familia donde es imposible acceder a otras muestras, podemos estar ante una familia donde no existe mutación en ninguno de los dos genes o puede tratarse de un caso de cáncer esporádico en el seno de una familia con mutación. También dentro de este grupo existen lo que denominamos “variantes sin clasificar”; es decir, mutaciones que no sabemos realmente si juegan un papel en la patogenia del CM de dicha familia. La mayoría de estas variantes acaban incorporándose con el tiempo al

grupo de mutaciones patogénicas o al de los polimorfismos, bien por estudios poblacionales, o ensayos funcionales.

El fin último de todos estos estudios es la realización de un adecuado consejo genético. Uno de los apartados que incluye dicha actividad médica es la de informar a la persona en estudio de las medidas preventivas de que se disponen así como de sus beneficios y perjuicios. En el caso del cáncer de mama-ovario familiar las medidas que se pueden ofrecer son de tres tipos: seguimiento, quimioprevención y cirugía.

—*Seguimiento* (13): todas las medidas que se recomiendan por parte de los grupos de trabajo que han realizado documentos de consenso a este respecto presentan un poder científico basado en la evidencia bajo. Sin embargo, a diferencia de lo que podemos ver en los ensayos clínicos realizados en pacientes oncológicos normales, en el campo del consejo genético y del cáncer hereditario, la realización de estos estudios debería incluir un número de pacientes y portadoras sanas difícil de reclutar por lo raro de estos síndromes dentro de la patología mamaria neoplásica así como el que los resultados no se podrían valorar hasta que hubiese pasado un tiempo de seguimiento prudencial (10, 20, 30 años, etc.). Por lo tanto, es nuestra obligación explicar a las personas que se someten a este tipo de consultas qué pruebas deben realizarse y cuál es la eficacia de las mismas.

Un ejemplo de plan de seguimiento de sujetos portadores de mutación es el siguiente:

- Autoexploración mamaria (inicio: 25 años).
- Examen físico, anual o semestral (inicio: 25 años).
- Mamografía anual (inicio: 25 años).
- Ecografía transvaginal, anual o semestral (inicio: 25-35 años).
- Ca 12,5, anual o semestral (inicio: 25-35 años).

—*Quimioprevención*: en la actualidad existen varios estudios abiertos que intentan valorar la utilidad del uso continuado de tamoxifeno en mujeres sanas portadoras de mutación en BRCA frente a la observación. La información que disponemos en la actualidad sobre este campo pivota sobre el estudio de quimioprevención realizado por el NSABP (P-1) (14) donde se objetiva una reducción del 50% en el riesgo de padecer cáncer de mama en un grupo de mujeres tratadas con tamoxifeno frente a otro idéntico que no lo tomó. Este estudio incluyó un total de 13.388 mujeres cuyos criterios de inclusión eran los siguientes: mujeres de 60 años de edad o mayores, si tenían entre 35-59 años debían presentar un riesgo de padecer cáncer de mama en 5 años de, al menos, 1,66% o que tuviesen una historia previa de carcinoma lobulillar *in situ*. Otros dos estudios realizados casi al unísono por parte de italianos y británicos no consiguieron demostrar ninguna utilidad para el tamoxifeno, si bien el número de pacientes incluidas fue menor y las criterios de inclusión distintos.

En ninguno de estos 3 estudios se valoró como criterio de inclusión el hecho de ser portadora de mutación en BRCA, por lo que los resultados de estos ensayos deben ser tomados con precaución a la hora de recomendar tamoxifeno a las portadoras sanas ya que no

sabemos hasta que punto son extrapolables estos datos y debemos tener en cuenta los posibles efectos secundarios de esta droga.

En estos momentos se encuentran en desarrollo inicial algunos estudios de quimioprevención en mujeres de alto riesgo; alguno de ellos incluye como criterio de inclusión el hecho de ser portadora de mutación en BRCA1/2. En cuanto al fármaco diana utilizado en los mismos no se encuentra sólo el tamoxifeno sino que también se está trabajando con raloxifeno o exemestano.

—*Cirugía* (15-17): la cirugía en el cáncer de mama en una mujer portadora de mutación no debe ser distinta de la que se realizaría a la misma mujer si no presentase mutación. Un tema distinto es el de la cirugía profiláctica sobre las mamas en mujeres sanas portadoras de mutación. Para empezar es necesario aclarar que ya existen distintos trabajos en la literatura que demuestran una ganancia en años de supervivencia en una mujer portadora de mutación en BRCA por el simple hecho de someterse a cirugía preventiva, y que esta ganancia es mayor cuando se suma la mastectomía bilateral profiláctica a la ooforectomía bilateral. Quizá el perfil de mujer que más se va a beneficiar de este tipo de cirugía sean mujeres con dificultades de seguimiento mamario (problemas laborales, mastopatía fibroquística, dificultades radiológicas, etc...), mujeres con cancerofobia (en la mayoría de los casos por la vivencia personal y familiar de la enfermedad), mujeres con múltiples biopsias por patología benigna de la mama, o mujeres con diagnósticos previos de enfermedad mamaria proliferativa con atipia. Es obligado explicar a las mujeres que se van a someter a este tipo de terapia que existen casos de mujeres mastectomizadas preventivamente que han presentado cáncer de mama a pesar de la cirugía y de mujeres que han desarrollado carcinomatosis peritoneal a pesar de ser ovariectomizadas. Todos estos puntos es necesario explicárselos a las mujeres antes de someterlas a ningún tipo de cirugía.

En cuanto a la pregunta de si existe una edad ideal para realizar estas técnicas no existen datos claros al respecto pero lo que sí parecen aportar los distintos trabajos realizados hasta el momento es que el mayor beneficio se obtiene cuando ésta se realiza antes de los 40-45 años.

De igual manera no existen estudios que demuestren un beneficio de la mastectomía simple sobre la mastectomía subcutánea, y viceversa. Lo lógico es pensar que una cirugía subcutánea tiene más probabilidades de dejar glándula en la mama que una mastectomía simple. En este punto interviene de manera fundamental la habilidad del equipo quirúrgico que interviene a estas mujeres. Sobre lo que sí existe consenso es en que no se debe realizar linfadenectomía axilar a estas mujeres, ya que no se nos puede olvidar que estamos hablando de mujeres sanas y no de pacientes.

Probablemente si tuviésemos que decidirnos por la técnica con menos posibilidades de preservar glándula mamaria y con el menor impacto físico y psicológico para las mujeres a las que se les realizan, la técnica a

recomendar sería la mastectomía total bilateral (sin linfadenectomía) con reconstrucción inmediata.

Por último, hay que recordar, que todas estas medidas deben ser explicadas detenidamente a las personas que acuden a nuestras consultas, sopesando no sólo la situación médica de dicho sujeto, sino también la psi-

cológica y que siempre, en último punto, debe ser el portador el que tome la decisión que más le convenga. Para que esta decisión sea lo más acertada posible, estas pacientes deben ser atendidas en unidades que aporten un enfoque multidisciplinar e integrado a este proceso (18).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cannon-Albright LA, Bishop DT, Goldgar C, et al. Genetic predisposition to cancer. In De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds) *Important advances in Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott 1991. p. 39-55.
2. Goldgar DE, Fields P, Lewis CM, et al. A large kindred with 17q-linked breast and ovarian cancer: genetic, phenotypic, and genealogical analysis. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 200-9.
3. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nature Genetics* 1996; 12: 333-7.
4. Tonin P, Weber B, Offit K, et al. Frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer families. *Nat Med* 1996; 2: 1179-83.
5. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336: 1401-8.
6. Ang P, Garber J. Genetic susceptibility for breast cancer-risk assessment and counselling. *Semin Oncol* 2001; 28: 419-33.
7. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood A, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *New Engl J Med* 1997; 336: 1409-15.
8. Shattuck-Eidens D, Oliphant A, McClure M, et al. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. *JAMA* 1997; 278: 1242-50.
9. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: Correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2417-25.
10. Berry DA, Parmigiani G, Sanchez J, et al. Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene BRCA1 based on family history. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 227-38.
11. Parmigiani G, Berry DA, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Gen* 1998; 62: 145-58.
12. De la Hoya M, Osorio A, Godino J, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and cancer phenotype in Spanish breast/ovarian cancer families: implications for genetic testing. *Int J Cancer* 2002; 97: 466-71.
13. Burke W, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer: BRCA1 and BRCA2. *JAMA* 1997; 277: 997-1003.
14. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, 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; 90: 1371-88.
15. McDonnell SK, Schnid DJ, Myers JL, et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and familial history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3938-43.
16. Hartmann LC, Schnid DJ, Sellers TA, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *NEJM* 1999; 340: 77-84.
17. Meijers-Heijboer, van Geel B, van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *NEJM* 2001; 345: 159-64.
18. Schrag, Kuntz KM, Garber JE, et al. Life expectancy gains from cancer prevention strategies for women with breast cancer and BRCA1 or BRCA2 mutations. *JAMA* 2000; 283: 617-24.