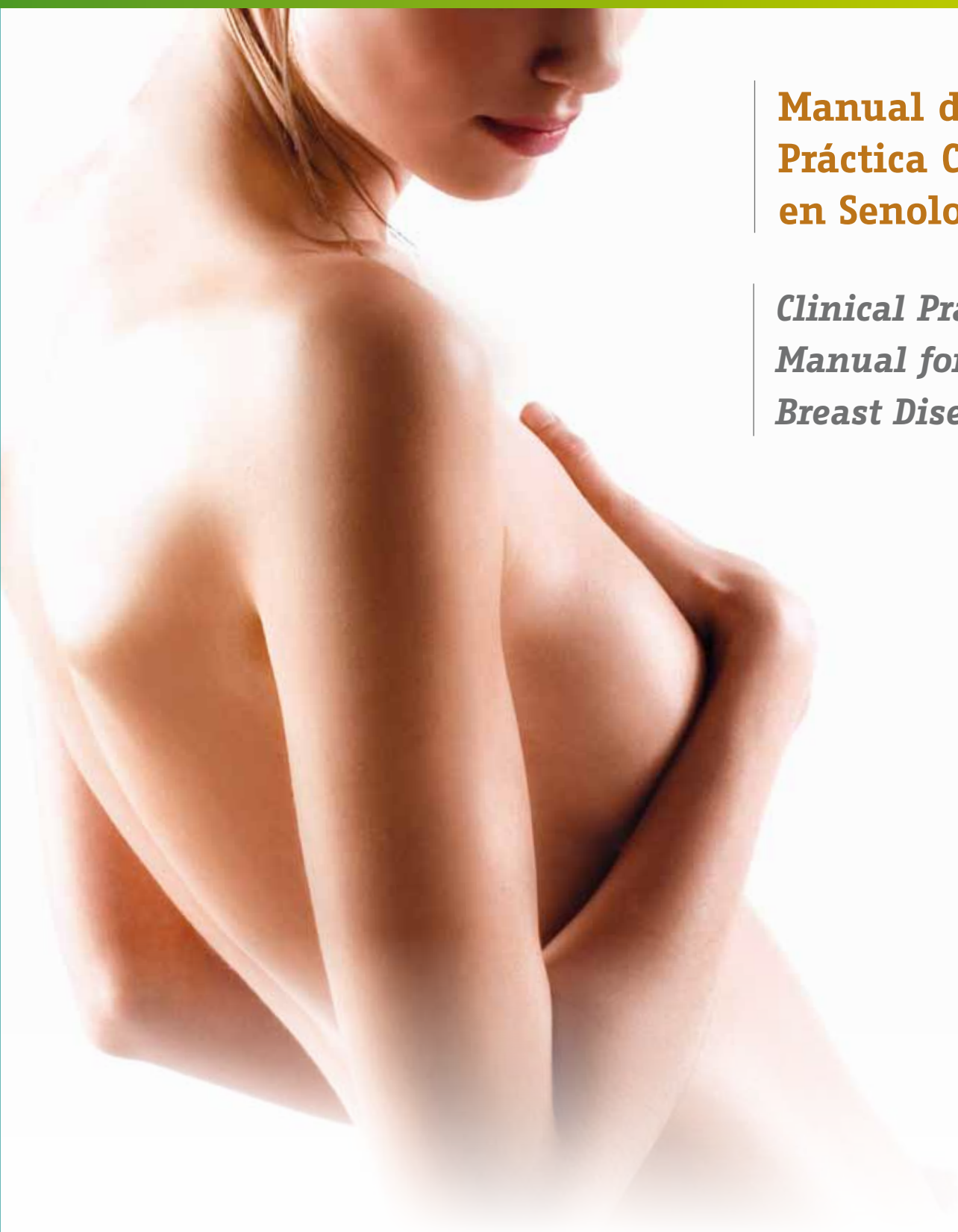




**Sociedad Española
de Senología y Patología Mamaria**

**Manual de
Práctica Clínica
en Senología**

*Clinical Practice
Manual for
Breast Disease*



▷ **Manual de Práctica Clínica en Senología**

EDICIÓN 2010



Sociedad Española
de Senología y Patología Mamaria

■ Comité Editorial

- Alfonso Modolell Roig
- M^a Dolors Sabadell Mercadal

■ Autores

- **Aguinaga Aizcorreta, M^a Teresa**
Instituto Oncológico de San Sebastián. San Sebastián.
- **Algara López, Manel**
Hospital de la Esperanza y del Mar. Barcelona.
- **Álvarez Benito, Marina**
Hospital Reina Sofía. Córdoba.
- **Ara Pérez, Carmen**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.
- **Arbona Rovira, Ana**
Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia.
- **Ardiaca Bosch, Carmen**
Institut d' Histopatologia Ardiaca S. L.
- **Balmaña Gelpí, Judith**
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
- **Barreto Martín, Pilar**
Universidad de Valencia. Valencia.
- **Basilio Bonet, Eduardo**
Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona.
- **Bayo Lozano, Eloísa**
Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.
- **Bellet Ezquerro, Meritxell**
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
- **Bermejo de la Heras, Begoña**
Hospital Clínico Universitario. Valencia.
- **Bosch Campos, Ana**
Hospital Clínico Universitario. Valencia.
- **Canelles Corell, Enrique**
Consorcio Hospital General Universitario. Valencia.
- **Carrera Portusach, Sonia**
Institut d' Oncología Corachan, IDOC. Barcelona.
- **Centelles Ruíz, Margarita**
Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona.
- **Checa Ruíz, Teresa**
Institut d' Oncología Corachan, IDOC. Barcelona.
- **Córdoba i Cardona, Octavi**
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
- **Coroleu Lletget, Ventura**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.
- **Cortadellas Rosel, Tomàs**
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
- **Cusidó Gimferrer, Maite**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.
- **Del Val Gil, José María**
Hospital General Obispo de Polanco. Teruel.
- **Domínguez Casares, María Asunción**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.

- Màxim Izquierdo Sanz
- Miguel Prats de Puig

- **Ejarque Sanahuja, Belén**
Parc de Salut Mar. Hospital del Mar. Barcelona.
- **Fabra Pañella, Gemma**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.
- **Fábregas Xauradó, Rafael**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.
- **Fernández-Cid Villaseñín, Carmen**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.
- **Fierro Barrabés, Gemma**
Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.
- **Fuster Diana, Carlos A.**
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia.
- **Fuster Diana, Enrique**
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia.
- **Giménez Climent, M^a Julia**
Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia.
- **González Casado, Begoña**
Clínica Guimón. Bilbao.
- **Iglesias García, Pablo**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.
- **Iglesias Martínez, Edelmiro**
Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.
- **Isern Verdum, Josep**
Hospital de Sant Pau. Barcelona.
- **Izquierdo Sanz, Màxim**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.
- **Lluch Hernández, Ana**
Hospital Clínico Universitario. Valencia.
- **Lorenzo Campos, Miguel**
Hospital Torrecárdenas. Almería.
- **Machengs Bruquetas, Ignacio**
Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona.
- **Madroñal Lleyda, Caterina**
Institut d' Oncología Corachan, IDOC. Barcelona.
- **Mallafré Mercadé, Mónica**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.
- **Maristany Daunert, María Teresa**
Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona.
- **Martínez Lorenzo, Mercedes**
Institut d' Oncología Corachan, IDOC. Barcelona.
- **Masià Ayala, Jaume**
Hospital de Sant Pau. Barcelona.
- **Merck Navarro, Belén**
Instituto Valenciano de Oncología. Valencia.
- **Modolell Roig, Alfonso**
Institut d' Oncología Corachan, IDOC. Barcelona.

- **Muñoz García, Julia**
Hospital Infanta Cristina, Badajoz.
- **Palacios Calvo, José**
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.
- **Piñero Madrona, Antonio**
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.
- **Pons Sanz, Vanesa**
Hospital Clínico Universitario. Valencia.
- **Prats de Puig, Miguel**
Clínica Planas. Barcelona.
- **Prats Esteve, Miquel**
Universidad de Barcelona. Barcelona.
- **Rodríguez Bruzos, Eva**
Institut d' Oncología Corachan, IDOC. Barcelona.
- **Sabadell Mercadal, M^a Dolors**
Parc de Salut Mar. Hospital del Mar. Barcelona.
- **Sanz i Buxó, Judit**
Institut d'Oncología Corachan, IDOC. Barcelona.
- **Sentís Crivillé, Melchor**
Corporació Sanitaria Parc Taulí. Sabadell.
- **Serrano García, María**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.
- **Suárez Hernández, María Jesús**
Hospital Galdakao-Usansolo. Bizkaia.
- **Tello Jaria, José María**
Institut d'Oncología Corachan, IDOC. Barcelona.
- **Tresserra Casas, Francesc**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.
- **Tocino Díaz, Ana**
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.
- **Torres Tabanera, Mercedes**
Grupo Hospital de Madrid. Madrid.
- **Valero Jiménez, Pedro**
Hospital Infanta Luisa. Sevilla.
- **Vázquez Albadalejo, Carlos**
Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia.
- **Vázquez Macías, Silvia**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.
- **Vega Bolívar, Alfonso**
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.
- **Vicente García, Francisco**
Hospital de Navarra. Navarra.
- **Villadiego López, Kenny**
Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona.
- **Yglesias Cornet, Josep María**
Institut d'Oncología Corachan, IDOC. Barcelona.

Prólogo.

La Junta Directiva de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) nos encargó la redacción de una guía clínica actualizada, para sustituir a la precedente y presentar los avances en patología mamaria. Agradecemos a su presidente, el Dr. Carlos Vázquez Albaladejo, el voto de confianza que ha tenido con nosotros.

Al avanzar en el enfoque de esta publicación nos dimos cuenta que respondía más a los criterios de un manual que de una guía, motivo por el cual lleva por título “Manual de Práctica Clínica en Senología”. La redacción de este Manual ha sido un proceso laborioso que nos ha exigido a los coordinadores una gran dedicación. Lo hemos hecho muy gustosamente y para nosotros ha representado una labor de equipo, hemos aprendido, nos hemos complementado muy bien y hemos estrechado los lazos de amistad que nos unen.

El entusiasmo y celeridad de los autores en la redacción de los capítulos ha permitido su elaboración en un corto espacio de tiempo. Todos los colaboradores de este Manual han sido conscientes que han prestado un servicio a la SESP, y esta ha sido su principal motivación. Muchos otros miembros de la sociedad podrían haber participado en este Manual, pero es imposible que todos estuviéramos representados. Tratándose de una sociedad con tantos expertos en patología mamaria, pedimos vuestra indulgencia y críticas constructivas.

Estamos muy satisfechos que este Manual haya podido editarse por primera vez y de forma simultánea, en castellano y en inglés. Debemos agradecer a la Sra. Stephanie Lonsdale Anning su dedicación y soporte en la traducción inglesa.

Agradecemos vivamente a la Sra. Ana Turanzo Jiménez y a la Sra. Marta Machengs Esteve el soporte logístico. Su inestimable ayuda ha logrado que la edición haya podido estar a punto para el 29º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria y el 16th World Congress of the Senologic International Society.

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

Dr. Alfonso Modolell Roig

Dra. M^a Dolors Sabadell Mercadal

Dr. Màxim Izquierdo Sanz

Dr. Miguel Prats de Puig

Índice

►Capítulo 1.....6	►Capítulo 16 68
Unidades de patología mamaria.	Seguimiento clínico en cáncer de mama.
►Capítulo 2 11	►Capítulo 17..... 70
Anamnesis. Exploración clínica. Factores de riesgo.	Enfermería oncológica. Unidad de mama.
►Capítulo 3 14	Hospital de día. Investigación oncológica.
Diagnóstico por la imagen.	►Capítulo 18 72
►Capítulo 4 20	Tratamiento psicológico en
Métodos de punción diagnóstica.	cáncer de mama.
►Capítulo 5 22	►Capítulo 19 76
Estudio citológico de la mama y ganglios regionales.	Profilaxis y tratamiento del linfedema.
►Capítulo 6 25	►Capítulo 20 80
Patología mamaria benigna. Lesiones benignas y	Consejo genético en el cáncer de mama familiar y
proliferativas sin atipias.	hereditario.
►Capítulo 7..... 28	►Capítulo 21 84
Lesiones pre invasivas. Carcinoma “In Situ”.	Reconstrucción mamaria inmediata y diferida.
►Capítulo 8 30	►Capítulo 22 87
Clasificación anatomopatológica.	Cáncer de mama en el varón.
►Capítulo 9 34	►Capítulo 23 89
Implicaciones terapéuticas de la nueva clasificación	Cáncer de mama y embarazo.
molecular del cáncer de mama.	►Capítulo 24 93
►Capítulo 10 37	Tumor phyllodes.
Clasificación TNM 2010.	►Capítulo 25 94
►Capítulo 11 43	Enfermedad de Paget del pezón.
Factores pronósticos y predictivos.	►Capítulo 26 96
►Capítulo 12 48	Tratamiento de las recidivas locales.
Tratamiento quirúrgico. Cirugía primaria.	►Capítulo 27 99
Cirugía en neoadyuvancia. Ganglio centinela.	Tratamiento del cáncer de mama metastásico.
►Capítulo 13 52	►Capítulo 28 102
Radioterapia.	Fertilidad y cáncer de mama.
►Capítulo 14 57	►Capítulo 29 104
Quimioterapia y tratamiento biológico en	Carcinoma inflamatorio.
cáncer de mama precoz.	►Capítulo 30 108
►Capítulo 15 61	Perfiles genéticos en cáncer de mama. Microarrays.
Tratamiento hormonal adyuvante en cáncer de	
mama.	

Introducción.

Uno de los objetivos principales que la Junta Directiva de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria a lo largo de los últimos años ha tenido siempre como prioritario, es disponer de una Guía Clínica que sirva de base a los profesionales para la atención de la Salud Mamaria de las mujeres. La última actualización se realizó en el año 2004 con la Presidencia del Prof. Domínguez Cunchillos, estando a disposición de los Socios y público en general en la Web de SESPM hasta fecha reciente.

A finales de 2009 se tomó la decisión de realizar una actualización de la misma, encaminada a incorporar los nuevos conocimientos que en todos los ámbitos de la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de las enfermedades de la Mama se han producido en los últimos cinco años. Un grupo de miembros de la Sociedad coordinados por el Dr. Alfonso Modolell Roig y un consejo editorial formado por la Dra. M^a Dolors Sabadell Mercadal, Dr. Miguel Prats de Puig y Dr. Màxim Izquierdo Sanz, ha realizado en un tiempo record la redacción de la misma que hoy me honro en introducir. Más de sesenta profesionales han intervenido en la confección de la misma aportando sus conocimientos para hacer posible esta nueva edición.

La Senología, que es una especialidad transversal y multimodal, es el punto de encuentro de todos los profesionales que se dedican al cuidado de la mama y contempla la integración de múltiples facetas, las clásicas de Diagnóstico y Tratamiento junto con las más recientes de nuevas adquisiciones de la Imagen, Psicooncología, Rehabilitación y Consejo Genético, sin olvidar la aportación fundamental a la que hoy se le da una gran relevancia como es la Enfermería Oncológica.

Esta publicación tiene más aspiraciones a ser un manual que una guía propiamente dicha, motivo por el que se llama Manual de Práctica Clínica en Senología y está en la línea de las aportaciones que recientemente ha elaborado la SESPM, como son los Consensos de la Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela (2007), Reconstrucción Mamaria (2008) y Fertilidad y Cáncer de Mama (2009). En todos ellos es de destacar la gran implicación que han tenido de forma graciable los miembros de SESPM a los que se ha convocado.

Con estas iniciativas, la SESPM pretende que todas las mujeres del país tengan las mismas oportunidades de ser atendidas correctamente y con los medios adecuados, sea cual fuere el área geográfica en donde residen. Un diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado a cada caso, con la tecnología más avanzada y la terapia personalizada están contribuyendo en la actualidad a elevar la supervivencia por cáncer de mama a cifras comparables a los mejores países del mundo desarrollado. La concurrencia de conocimientos de los profesionales de distintas especialidades a través de las Unidades y Comités de Mama en los centros asistenciales y la colaboración de algunas Aseguradoras Médicas y Consejerías de Salud ha sido fundamental para el logro de estos objetivos.

Por tanto creo que aunque proseguimos en la línea de mejorar los resultados finales derivados de la atención cotidiana, podemos felicitarnos de que la SESPM haga esta aportación, el Manual de Práctica Clínica en Senología, actualizado 2010.

Dr. Carlos Vázquez Albaladejo.

Presidente Sociedad Española de Senología (SESPM).

Presidente Sociedad Internacional de Senología (SIS).

► Capítulo 1

Unidades de patología mamaria.

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

Introducción.

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

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

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

Estos niveles son: la información y formación básica de la población en general, la asistencia primaria y la atención especializada como estratos previos a las Unidades de Mama totalmente dotadas y altamente especializadas.

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

- Las Unidades de Mama son en teoría el máximo exponente, donde la excelencia asistencial es más demostrable. Para conseguirla existen una serie de normas asistenciales, que si bien están establecidas, no tienen una regulación homologada, aceptada y controlada. Por ello en esta guía nos centraremos en la Actualización de las Normas de Acreditación de Unidades de la SESPM.
- Consideramos oportuno repasar los principales modelos a nivel internacional.

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

En el año 2000 EUSOMA publicó¹ las Guías sobre los Requisitos de una Unidad de Mama Especializada. Una revisión de estas Guías se publica en la 4ª edición de “The European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer” de la Comisión Europea. Estas Guías han causado un gran impacto en varios países europeos, creando un estado de opinión entre los especialistas en Senología sobre la conveniencia de la Acreditación de sus Unidades de Mama. En el 2004 el Manifiesto de Hamburgo², siguiendo la filosofía del de Florencia³ sobre la mejora de los cuidados en el Cáncer de Mama, enfatizan la importancia del trabajo multidisciplinario en unidades. A éste estado de opinión se ha sumado EUROPA DONNA, la organización europea para la defensa de la paciente que cuenta con un grupo propio dentro del organigrama de la Comisión Europea. EUROPA DONNA considera a las Unidades de Mama Especializadas y Acreditadas como entidades de la mayor importancia para asegurar a todas las mujeres de la Unión Europea el mejor cuidado y tratamiento posible. En consecuencia EUSOMA en el 2006⁴ ha implementado y actualizado un Protocolo de Acreditación para las Unidades de Mama, en el que destacan 7 requisitos fundamentales:

1. La Unidad de Mama debe ser una unidad independiente desde el punto de vista funcional y de gestión.
2. Debe tener una Casuística suficiente que asegure un nivel de Expertización adecuado a todos los especialistas que la integran. En consecuencia EUSOMA considera que se deben atender un mínimo de 150 casos nuevos de cáncer de mama anualmente.

3. El cuidado a las pacientes debe ser prestado por personal especializado en cada una de las disciplinas.
4. Es preceptivo trabajar coordinadamente como un Equipo Multidisciplinario en todas las áreas de interés.
5. La Unidad de Mama debe proveer todos los cuidados necesarios: Prevención, Estudios Genéticos, Diagnóstico y Tratamiento del Tumor Primario así como de la Enfermedad Avanzada y la Paliación.
6. Soporte de la paciente.
7. Disponer de una Base de Datos de la actividad asistencial de los últimos 5 años y realizar Auditorías periódicas. Se realiza una Re-Acreditación cada 5 años.

El Modelo Norteamericano.

The National Accreditation Program for Breast Centers (NAPBC)⁵, está formado por un consorcio de organizaciones nacionales profesionales, dedicado a la mejora de la calidad y la monitorización de los resultados en el cuidado de las pacientes con enfermedades de la mama. Lo integran múltiples asociaciones profesionales:

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

Las Unidades de Mama acreditadas por el NAPBC⁵ deben demostrar los siguientes servicios a sus pacientes:

1. Trabajar en Equipos Multidisciplinarios coordinando los mejores cuidados y opciones de tratamiento disponibles.
2. Desarrollar Protocolos de Calidad en las áreas de: Prevención, Diagnóstico Precoz, Diagnóstico, Evaluación, Pretratamiento, Estadaje, Tra-

tamiento Óptimo, Rehabilitación, Seguimiento, Vigilancia de la Recidiva, Servicios de Soporte y Paliativos.

3. Facilitar a las pacientes con cáncer Información extensa, Educación Sanitaria y Soporte.
4. Recogida de Datos (Base de Datos) sobre los Indicadores de Calidad en todos los procesos de diagnóstico y tratamiento.
5. Monitorización y mejora continuada de los cuidados a las pacientes.
6. Información sobre los Ensayos Clínicos y nuevas opciones de tratamiento.
7. Los Estándares de Calidad establecidos por el NAPBC⁵ son 27 y abarcan todas las áreas mencionadas en el apartado 2.

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

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

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

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

Es interesante destacar que el NAPBC⁵ contrariamente al Modelo de EUSOMA, no considera un requisito imprescindible el atender un número determinado de nuevos casos de cáncer de mama anuales.

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

1. El Nivel de Expertización de los especialistas integrantes de las Unidades de Mama, está en relación directamente proporcional al número de pacientes atendidos por cada uno de ellos.

2. La mejor relación Coste-Eficiencia que justifique la dotación de medios personales, de equipamiento y estructurales de las Unidades de Mama. Sin embargo desde el punto de vista de especialistas de diferentes países de la Unión Europea y del ámbito internacional, éste requisito resulta excesivamente restrictivo y disuasorio para muchos centros que reúnen la mayoría de los estándares de calidad.

Acreditación de Unidades por la SESPM.

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

- Según el diccionario, acreditar es dar seguridad de que una persona o entidad posee facultades para desempeñar una comisión. En este sentido la acreditación es un apoyo a la Unidad Acreditada y un compromiso de ésta con la Sociedad que la acredita.

- El Comité de Acreditación de las Unidades de Mama de la SESPM, considera que su misión es asegurar que la asistencia a las pacientes españolas con cáncer de mama y los cuidados senológicos de prevención del cáncer y promoción de la salud mamaria reúnan los mejores estándares de calidad y cumplan 2 objetivos:

3. Universalidad: Los procesos de calidad en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama deben ser accesibles a todas las mujeres españolas independientemente de la ubicación geográfica de sus domicilios.

4. Uniformidad: Los indicadores de calidad exigidos deben ser iguales para todas las Unidades de Mama del territorio nacional.

- El Comité de Acreditación de las Unidades de Mama de la SESPM estima que efectivamente existe una relación directa entre el Nivel de Expertización de los diferentes especialistas de las Unidades de Mama y la Casuística atendida

anualmente en estas Unidades. Sin embargo la misión del Comité de Acreditación de la SESPM es certificar que el producto final de los procesos de Diagnóstico y Tratamiento en estas unidades alcance los máximos estándares de calidad y excelencia, independientemente del número total de pacientes atendidas anualmente.

- En consecuencia el Comité de Acreditación de la SESPM en su trabajo de evaluación considera prioritarios los siguientes requisitos:

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

Proceso de Acreditación por Parte de la SESPM.

► Comité de Acreditación - Composición.

Está formado por tres miembros de la Sociedad, designados por la Junta Directiva, uno de los cuales actuará de Coordinador. Pueden colaborar miembros de la Junta Directiva. En la actualidad han sido designados los Dres. Eduardo Basilio Bonet, Dr. Edelmiro Iglesias Martínez y Dr. Miguel Prats Esteve.

► Solicitud de Acreditación.

Todos los trámites se realizarán a través de la web del Comité de Acreditación, que existe en la página de la Sociedad, en el espacio restringido a Socios. En dicha Web se encontrarán todos los

requisitos exigidos, esbozados anteriormente, y el cuestionario que hay que rellenar. Independientemente de los documentos que deben ser cumplimentados, y a título orientativo, en la Tabla 1.1 (Véase pág. 10) se señalan los indicadores de calidad a los que se debe tender; si bien no todos serán exigibles en el primer momento, se sugiere a las Unidades los incorporen a sus bases de datos para la reacreditación. En el plazo de un mes el Comité emitirá un informe que puede ser de conformidad por reunir todas las condiciones o indicando el porcentaje de las que faltan, en cuyo caso la Unidad dispondrá de un plazo para presentar la documentación pertinente. Si al final del proceso se considera que reúne un número adecuado de condiciones, aunque no suficiente, se podrá proceder a otorgar una “acreditación en curso” que deberá revisarse al cabo de un año. En caso de denegación la Unidad podrá reiniciar el proceso cuando solvente sus limitaciones, estando a su disposición el asesoramiento necesario por parte de la Sociedad. Si el Comité considera que en principio la Unidad solicitante reúne las condiciones necesarias, se procederá a concertar la visita de la Unidad.

► Visita del comité a la unidad.

La visita será realizada como mínimo por dos miembros del Comité. Siguiendo un protocolo establecido, se asistirá a una sesión clínica, se visitará la Unidad, revisando historias clínicas y se contrastará la documentación aportada. Así mismo se comentarán las obligaciones que contrae la Unidad con la Sociedad.

► Acreditación.

Si el informe final es favorable, se pasará a la Junta Directiva, que extenderá el Diploma correspondiente. La acreditación tendrá una duración de tres años, renovables mediante un proceso de reacreditación. (En la Fig. 1.1 se esquematiza el proceso) (Véase pág. 10).

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

Tabla 1.1. Indicadores de calidad propuestos como objetivo.

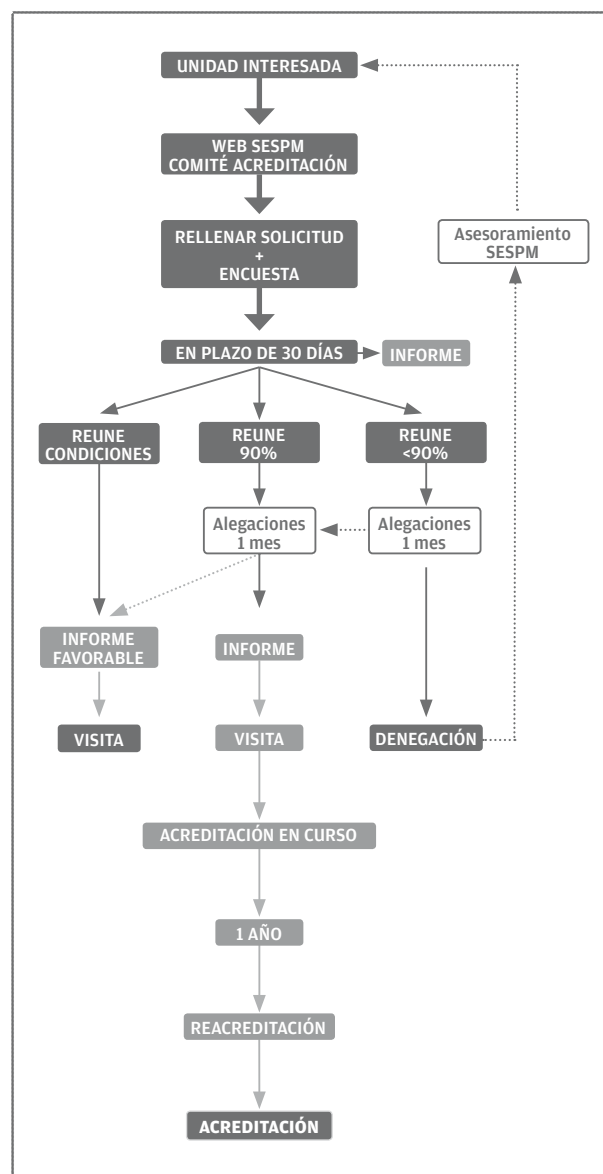


Figura 1.1.

■ Bibliografía

1. Blamey RW. Eusoma: The requirements of a specialist breast unit. *European Journal of Cancer* 2000;36:2288-93.
2. The Hamburg Statement: the partnership driving the European agenda on breast cancer. *European Journal of Cancer* 2004;40(12):1810-1.
3. Cataliotti L, Costa A, Daly PA et al. Florence Statement on Breast Cancer, 1998. Forging the way Ahead for More Research on and Better Care in Breast Cancer. *European Journal of Cancer* 1999;35(1):14-5.
4. Blamey R. W., Cataliotti L. EUSOMA accreditation of Breast Units. *European Journal of Cancer* 2006;42:1331-7.
5. <http://accredited.breastcenters.org>.

► Capítulo 2

Anamnesis. Exploración clínica. Factores de riesgo.

O. Córdoba i Cardona.

Anamnesis.

La estructuración y realización de la anamnesis de una paciente que nos consulta por patología mamaria es la común a toda la praxis médica (Motivo de consulta, Antecedentes familiares, Antecedentes médicos, Antecedentes quirúrgicos, Antecedentes ginecológicos y Enfermedad actual) pero se debe hacer hincapié en algunos aspectos propios del órgano.

► **Antecedentes familiares.**

Es especialmente importante tomar nota del grado de parentesco y de la edad de diagnóstico de las neoplasias familiares. En ocasiones nos puede ser muy útil la realización de un árbol genealógico para detectar o descartar agrupaciones familiares.

► **Antecedentes quirúrgicos.**

Se deberá reseñar bien si se ha realizado algún tipo de biopsia en las mamas, de que tipo (no es lo mismo una cirugía escisional que una corebiopsia), a que edad y con que resultado. En ocasiones se reclamará las laminillas originales y el bloque de parafina para confirmar diagnóstico o completar el estudio por ejemplo realizando inmuno-histoquímica. Si se ha realizado plastias de aumento nos interesará la edad en que se ha realizado el implante, la vía de abordaje el tipo de prótesis implantada, la localización prepectoral, o retropectoral o subfascial y los aumentos o correcciones con inyección de grasa propia. En el caso de las plastias de disminución y pexias nos interesará especialmente si se ha realizado o no un colgajo libre de pezón y el tipo de técnica.

► **Antecedentes ginecológicos.**

Nos interesará especialmente los datos que modifiquen el riesgo de cáncer de mama como son edad de menarquia y menopausia, edad del primer hijo, número de partos, duración de la lactancia, tratamiento con anovulatorios, DIU hormonal y tratamiento hormonal sustitutivo (tipo y duración). En gestantes fecha de la última regla, edad gestacional y fecha probable de parto.

► **Enfermedad actual.**

Se deberá reseñar el momento de aparición de los síntomas y signos, así como su variación durante el tiempo o la presencia de variaciones asociadas con el ciclo menstrual. Es de capital importancia averiguar si se realiza autoexploraciones y con que periodicidad, cuando le exploró por última vez un facultativo y cuando se realizó la última exploración por imagen (cual, cuando y el resultado).

Exploración Física.

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

Palpación: Con la paciente todavía sentada se explorarán ambas mamas con el pulpejo de los dedos comprimiendo la mama hacia la pared torácica primero de forma suave y a continuación de forma más firme. Posteriormente se debe palpar la cola de Spencer y las fosas axilares. La exploración se repetirá igualmente con la paciente en decúbito supino y los brazos en abducción. Se finalizará la exploración con la expresión de los pezones con el objetivo de detectar secreciones. En todos los tumores se reseñarán las características de la Tabla 2.1 (Véase pág. 12).

Factores de Riesgo.

En el cáncer de mama se han descrito multitud de factores de riesgo. Sin embargo los factores de riesgo más importantes, aquellos que pueden variar de forma sustancial su incidencia, son factores difícilmente modificables.

► **Factores de riesgo congénitos.**

La carga genética es el factor de riesgo que más puede hacer elevar la probabilidad de padecer cáncer de mama. En algunos casos el riesgo a de padecer cáncer de mama puede ser cercano al 90%, aunque los porcentajes varían mucho según la población estudiada. Los factores hereditarios conocidos se detallan en capítulo 20, pero sólo explican el 50% de los cánceres de mama con agrupación familiar. (Tabla 2.2) (Véase pág. 13).

► Lateralidad	Izquierda o derecha.
► Localización	Cuadrante Supero-Externo (CSE)
	Cuadrante Supero-Interno (CSI)
	Cuadrante Infero-Interno (CII)
	Cuadrante Infero-Externo (CIE)
	Unión de Cuadrantes, retroareolar puro (UCC)
	Unión de Cuadrantes Externos (UCE)
► Distancia de pezón	En milímetros.
	En milímetros (evitar comparaciones hortofrutícolas).
► Tamaño	Dura-pétrea
	Dura-elástica
	Gomosa
	Blanda
	Aumento de densidad
► Consistencia	Esférica
	Ovoidea
	Aplanada
	Estrellada
	Irregular
	Polilobulada
► Forma	Bien definidos
	Mal definidos
► Bordes	Doloroso
	Molesto
	Indoloro
► Sensibilidad	Piel (reseñar localización que no siempre coincide con el tumor)
	Pezón
► Retracciones	
► Infiltración cutánea	

Tabla 2.1. Características a describir de las masas mamarias.

► Irradiación mamaria.

Comporta un aumento de riesgo de padecer cáncer de mama, cuando ésta es a dosis terapéuticas (radioterapia) pero no cuando es a dosis diagnósticas (mamografía). El ejemplo más importante de irradiación terapéutica es la de la pared torácica tipo **mantle** que se aplicaba en el tratamiento de los Linfomas de Hodgkin. El aumento de riesgo es directamente proporcional a la dosis recibida, tiene un periodo de latencia de 5 años y se mantiene durante 25 años¹.

► Patología de la mama.

• Cáncer de mama.

Las pacientes diagnosticadas de CDI o CDIS y tratadas mediante cirugía conservadora presentan más riesgo de presentar un nuevo cáncer en la mama operada, cercano al 10%. El diagnóstico de cáncer de mama y carcinoma ductal **in situ** también comporta un aumento de riesgo para la mama contralateral aunque no justifica la mastectomía en ausencia de otros factores intercurrentes².

• Carcinoma Lobulillar In Situ (CLIS).

Aumenta el riesgo relativo del orden de 5-8. El aumento de riesgo es mayor cuando el CLIS se diagnostica en la premenopausia³ y es bilateral, aunque es mayor para la mama donde se ha diagnosticado la lesión.

• Hiperplasia Ductal Atípica.

Confiere un Riesgo Relativo de 2 a 4. El incremento de riesgo es mayor si se diagnostica en la postmenopausia y persiste pasados 10 años³.

• Lesiones benignas no proliferativas.

Sólo aumentan el riesgo en pacientes-con antecedentes familiares y de forma muy leve⁴.

• Densidad mamaria.

Aumenta el riesgo de forma independiente y dificulta el diagnóstico precoz por mamografía⁵.

► Factores de riesgo hormonales.

• Tratamiento Hormonal Sustitutivo.

Múltiples estudios han relacionado el (THS) con un aumento de la incidencia de cáncer de mama^{6,7}. Los estudios epidemiológicos han descrito un aumento del riesgo de cáncer de mama en todos los tratamientos hormonales, sean estos con tibolona, estrógenos o estrógenos asociados con gestágenos, siendo esta última variante de terapia hormonal la que se asocia a mayor incremento de riesgo⁸. Los estudios prospectivos realizados demostraron la asociación entre cáncer de mama y tratamiento con estrógenos más gestágenos⁹ pero no lo demostraron en los tratamientos con estrógenos solos¹⁰ o Tibolona¹¹, posiblemente por la finalización precoz de los estudios por el aumento de riesgo cardiovascular.

• Anticonceptivos orales.

Los ACO aumentan el riesgo de cáncer de mama pero de forma moderada en una población que por

edad ya es de bajo riesgo y disminuye después de unos años de haber suspendido el tratamiento^{12,13}. No parece que las diferentes preparaciones y vías de administración puedan afectar de forma diferente, aunque los datos son más limitados.

• Menarquia y menopausia.

La menarquia precoz y la menopausia tardía aumentan el riesgo de cáncer de mama. El aumento de riesgo es leve, por cada año que se retrasa la menopausia aumenta el riesgo un 2.8% y este aumento desaparece con el tiempo.

• Historia reproductiva.

El embarazo a término es un factor protector frente al cáncer de mama¹⁴, disminuyendo el riesgo, especialmente cuando el embarazo sucede a edades jóvenes y aumentando el efecto protector con el número de embarazos. En las mujeres portadoras de mutación **BRCA** la gestación no parece tener un efecto protector tan marcado, lo que ha llevado a resultados divergentes en diferentes estudios^{15,16,17}. Los abortos, sean estos naturales o inducidos no interfieren en el riesgo de cáncer de mama ni en la población general¹⁸ ni en las portadoras de mutación **BRCA**¹⁹.

• Lactancia materna.

La lactancia materna disminuye en casi todos los estudios el riesgo de cáncer de mama, sumándose al efecto protector del embarazo. Cada año de duración de la lactancia disminuye un 4,7% el riesgo a padecer cáncer de mama, que se suma a la disminución del 7% que confiere cada embarazo²⁰.

• Sobrepeso.

La obesidad aumenta el riesgo de cáncer de mama postmenopáusico, por aumento de la acción de la aromatasa periférica sobre los andrógenos aumentando los estrógenos circulantes, especialmente el estradiol no ligado a proteínas.

• Actividad física.

Disminuye el riesgo de cáncer de mama de forma independiente al IMC²¹ especialmente en mujeres postmenopáusicas²². Esta disminución sería especialmente notable en pacientes con antecedentes familiares²³ y portadoras de mutación **BRCA1** y **BRCA2**²⁴.

• Dieta y alcohol.

La dieta puede explicar en parte las diferencias en

incidencia de cáncer de mama entre los diferentes países; posiblemente tanto la cantidad como la calidad del tipo de lípidos tienen un papel crítico en la carcinogénesis²⁵. El alcohol aumenta levemente (RR de 1.32 con ingestas de 35-44g/día) y de forma progresiva el riesgo de cáncer de mama²⁶.

• Edad.

Una edad por encima de 50 años eleva el riesgo de padecer cáncer de mama en 6,5 respecto a la edad por debajo de los 50. Este aumento en el riesgo es progresivo: a mayor edad, mayor riesgo. Sin embargo el pico de incidencia de cáncer de mama se sitúa alrededor de los 60 años ya que posteriormente aparecen otras causas de muerte, que hacen que disminuya el número total y el porcentaje de nuevos casos de cáncer de mama.

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

Tabla 2.2. Principales síndromes hereditarios relacionados con el cáncer de mama

■ Bibliografía.

1. Travis LB, Hill DA, Dores GM, et al. Breast Cancer Following Radiotherapy and Chemotherapy Among Young Women With Hodgkin Disease. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2003;290(4):465-475.
2. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20(8):1319-1329.
3. Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM, et al. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia: results from the Nurses' Health Study. *Cancer* 2007;109(2):180-187.
4. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(3):229-237.

5. Olsen AH, Bihrmann K, Jensen MB, et al. Breast density and outcome of mammography screening: a cohort study. *Br J Cancer* 2009;100(7):1205-1208.
6. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000;283(4):485-491.
7. Chen WY, Manson J E, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006;166(9):1027-1032.
8. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362(9382):419-427.
9. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-333.
10. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(14):1701-1712.
11. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359(7):697-708.
12. Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(4 Suppl):S5-22.
13. Rosenberg L, Zhang Y, Coogan PF, et al. A Case-Control Study of Oral Contraceptive Use and Incident Breast Cancer. *American Journal of Epidemiology* 2009; 169(4):473-479.
14. Reeves GK, Pirie K, Green J, et al. Reproductive factors and specific histological types of breast cancer: prospective study and meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100(3):538-544.
15. Lee E, Ma H, McKean-Cowdin R, et al. Effect of reproductive factors and oral contraceptives on breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers: results from a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(11):3170-3178.
16. Milne RL, Osorio A, Ramon YC, et al. Parity and the risk of breast and ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2009.
17. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2005; 117(6):988-991.
18. Michels KB, Xue F, Colditz GA, et al. Induced and spontaneous abortion and incidence of breast cancer among young women: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2007; 167(8):814-820.
19. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(8):535-544.
20. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360(9328):187-195.
21. Schmidt ME, Chang-Claude J, Slanger T, et al. Physical Activity and Postmenopausal Breast Cancer. *Methods Inf Med* 2009; 48(5).
22. Schmidt ME, Steindorf K, Mutschelknauss E et al. Physical activity and postmenopausal breast cancer: effect modification by breast cancer subtypes and effective periods in life. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(12):3402-3410.
23. Peters TM, Schatzkin A, Gierach GL, et al. Physical activity and postmenopausal breast cancer risk in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(1):289-296.
24. Pijpe A, Manders P, Brohet RM, et al. Physical activity and the risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2009.
25. Escrich E, Solanas M, Moral R, et al. Are the olive oil and other dietary lipids related to cancer? Experimental evidence. *Clin Transl Oncol* 2006; 8(12):868-883.
26. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer-collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58, 515 women with breast cancer and 95, 067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002; 87(11):1234-1245.

► Capítulo 3

Diagnóstico por la imagen.

M. Álvarez Benito, M^a T. Maristany Daunert,
M. Sentís Crivillé, B. Ejarque Sanahuja.

Introducción.

En los últimos años se han producido grandes avances relacionados con el diagnóstico por la imagen de la patología mamaria. Pero sin duda, el avance más importante ha sido la incorporación del radiólogo dedicado a la patología mamaria en equipos multidisciplinares.

Mamografía.

La mamografía continúa siendo el método de imagen más importante en el estudio de la patología mamaria y es el único actualmente aceptado para el cribado del cáncer de mama, y el primero a utilizar en pacientes mayores de 35 años con clínica sospechosa de cáncer de mama. Su sensibilidad para el diagnóstico del cáncer de mama es del 74-95%, siendo inferior en pacientes con mamas densas, y su especificidad, dada la superposición entre hallazgos de patología benigna y patología maligna es del 80-90%.

El estudio mamográfico habitual consta de dos proyecciones mamográficas por cada mama: craneocaudal (CC) y oblicua (OBL). No obstante existen otras proyecciones mamográficas complementarias que pueden realizarse para mejorar la visualización o interpretación de determinadas anomalías detectadas en las proyecciones habituales o exploración física, como compresiones localizadas, magnificadas, rodadas, lateral estricta etc.

La mamografía digital directa a campo completo ha mejorado de forma considerable la calidad de imagen, sobretudo en pacientes con mamas densas, facilitando la detección de lesiones sutiles, como las microcalcificaciones, y permitiendo la aplicación de otras tecnologías como los sistemas de diagnóstico asistidos por ordenador (CAD) o la tomosíntesis.

Las principales indicaciones de la mamografía son las siguientes:

• Cribado de cáncer de mama.

En pacientes asintomáticas, con el fin de diagnosticar un cáncer de mama en estadios precoces. En nuestro país, al igual que en la mayoría de países europeos, se han desarrollado programas de cribado poblacionales, para facilitar que la mayoría de mujeres incluidas en la población diana se realicen la mamografía con independencia de su situación socioeconómica o lugar de residencia. El cribado del cáncer de mama ha planteado muchas polémicas y controversias en la literatura, la mayoría de ellas relacionadas con la edad de comienzo, sus posibles efectos adversos y la su propia eficacia¹. En Europa la edad de entrada en los mismos se encuentra a los 45-50 años, siguiendo las recomendaciones de Europa contra el cáncer. Como cualquier técnica, la mamografía no está exenta de riesgos, y pueden existir falsos positivos y negativos, sobrediagnósticos etc. No obstante, cuando la mamografía y estos programas se realizan en las mejores condiciones y siguiendo las normas de calidad, los beneficios superan con creces a los posibles riesgos, y se ha demostrado que estos programas se acompañan de un aumento en la detección de tumores en estadios iniciales, una disminución de la mortalidad por cáncer de mama y una mejora en la calidad de vida de las pacientes diagnosticadas, al permitir tratamientos menos agresivos².

- **Estudio de pacientes con síntomas** mayores de 35 años, o mayores de 30 años si tienen antecedentes familiares. La mamografía es el primer método de imagen a utilizar en pacientes que presentan síntomas mamarios, y que son mayores de 35 años. En muchos de estos casos será necesario completar el estudio con ecografía mamaria. Por otra parte, si bien en pacientes menores y con síntomas mamarios, la ecografía será la prueba por la que comenzar el estudio de imagen, debe completarse con mamografía ante la existencia de signos sospechosos en la ecografía o en la exploración física, o cuando la ecografía no demuestre anormalidad³.

En cuanto a la interpretación de la mamografía, el sistema BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System) es el más extendido.

▸ MASAS	BORDE		CIRCUNSCRITO
			OSCURECIDO
			MICROLOBULADO
			INDISTINTO
	FORMA		ESPICULADO
			REDONDEADA
			OVALADA
			LOBULADA
		IRREGULAR	
▸ CALCIFICACIONES	FORMA	TÍPICAMENTE BENIGNAS	GROSERAS
			DISTROFICAS
			REDONDEADAS
			LECHADA DE CAL
			PUNTIFORMES
		GRADO INTERMEDIO	AMORFAS
			HETEROGÉNEAS
			GROSERAS
	ALTA SOSPECHA	PLEOMORFICAS FINAS	
		LINEALES FINAS	
		FINAS RAMIFICADAS	
	DISTRIBUCION		DIFUSA
AGRUPADA			
REGIONAL			
LINEAL			
SEGMENTARIA			
▸ DISTORSIÓN			
▸ CASOS ESPECIALES		ASIMETRIA FOCAL	
		TEJIDO MAMARIO ASIMÉTRICO	
▸ HALLAZGOS ASOCIADOS		RETRACCIÓN CUTÁNEA	
		RETRACCIÓN DEL PEZÓN	
		ENGROSAMIENTO CUTÁNEO	
		ENGROSAMIENTO TRABECULAR	
		LESIÓN CUTÁNEA	
		ADENOPATÍAS	
		DISTORSIÓN ARQUITECTURAL	
		MICROCALCIFICACIONES	

Tabla 3.1. Clasificación de los hallazgos mamográficos según el BI-RADS.

Este sistema fue elaborado por el Colegio Americano de Radiología (ACR), con el fin de unificar la interpretación y el lenguaje utilizado en el informe de la mamografía, así como facilitar la comunicación entre clínicos y radiólogos.

CATEGORÍAS	DEFINICIÓN	MANEJO RECOMENDADO	LESIONES	% DE MALIGNIDAD
0	INCOMPLETA	Necesita completar diagnóstico	• Necesita pruebas complementarias para establecer sus características.	?
1	NORMAL	Nada que señalar	• No lesiones	0
2	BENIGNA	Ignorar	• Calcificaciones benignas*. • Nódulos con contenido graso**. • Nódulos calcificados.	0
3	PROBABLEMENTE BENIGNA	Seguimiento Periódico	• Densidad asimétrica focal no palpable, con grasa interpuesta. • Nódulo sólido, circunscrito, redondo, ovalado o discretamente lobulado. • Acúmulo de microcalcificaciones redondeadas (4-5).	<2
4	SOSPECHOSA A B C	Biopsia	• Nódulos de forma redondeada, ovalada o lobulada y contorno mal definido, microlobulado u oscurecido. • Microcalcificaciones de morfología amorfa, pleomórfica o heterogénea, de cualquier distribución.	30-70
5	ALTAMENTE SOSPECHOSA	Biopsia	• Nódulo espiculado de cualquier forma. • Nódulo de morfología irregular y cualquier contorno. • Microcalcificaciones lineales o ramificadas, de distribución lineal.	>95
6	MALIGNIDAD CONFIRMADA	Planificación terapéutica Control de tratamiento	• Carcinoma confirmado histológicamente, que se está realizando más pruebas para estadificación locorregional. • Control de neoadyuvancia.	100

*Calcificaciones benignas: Ductales, de liponecrosis o con centro lucente, vasculares, dérmicas, de sutura, distróficas, redondeadas.

**Nódulos con contenido graso: Galactoceles, quistes oleosos, lipomas, hamartomas.

Tabla 3.2. Categorías BI-RADS y recomendaciones.

Incluye recomendaciones sobre organización y contenido del informe, así como léxico específico para describir la densidad mamaria y los hallazgos mamográficos. Según este sistema las lesiones mamarias se clasifican en tres grupos principales: nódulos o masas, microcalcificaciones y densidades asimétricas /distorsiones arquitecturales. A su vez estas lesiones pueden aparecer de forma aislada o combinada, y en ocasiones presentan otros hallazgos asociados como retracción o engrosamiento cutáneo, retracción del pezón o adenopatías. (Tabla 3.1) (Véase pág. 15).

Sin duda el aspecto más interesante de este sistema es la inclusión de varias categorías para clasificar los hallazgos mamográficos, cada una de ellas asociada a una probabilidad determinada para malignidad, y a una recomendación específica de manejo (Tabla 3.2)⁴.

Ecografía.

Después de la mamografía, la ecografía es el método de imagen más utilizado en el estudio de la patología mamaria. En los últimos años, la mejora en la calidad técnica de los equipos ha permitido que se consolide como método complementario a la mamografía, adquiriendo un papel muy importante como guía de los procedimientos intervencionistas y en la estadificación ganglionar regional del cáncer de mama.

Para la realización de la ecografía mamaria se utilizan sondas lineales de alta frecuencia, y se exploran todos los cuadrantes con cortes longitudinales y transversales, insistiendo en la zona de anomalía palpable o detectada en otros métodos de imagen como la mamografía o resonancia mamaria. Los avances tecnológicos en esta modalidad, como

la sonoelastografía o utilización de ecopotenciadores pueden mejorar la caracterización de lesiones. Entre las indicaciones más importantes de la ecografía mamaria se encuentran:

- **Complemento de la mamografía.**

Mejorando la detección y caracterización de lesiones mamográficas. En pacientes con mamas densas, la utilización conjunta de mamografía y ecografía mamaria mejora la sensibilidad en la detección de lesiones malignas. Hasta hace relativamente poco tiempo la principal indicación de la ecografía ante la existencia de un nódulo mamario era diferenciar entre quiste simple o nódulo sólido. Sin embargo, actualmente los avances en la calidad técnica e interpretación permiten mejorar la caracterización de los nódulos sólidos, orientando su manejo⁵.

- **Estudio inicial en pacientes jóvenes.**

En pacientes con anormalidad palpable menores de 35 años, o en menores de 30 años con antecedentes familiares, la ecografía mamaria será la primera prueba a realizar. No obstante si los hallazgos detectados en la misma son sospechosos, o no confirma la anormalidad palpable, el estudio debe completarse con mamografía.

- **Guía de procedimientos intervencionistas.**

Dada la disponibilidad, comodidad para paciente y radiólogo, ausencia de radiación ionizante, y posibilidad de trabajar en tiempo real, la ecografía mamaria se ha extendido como guía de procedimientos intervencionistas mamarios guiados por la imagen. Actualmente, y como se comentará en otro capítulo de esta guía, es ampliamente utilizada para biopsias mamarias percutáneas, colocación prequirúrgica de arpones, colocación de marcadores preneoadyuvancia, inyección de radiotrazador para la técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC), ROLL, SNOLL, drenaje de colecciones y estudio de piezas quirúrgicas⁶.

- **Estadificación locorregional en el cáncer de mama.**

La ecografía ha cobrado un importante papel en la valoración de los ganglios linfáticos regionales (axilares, supra e infraclaviculares y cadena mamaria interna), ya que no sólo permite su identificación, sino que la valoración de sus ca-

racterísticas ecográficas nos permite predecir la probabilidad de que se encuentren afectos.

De este modo, los ganglios metastáticos suelen presentar un engrosamiento de la cortical, bien de forma difusa, nodular o multinodular, llegando en estadios finales a perder el hilio graso central. Por otra parte el estudio cito-histológico percutáneo de los ganglios sospechosos permite confirmar su afectación pretratamiento.

En sistema BI-RADS en su última edición, ha incluido un apartado para estandarizar y unificar el informe de la ecografía mamaria, de forma similar al propuesto para la mamografía.

Resonancia.

La capacidad que tiene la resonancia para detectar focos tumorales adicionales, no detectados por otros métodos convencionales como la mamografía o ecografía mamaria, la convierten en el método más sensible para el diagnóstico del cáncer de mama, con una sensibilidad para el carcinoma ductal infiltrante prácticamente del 100%, si bien en el carcinoma ductal *in situ* y en el carcinoma lobulillar infiltrante puede ser menor. Su especificidad, no es muy elevada, oscilando en las series publicadas del 37 al 97 %, ya que existe una superposición entre los hallazgos de lesiones benignas y malignas. No obstante, se ha demostrado que cuando se utiliza de forma combinada con otros métodos de imagen, y por radiólogos con experiencia su especificidad es superior.

Existen distintos protocolos de estudio. La mayoría se caracterizan por la adquisición volumétrica de imágenes antes y tras la administración de contraste intravenoso paramagnético (gadolinio). Posteriormente se realizan distintos procesados de la imagen, como sustracción de imágenes sin y con contraste, reconstrucciones multiplanares, curvas de captación de contraste etc.

Entre las principales indicaciones de la resonancia se encuentran las siguientes:

- **Estadificación locorregional en pacientes con cáncer de mama.**

La resonancia mamaria se ha demostrado superior a otros métodos en la valoración del tamaño

tumoral, valoración de multifocalidad y multicentricidad, existencia de componente intraductal extenso, afectación de estructuras vecinas como complejo pezón-areola o pared torácica, y afectación de la mama contralateral⁷.

- **Estudio de pacientes con alto riesgo para cáncer de mama.**

Se incluyen dentro de este grupo pacientes con riesgo genético para padecer cáncer de mama, o pacientes que han recibido radioterapia torácica en la juventud (enfermedad de Hodgkin).

- **Búsqueda de tumor oculto.**

En pacientes con metástasis axilares positivas para cáncer de mama, y en las cuales los métodos convencionales no demuestran el tumor primario, la resonancia mamaria permite identificar el foco o tumor mamario en un 75-86% de los casos, orientando por tanto el tratamiento de la paciente.

- **Monitorización de tratamiento sistémico neoadyuvante.**

La resonancia ha demostrado que es el método más preciso para monitorizar la respuesta al tratamiento sistémico neoadyuvante y predecir la respuesta patológica completa.

- **Sospecha de rotura de prótesis mamaria.**

- **Pacientes intervenidas de cáncer de mama mediante cirugía conservadora.**

En estas pacientes la resonancia es superior a los métodos convencionales para diferenciar cambios postquirúrgicos o fibrosis de una posible recidiva tumoral.

- **Otros:** secreción mamaria etc.

En cuanto a la interpretación de los estudios, la última edición del sistema BI-RADS incluye un apartado para resonancia de mama. Este sistema nos permite una valoración de aspectos morfológicos (forma, contorno, distribución, contraste interno) y de aspectos funcionales o cinéticos (velocidad de captación del contraste, concentración del contraste en la lesión a lo largo del tiempo, velocidad de lavado del contraste etc.). Las lesiones malignas se suelen caracterizar por presentar una forma irregular, contorno espiculado o mal delimitado, y por

una captación rápida e intensa del contraste, con un lavado rápido.

Dado que existe una superposición entre hallazgos benignos y malignos, cualquier hallazgo nuevo detectado por RM y que pueda tener impacto en el manejo de la paciente, debe confirmarse histológicamente. En ocasiones la reevaluación de los métodos convencionales como la mamografía o ecografía mamaria (second-lock) permiten identificar estos nuevos focos y realizar de forma más fácil la biopsia mamaria. Los focos adicionales visualizados de forma exclusiva por resonancia deben biopsiarse mediante esta técnica⁸.

Algoritmos de Actuación.

Los mejores resultados, en el estudio por la imagen de la patología mamaria, se consiguen cuando los distintos métodos de imagen, incluidos los métodos de biopsia percutánea se utilizan de forma secuencial e integrada. Habitualmente se dispone de distintos algoritmos que proponen la utilización combinada de los métodos de imagen en función de la edad de la paciente, existencia o no de clínica, existencia o no de antecedentes familiares o personales y hallazgos detectados en los métodos realizados. Estos algoritmos persiguen descartar la existencia de patología o la confirmación histológica de un posible tumor. Ante la confirmación histológica de un tumor mamario, deben realizarse determinadas pruebas diagnósticas, fundamentalmente resonancia mamaria y valoración ecográfica ganglionar regional, con el fin de conseguir una estadificación locorregional precisa (Fig. 3.1 y 3.2)⁹ (Véase pág. 19).

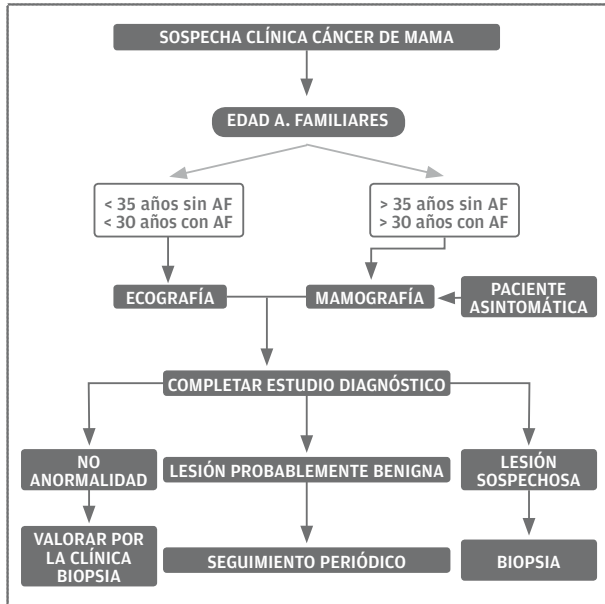


Figura 3.1.

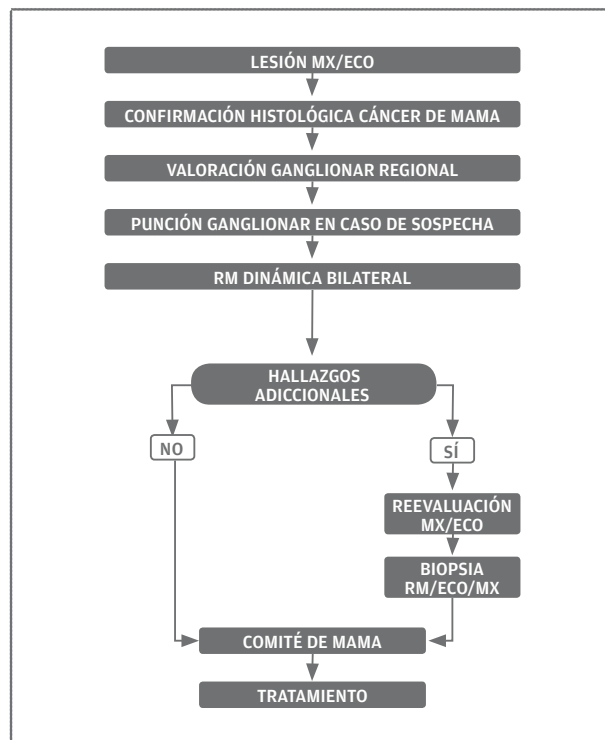


Figura 3.2.

Bibliografía.

1. Smith RA, Duffy SW, MPhil RG, et al. The randomized trials of breast cancer screening: What have we learned?. *Radiol Clin N Am* 2004;42:793-806.
2. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Office for official publications of the European Communities 2006.
3. Silverstein MJ, Lagios M, Recht A, et al. Image-detected breast cancer: state of the art diagnosis and treatment". *J Am Coll Surg* 2005;201:586-97.
4. American College of Radiology: Illustrated Breast Imaging Reporting And Data System (BI-RADS). Reston, VA: American College of Radiology 2003.
5. Lee C. H. Problem solving imaging of the breast. *Radiol Clin N Am* 2004;42:919-34.
6. Comstock CR. US-guided Interventional Procedures. *Breast Imaging: RSNA Categorical Course in Diagnostic Radiology* 2005.
7. Fischer U, Zachariae O, Baum F, et al. The influence of preoperative MR of the breast on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2004;14 (10):1725-31.
8. Camps J, Sentís M, Ricart V, et al. Utilidad de la resonancia magnética en la evaluación local del cáncer de mama. Impacto en el cambio de actitud terapéutica en una serie prospectiva de 338 pacientes. *Revista de Senología y patología mamaria* 207;20:53-66.
9. Servicio Andaluz de Salud. Recomendaciones en el manejo diagnóstico de las lesiones mamarias. Sevilla: Tecnographic SL 2003.
10. Bibliografía- webs:
 - ACR Practice Guideline for the Performance of Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Breast (online)
 - [http://www.acrc.org/SecondaryMainMenuCategories/quality safety/guidelines/breast/mri breast.aspx](http://www.acrc.org/SecondaryMainMenuCategories/quality%20safety/guidelines/breast/mri%20breast.aspx), Amended 2006
 - ACR Practice Guideline for the Performance of Screening Mammography(online) [http://www.acrc.org/SecondaryMainMenuCategories/quality safety/guidelines/breast/screening mammography.aspx](http://www.acrc.org/SecondaryMainMenuCategories/quality%20safety/guidelines/breast/screening%20mammography.aspx), Amended 2006
 - ACR Practice Guideline for the Performance of a Breast Ultrasound Examination(online) [http://www.acrc.org/SecondaryMainMenuCategories/quality safety/guidelines/breast/us breast.aspx](http://www.acrc.org/SecondaryMainMenuCategories/quality%20safety/guidelines/breast/us%20breast.aspx), Revised 2007
 - ACS Breast Cancer Facts and Figures 2007-2009(online) <http://www.cancer.org/downloads/STT/BCFF-Final.pdf>
 - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer Screening and Diagnosis Guidelines V.1.2007(online) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast-screening.pdf
 - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer Risk Reduction v.1.2007 [http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast risk.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast_risk.pdf)

► Capítulo 4

Métodos de punción diagnóstica.

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

Los objetivos de las técnicas de punción percutánea, son la reducción de la indicación de biopsia quirúrgica a lesiones de alto riesgo o no aclaradas mediante punción, y la posibilidad de planificar el tratamiento en carcinomas.

Técnicas de Punción.

► Punción aspiración con aguja fina (PAAF).

Es una técnica diagnóstica ampliamente utilizada, que permite la obtención de una muestra de células para análisis citológico^{1,2}.

Técnica y resultados: Generalmente se efectúa por aspiración con agujas de 21-23G, al aplicar vacío mediante una jeringa. Tras comprobar que la punta de la aguja está en la lesión, se realizan maniobras de entrada y salida manteniendo la aspiración, con el fin de conseguir una muestra representativa. Una vez retirada la aguja, el material es procesado según las recomendaciones del laboratorio. Para la obtención de buenos resultados es imprescindible contar con un citopatólogo experto. La sensibilidad es muy variable (70%-90%), ya que los falsos negativos no son infrecuentes. Ante resultados de atipia, sospechosos o positivos para malignidad, siempre es necesaria la confirmación histológica previa a la toma de decisiones, ya que la técnica no carece de falsos positivos (1%-2%).

Indicaciones: Está indicada en la evacuación de quistes palpables, diferenciación entre lesión sólida y quística, estudio citológico de áreas palpables y adenopatías axilares.

► Punción biopsia con aguja gruesa (BAG).

La BAG se ha ido imponiendo como la técnica de elección para el diagnóstico histológico de lesiones mamarias palpables y no palpables²⁻⁸.

Técnica y resultados: Se utilizan dispositivos automáticos o semiautomáticos, con agujas de corte de tipo trucut de 14G o de mayor grosor, con las que se extraen entre 3 y 5 cilindros de tejido, bajo anestesia local. La seguridad diagnóstica es muy

alta (superior al 95%) en lesiones de baja complejidad histológica (generalmente nódulos). Permite diferenciar el carcinoma intraductal del infiltrante en la mayor parte de casos, por lo que se facilita la toma de decisiones quirúrgicas. Tiene limitaciones en lesiones complejas (microcalcificaciones, distorsiones de la arquitectura y lesiones papilares), fundamentalmente en relación con error en la toma de muestras (falsos negativos) o por infravaloración histológica en resultados de hiperplasia atípica o carcinoma intraductal. Como la PAAF, es una técnica que prácticamente carece de complicaciones.

Indicaciones: Está indicada en todas las lesiones palpables y no palpables de sospecha intermedia o alta (categorías 4 y 5 de BI-RADS) y en casos seleccionados de lesiones probablemente benignas (categoría 3 de BI-RADS) como alternativa al seguimiento radiológico. Se ha demostrado un rendimiento diagnóstico alto en adenopatías axilares y supraclaviculares.

► Biopsia asistida por vacío (BAV).

Su desarrollo es más reciente, como técnica alternativa a la BAG en lesiones histológicamente complejas^{2,9,10}.

Técnica y resultados: Su mecanismo de acción se basa en la combinación de aspiración y corte, para obtener muestras de forma continua y contigua, en mayor cantidad y calidad que la BAG. Existen dos tipos de dispositivos en función de que el sistema de vacío sea interno (contenido en el soporte de la aguja) o externo (en un módulo independiente), con calibres de aguja entre 7G y 14G. La obtención de un mayor volumen de muestra, reduce de forma significativa la tasa de falsos negativos e infravaloración en comparación con la BAG (aunque no las elimina) y posibilita la extirpación completa de la lesión radiológica, aumentando la seguridad diagnóstica en lesiones complejas. Puede ser necesaria la inserción de marcadores para localización del lecho de la lesión, en caso de que se precise extirpación quirúrgica posterior. Las complicaciones son similares a la BAG, aunque con mayor probabilidad de hematomas y sangrado activo, controlables con compresión local.

Indicaciones:

- **Diagnósticas:** Es la técnica de elección en lesiones complejas, fundamentalmente microcalcificaciones, distorsiones de la arquitectura y lesiones quísticas complejas. En biopsia de microcalcificaciones, debe confirmarse la presencia de las mismas en radiografía de las muestras.
- **Terapéuticas:** Extirpación de nódulos benignos/probablemente benignos hasta 3 cm.

Guías de Punción.

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

• Guía Ecográfica.

Es de elección en lesiones visibles con ultrasonidos, por la posibilidad de control en tiempo real, menor coste y mayor comodidad para la paciente. Se utiliza habitualmente como guía de punción de nódulos en PAAF y BAG. También se puede guiar BAV cuando tenga indicación.

• Guía Estereotáxica.

Es la técnica de elección en lesiones únicamente visibles en mamografía (fundamentalmente BAV de microcalcificaciones). Se recomienda la utilización de equipos digitales en mesa prona o verticales, por la mayor rapidez del procedimiento y mejor resolución de la imagen.

• Guía por Resonancia Magnética.

Indicada en lesiones identificables en RM y que no sea posible localizar en estudio mamográfico y ecográfico dirigido. En este tipo de lesiones, se recomienda la utilización de BAV por su mayor seguridad diagnóstica.

Preparación de la Paciente, Material y Cuidados Pospunción.

• Preparación de la paciente.

No se precisa preparación especial para ninguna de las técnicas. Aunque existe discusión, es recomendable ajustar el tratamiento en pacientes descoaguladas previamente a la realización de BAG y BAV. El protocolo de consentimiento informado, debe seguir las directivas de cada centro.

• Material.

Aparte de los dispositivos de punción y agujas específicos para cada técnica, el material necesario es:

- **Material para campo estéril:** Los procedimientos se realizan en condiciones de esterilidad (fundamentalmente la BAG y la BAV), para lo que es recomendable disponer de gasas y paños estériles (con y sin fenestración), antiséptico, funda estéril para el ecógrafo (en guía ecográfica) y guantes.

- **Anestesia local (con o sin vasoconstrictor):** No es necesaria en PAAF y se utiliza en todos los casos en BAG y BAV. La administración se realiza con jeringa de 5-10 cc, aguja de 21-23G y en BAV puede ser necesaria la utilización de agujas espinales de mayor longitud. En BAG y fundamentalmente en BAV, puede ser necesaria la realización de una pequeña incisión en piel con hoja de bisturí del nº11.

- **Material para cura pospunción:** En PAAF únicamente es necesario un apósito estéril para cubrir el punto de punción. En BAG y BAV, se necesitan habitualmente puntos adhesivos de aproximación y bolsas de gel frío.

- **Material para recogida de muestras:** Portaobjetos en PAAF y contenedores con suero fisiológico y formol en BAG y BAV. Si se realiza radiografía de las muestras, es necesario disponer del material radiotransparente adecuado para depositar los cilindros.

• Cuidados pospunción.

Una vez retirada la aguja, es necesario realizar compresión del punto de punción y trayecto de la aguja para evitar la aparición de hematomas, con duración e intensidad en relación a la técnica efectuada. En BAG y fundamentalmente BAV, se colocará un apósito compresivo y una bolsa de gel frío bajo el sujetador. Se informará a la paciente de posibles complicaciones y recomendaciones de actuación si se producen, así como del procedimiento del centro para la comunicación de los resultados de la punción. En caso de dolor, se desaconsejan los analgésicos que contengan ácido acetil-salicílico. Si se han utilizado puntos adhesivos, la paciente los puede retirar en 72 horas.

■ Bibliografía.

1. Lopez JA, Saralegui I, G de Iturraspe C et al. Punción Aspirativa con Aguja Fina (PAAF) de lesiones no palpables: aspectos técnicos, indicaciones y valor diagnóstico (revisión de 1.000 casos). Rev Senología y Patol Mama. 1997;10(3):161-73.
2. Apesteguía Ciriza L, Iríbar de Marcos M, López Ruíz JA et al. Procedimientos Intervencionistas de la Mama. 1ª ed. Madrid: SEDIM; 2009.
3. Liberman L. Percutaneous image-guided core breast biopsy. Radiol Clin N Am 2002;40:483-500.
4. Meyer JE, Smith DN, Lester SC et al. Large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions. JAMA 1999;281:1638-41.
5. Liberman L. Percutaneous Imaging-Guided Core Breast Biopsy: State of the Art at the Millennium. AJR. 2000;174 1191-9.
6. Vega Bolivar A, Alonso Bartolome P, Ortega Garcia et al. Ultrasound-Guided Core Needle Biopsy of Non-Palpable Breast Lesions: a Prospective Analysis in 204 Cases. Acta Radiol. 2005;46:690-5.
7. Youk JH, Kim EK, Kim MJ, et al. Sonographically guided 14-gauge core needle biopsy of breast masses: a review of 2,420 cases with long-term follow-up. AJR 2008;190:202-7.
8. Schueller G, Jaromi S, Ponhold L, et al. US-guided 14-gauge core-needle breast biopsy: Results of a validation study in 1352 cases. Radiology 2008;248(2):406-13.
9. Kettritz U, Rotter K, Schreer I et al. Stereotactic Vacuum-Assisted Breast Biopsy in 2874 Patients. A Multicenter Study. Cancer 2004;100:245-51.
10. Jackman RJ, Marzoni FA Jr, Rosenberg J. False-negative diagnoses at stereotactic vacuum-assisted needle breast biopsy: long-term follow-up of 1280 lesions and review of the literature. AJR 2009;192:341-51.

► Capítulo 5

Estudio citológico de la mama y ganglios regionales.

M. A. Domínguez Casares, G. Fabra Pañella, C. Fernández-Cid Villasén, M. Serrano García, F. Tresserra Casas.

La citología es una herramienta poco agresiva y clave en el diagnóstico de tumores malignos de mama.

La extensión para estudio citológico se obtiene por punción-aspiración, generalmente guiada por imagen o por secreciones.

La observación de las extensiones citológicas debe encaminarse al estudio de la sustancia de fondo, de los elementos celulares que componen las distintas estructuras de la mama y de otros elementos que pueden estar presentes. En función de sus características se emitirá un diagnóstico compatible con benignidad, hiperplasia, sospechoso o malignidad¹⁻¹⁰.

Diagnóstico de Benignidad.

Dentro de la patología benigna, los procesos más frecuentes y con traducción citológica evidente son:

► Mastopatía fibroquística.

La sustancia de fondo es de tipo albuminoso, limpia y homogénea. Se observan células espumosas que proceden de formaciones quísticas, núcleos sueltos correspondientes a células mioepiteliales y conjuntivas, y células ductales que suelen disponerse en placas grandes y pueden corresponder a focos de hiperplasia. También se observan células apocrinas.

► Papiloma.

Es un tumor benigno que suele manifestarse por un derrame que fluye por un solo poro del pezón. Muestra una sustancia de fondo hemorrágica o serohemática con células ductales en disposición pseudopapilar, macrófagos espumosos con hemosiderina. Los núcleos son normo cromáticos, en ocasiones con nucleolos. La membrana nuclear es evidente y el citoplasma está bien conservado.

► Fibroadenoma.

Es un tumor benigno mixto (tejido ductal y conjuntivo) en el que se observa una sustancia de fondo serosa o serofibrinosa. Hay células ductales que

aparecen agrupadas en placas grandes y bien ordenadas, con núcleos ovoides de cromatina variable. El citoplasma es escaso e irregular y de bordes difusos. También se observan núcleos desnudos bipolares hipercromáticos.

Diagnóstico de Hiperplasia Epitelial.

Se denomina hiperplasia al incremento del número de células debido al aumento de la actividad proliferativa. En el estudio citológico viene representado por un aumento de la celularidad. Las células se disponen en placas o grupos densos, bien cohesionados, con superposición, e identificándose una doble población celular: células epiteliales y mioepiteliales. La atipia nuclear es moderada, apreciándose células con núcleos aumentados de tamaño, con cromatinas irregulares y presencia de micronucleolos (Fig. 5.1). La hiperplasia puede asociarse a otras patologías mamarias como son el fibroadenoma. Para el diagnóstico citológico de una hiperplasia han de considerarse datos clínicos como la edad de la paciente y sus antecedentes tanto personales como familiares y los signos radiológicos. La conducta a recomendar es practicar una exéresis para completar su estudio.

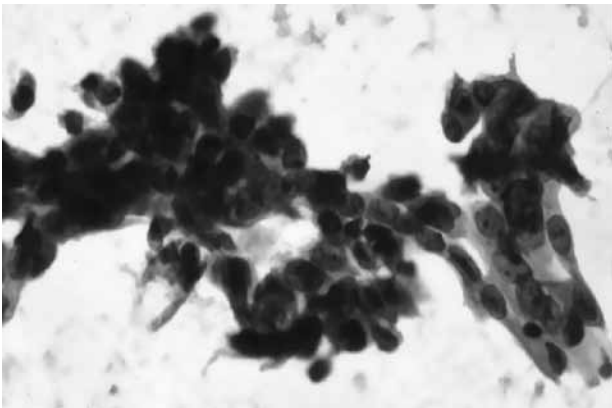


Figura 5.1. Placa densa con superposición, discreta alteración nucleocitoplasmática y presencia de micronucleolos.

Diagnóstico de Sospecha.

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

En las extensiones se aprecian grupos irregulares y células atípicas, presencia de nucleolos y ausencia

de núcleos desnudos bipolares. Ante un diagnóstico de sospecha de malignidad debe recomendarse una biopsia, que en la mayoría de ocasiones mostrará un proceso maligno.

Diagnóstico de Malignidad.

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

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

En las extensiones se observan criterios de malignidad como un fondo sucio debido a la necrosis celular, células ductales malignas que se disponen en grupos densos, mal ordenados y células aisladas. Estas células muestran núcleos grandes, de contornos irregulares, con pleomorfismo y anisocariosis. La cromatina es densa, mal distribuida dando lugar a un refuerzo de la membrana nuclear. También se observan nucleolos prominentes, y en ocasiones Fig.s de mitosis atípicas. El citoplasma es, en la mayoría de ocasiones, escaso e irregular. (Fig. 5.2) (Véase pág. 24).

El **carcinoma de Paget** habitualmente se diagnostica por impronta del pezón observándose un fondo sucio e inflamatorio unas células características, de gran tamaño con amplio citoplasma vacuolado que rechaza el núcleo, que también es grande e hipercromático.

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

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

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

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

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

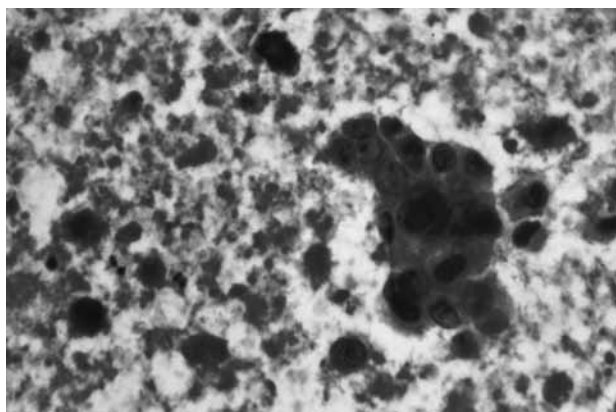


Figura 5.2. Extensión con fondo sucio y grupos de células de citoplasma granular y núcleos grandes y de contornos irregulares con macronucleolos.

Estudio Citológico del Ganglio Linfático.

El estudio citológico mediante PAAF (Punción Aspiración Aguja Fina), generalmente con guía ecográfica del ganglio ecográficamente sospechoso, es un método mínimamente invasivo, con escasa morbilidad y con alta especificidad y valor predictivo positivo^{11,12}.

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

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

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

■ Bibliografía.

1. Fernandez-Cid A, López Marin L, Citopatología ginecológica básica. Masson-Salvat: Barcelona, 1993.
2. Kini SR, Color atlas of differential diagnosis in exfoliative and aspiration cytopathology. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, 1999.
3. Bibbo M, Comprehensive cytopathology. WB Saunders: Philadelphia, 1997.
4. Masood S, Cytopathology of the breast. William W. Johnston ASCP vol 5: Chicago, 1996.
5. Zakour H, Wells C. Diagnostic cytopathology of the breast. Churchill Livingstone: London, 1999.
6. Kocjan G, Bourgain C, Fassina A, et al. The role of breast FNAC in diagnosis and clinical management: a survey of current practice. Cytopathology 2008;19:271-8.
7. Abati A, Simsir A. Breast fine needle aspiration biopsy: prevailing recommendations and contemporary practices. Clin Lab Med 2005;25:631-54.
8. Stanley MW, Sidawy MK, Sanchez MA et al. Current issues in breast cytopathology. Am J Clin Pathol 2000; 113 (Supl 1): S49-75.
9. Sanchez MA, Stahl RE. Fine-needle aspiration of the breast. Pathology 1996; 4: 253-86.
10. Zakowski MF. Fine-needle aspiration cytology of tumors: diagnostic accuracy and potential pitfalls. Cancer Invest 1994;12:505-15.
11. Alkuwari E, Auger M. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients. A study of 115 cases with cytologic-histologic correlation. Cancer (Cancer Cytopathol) 2008;114:89-93.
12. Koelliker SL, Chung MA, Mainiero MB, et al. Axillary Lymph Nodes: US-guided fine-needle aspiration for initial staging of breast cancer. Correlation with primary size tumor. Radiology 2008;246:81-9.

► Capítulo 6

Patología mamaria benigna. Lesiones benignas y proliferativas sin atipias.

R. Fábregas Xaudaró, C. Ara Pérez.

Introducción.

La patología mamaria benigna constituye un amplio grupo de enfermedades con unas características clínicas, diagnósticas y de tratamiento propias. La patología benigna de la mama se divide en seis grandes grupos¹:

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

Para el diagnóstico de todas estas entidades será necesario:

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

Anomalías del Desarrollo.

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

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

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

Tratamiento: Valorar Cirugía Plástica.

Trastornos Funcionales.

► Síndrome de tensión mamaria premenstrual (mastodinia).

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

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

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

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

► Dolor mamario (mastalgia).

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

Dolor de origen mamario: Tumores benignos, procesos inflamatorios, quistes y cáncer.

Dolor referido a la mama: Neuralgia intercostal, procesos musculares, tendinosos o articulares, posturales, etc.

Dolor psicógeno: Derivado de la angustia hacia la posibilidad de tener una enfermedad grave.

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

El tratamiento consistirá:

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

Procesos Inflamatorios.

► Galactoforitis.

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

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

Diagnóstico de imagen: No suelen mostrar alteraciones o hallazgos patológicos significativos. A veces se ven dilataciones ductales (ecografía). Cuando hay absceso puede haber mayor densidad focal (radiológica), imagen anecogénica irregular retroareolar (ecografía)².

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

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

► Mastitis.

• Mastitis agudas.

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

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

Mamografía (evitar de inicio): Aumento de la densidad parenquimatosa, engrosamiento dérmico y afectación de la lámina adiposa anterior. Ecografía (primera elección): Área con incremento de la ecogenicidad en las mastitis difusas.

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

• Mastitis crónica.

Generalmente suelen ser residuales de una mastitis aguda, por un absceso no abierto o mal drenado, tratamiento antibiótico insuficiente.

También pueden ser manifestación de una enfermedad sistémica, una reacción inmunitaria o un proceso idiopático. Clínicamente se manifiesta por una zona indurada, dolorosa, con piel tensa y algo enrojecida y caliente. Se ha de realizar Diagnóstico diferencial con la mastitis carcinomatosa.

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

► Abscesos.

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

El diagnóstico será ecográfico. La ecografía además puede ser terapéutica, drenando el absceso completamente y obtener muestra para cultivo. Los que no puedan drenarse con ecografía serán tributarios de desbridamiento quirúrgico y en todos los casos se realizará tratamiento antibiótico posterior según antibiograma.

Procesos Pseudotumorales.

► Ectasia ductal.

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

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

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

► Necrosis grasa mamaria.

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

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

Lesiones Proliferativas.

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

► Quistes

Son nódulos bien delimitados, lisos, móviles, a veces, cuando tienen un crecimiento rápido, pueden ser dolorosos.

La ecografía es diagnóstica: Nódulo bien delimitado sin ecos en su interior.

Conducta expectante. La punción evacuación es suficiente como tratamiento en los casos de dolor. Cuando hay proliferaciones en su interior el tratamiento es la cirugía.

► Displasias

Proliferaciones del tejido epitelial y conjuntivo.

Diagnóstico: Por la clínica (zonas pseudonodulares, placas), mamografía y ecografía con punción citológica.

No requieren tratamiento. Las displasias que cursan con dolor se pueden utilizar pomadas de progesterona al 10%, algunos casos necesitarán gestágenos por vía oral.

Tumores Benignos

Los tumores benignos se manifiestan como un nódulo palpable, dolor, derrame por pezón o cambio en la morfología de la mama. Su diagnóstico es importante para descartar malignidad³.

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

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

► Clasificación.

Ver Tabla 6.1.

► 1. Tumores mamarios benignos parenquimatosos

Adenoma del pezón

Lesiones papilares:

• Papilomas únicos

• Papilomas múltiples

Adenomas:

• Tubular

• Apocrino

• Pleomórfico

• Otros.

► 2. Tumores mamarios benignos mixtos

Fibroadenoma

Fibroadenolipoma

► 3. Tumores mamarios benignos del estroma y de la piel.

Del estroma:

Fibroma, Lipoma, Leiomioma, Angiomas, Histiocitoma fibroso

De los nervios:

Neurofibroma, Neurinoma, Neuroma traumático, tumor de Abrikossoff

Con componente epidérmico:

Hiperqueratosis seborreica, Papiloma, Molluscum, Alteraciones melánicas, Quiste sebáceo, adenoma sebáceo, Adenoma areolar y tumores mixtos.

Tabla 6.1. Clasificación de los tumores benignos de la mama.

► Papiloma intracanalicular

Es una proliferación exofítica intraductal. Provoca generalmente una secreción uniorificial sanguinolenta o serosa. El diagnóstico se realiza mediante citología del derrame y ductoscopia y /o galactografía. El tratamiento debe ser quirúrgico.

► Fibroadenoma.

Es el tumor benigno más frecuente. Se diagnostica correctamente mediante ecografía y punción mamaria. Ante este diagnóstico se puede optar por el control periódico y ocasionalmente, en caso de crecimiento o dolor, procederemos a la exéresis quirúrgica.

► Fibroadenolipoma (Hamartoma).

Tumoración formada por tejido fibroso, glandular y lipoideo. El diagnóstico se realiza mediante ecografía y punción. Se puede mantener un control y tan solo requiere tratamiento quirúrgico ante la aparición de un crecimiento.

► Tumor Phyllodes Benigno.

Tumoración fibroadenomatoide con hendiduras en su interior. Son de crecimiento continuo por lo que es necesario extirparlos. Tienen mayor riesgo de recidiva local que el resto de tumoraciones benignas.

► Lipoma.

Tumoración formada por lipocitos. No requiere tratamiento, salvo por cuestión estética.

■ Bibliografía.

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

► Capítulo 7

Lesiones pre invasivas. Carcinoma "In Situ".

M. Izquierdo Sanz.

En 1932 Broders¹ acuñó el término carcinoma In Situ, pero no fue hasta 1990 en que Tavasoli² diferenció la hiperplasia atípica del carcinoma In Situ, considerando que este último debe tener un diámetro asociado mayor a 2 mm.

El Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de Estados Unidos llevo a cabo una clasificación, de los CDIS, dividiéndolos en alto y bajo grado con y sin necrosis. En la Hiperplasia Intraductal la presencia de necrosis no altera el diagnóstico.

Aquellas características anatomopatológicas permiten establecer tres grados de CDIS:

- El grado I no presenta ni atipia nuclear ni necrosis intraluminal.
- El grado II presenta atipia nuclear o necrosis pero no ambas.
- El grado III presenta las dos alteraciones histopatológicas.

En el informe del patólogo debe constar el tipo de carcinoma ductal In Situ, su grado, el tamaño de extensión y el estado del margen (positivo, negativo, con la distancia al margen). El estudio del margen libre es muy importante, por sus implicaciones pronósticas y terapéuticas: cuando el margen libre es tan solo de 1 mm hay enfermedad residual en un 43% de los casos, cuando el margen libre es menor a 1 mm hay enfermedad residual en un 76% de los casos³.

La valoración del margen es muy importante, la radioterapia no compensa unos márgenes inadecuados⁴, márgenes inferiores a 1 mm se relaciona con una alta tasa de recidivas incluso con radioterapia. La radioterapia en márgenes mayores a 10 mm no aporta beneficios⁵. El 50% de las recidivas son invasivas^{6,7}.

En 1999 Silverstein estableció el Índice de Van Nuys⁸ (VNPI), que se basaba en el Tamaño de la lesión, el Margen y la Histología, en el 2003 lo modificó añadiendo la edad⁹.

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

Tabla 7.1. Índice de Van Nuys 2003.

Cuando el Índice del 2003 da una puntuación de 4-5-6 se puede practicar solamente una Tumorectomía, cuando es de 7-8-9 se debe añadir Radioterapia a la Tumorectomía, y cuando es de 10-11-12 se debe realizar una Mastectomía. (Tabla 7.1)

Con el Índice de 1999, si la puntuación es de 3-4 se puede hacer solamente una Tumorectomía, si es de 5-6-7 hay que añadir Radioterapia y con 8-9 hay que practicar Mastectomía.

La clasificación de Carcinoma Ductal In Situ e Hiperplasia Ductal se ha modificado a raíz de los estudios de la Dra. Tavasoli^{10,11}, refrendado por el Consenso de Sant Gallen de 2005¹², apareciendo el concepto de Ductal Intraepitelial Neoplasia (DIN).

El DIN1a corresponde la Hiperplasia Intraductal, el DIN1b corresponde a la Hiperplasia Intraductal Atípica Aplanada y Monomorfa, el DIN1c corresponde a la Hiperplasia Intraductal No Aplanada No Monomorfa y al Carcinoma In Situ Grado I, el DIN II corresponde al Carcinoma In Situ Grado II, el DIN III corresponde al Carcinoma In Situ Grado III.

Esta Clasificación aporta un cambio importante en el tratamiento, la Hiperplasia Intraductal No Aplanada no Monomorfa hay que tratarla como un Carcinoma In Situ Grado I.

Las pacientes que presentan una Hiperplasia Intraductal Atípica y un Carcinoma In Situ tienen más riesgo de desarrollar un carcinoma contralateral¹³.

Los receptores de estrógenos están presentes en el CDIS entre un 55%-76%, en el Carcinoma Lobulillar In Situ (LCIS) entre un 93'8% y un 100% y en las hiperplasias ductales atípicas en un 100%^{14,15}.

El término Neoplasia Lobulillar fue propuesto por Haagensen en 1978, incluía la Hiperplasia Lobulillar Atípica y el Carcinoma Lobulillar in Situ¹⁶.

El término Lobular Intraepitelial Neoplasia fue incorporado en el 2003¹⁷, subdividiéndose en LIN1 (Hiperplasia Lobulillar sin atipia), LIN2 (Hiperplasia Lobulillar Atípica) y LIN3 (LCIS).

Las pacientes con LCIS tienen un riesgo de desarrollar cáncer de mama entre un 5'4 y 12 (1% /año). No es una lesión premaligna, es una lesión que indica riesgo de desarrollar un cáncer invasor tanto en la mama ipsilateral como en la mama contralateral, siendo el carcinoma ductal el más frecuente. No es necesario obtener márgenes no afectos. No es una contraindicación para realizar tratamiento conservador¹⁸.

Estas pacientes son candidatas a recibir un tratamiento de quimioprevención con Tamoxifeno, Raloxifeno o Inhibidores de Aromatasa¹⁹.

■ Bibliografía.

1. Broders A C. Carcinoma In Situ contrasting with benign infiltrating epithelium JAMA 1932;99:1670-4.
2. Tavasoli F A, Norris HJ. A comparison of the results of long term follow up of atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. Cancer 1990;65:518-29.
3. Silverstein M J, Gierson E D, Colburn W J et al. Can Intraductal Breast Carcinoma be excised completely by local excision? Clinical and pathologic predictors. Cancer 1994;73(12):2985-9.
4. Chan K C, Knox W F, Sinha G et al. Extent of excision margin width required in breast conserving surgery for ductal carcinoma In Situ. Cancer 2001;91(1):9-16.
5. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma In Situ of the breast. N Engl J Med 1999;340(19):1455-61.
6. Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A et al. Fifteen year results of breast conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma In Situ of the breast. J. Clin. Oncol. 1996;14:754-63.
7. Silverstein M J, Barth A, Poller D N et al. Ten year result comparing to excision and radiation therapy for ductal carcinoma In Situ of the breast. Eur. J. Cancer 1995;31:1425-7.
8. Silverstein MJ. The University of Southern California/ Van Nuys prognostic Index for ductal carcinoma In Situ of the breast. Am J Surg 2003;186 (4):337-43.
9. Silverstein MJ. The University of Southern California/ Van Nuys prognostic Index for ductal carcinoma In Situ of the breast. Am J Surg 2003;186 (4):337-43.
10. Tavasoli F A. Ductal Carcinoma In Situ: Introduction of the concept of Ductal Intraepithelial Neoplasia. Mod. Pathol 1998;11(2):140-54.
11. Tavasoli F. A. Ductal Intraepithelial Neoplasia of the breast. Virchows Arch. 2001;438:221-7.
12. Viale G. Histopathology of Primary Breast Cancer. The Breast 2005, vol14, suppl 1.
13. Adepoju L J, Symmans W. F., Babiera G. V. et al. Impact of concurrent proliferative high risk lesions on the risk of ipsilateral breast carcinoma recurrence and contralateral breast carcinoma development in patients with ductal carcinoma In Situ treated with breast conserving therapy. Cancer. 2006;106:42-50.

14. Claus EB, Chu P, Howe CL et al. Pathobiologic findings in DCIS of the breast: morphologic features, angiogenesis, HER2/neu and hormone receptors. *Exp Mol Pathol*. 2001;70:303-16.
15. Bur ME, Zimarowski MJ, Schnitt SJ et al. Estrogen receptor immunohistochemistry in carcinoma In Situ of the breast. *Cancer*. 1992;69:1174-81.
16. Haagensen CD, Lane N, Lattes R et al. Lobular neoplasia (so called lobular carcinoma In Situ) of the breast. *Cancer* 1978;42:737-69.
17. Tavasoli F A, Devilee P. *Pathology & Genetics. Tumours of the breast and female genital organs*. 3rd ed. Lyon: IARC Press 2003.
18. Rosen PP, Senie R, Schottenfeld D et al. Noninvasive breast carcinoma: frequency of unsuspected invasion and implication for treatment. *Ann Surg* 1979;189:377-82.
19. Liebens F, Cardinael S, Schillings AP et al. Current management of lobular In Situ neoplasia. *JBR-BTR* 2008;91:166-7.

► Capítulo 8

Clasificación anatomopatológica.

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

Los tumores malignos infiltrantes de la mama pueden ser epiteliales, mesenquimáticos, mixtos, procesos linfoproliferativos o metástasis de tumores originados en otros órganos¹⁻⁶.

Tumores epiteliales.

► Carcinoma ductal infiltrante (CDI).

Es el tipo histológico más frecuente. Se caracteriza por una proliferación celular que en mayor o menor proporción forma túbulos rodeados por una sola hilera celular con distintos grados de atipia (Fig. 4). Estos túbulos están desprovistos de membrana basal y de la capa de células mioepiteliales que se disponen entre las células epiteliales y la membrana basal en los conductos mamarios normales. En muchas ocasiones se asocia a carcinoma intraductal. Las células del CDI expresan E-cadherina, que puede determinarse inmunohistoquímicamente, lo que permite diferenciarlo de otros tipos histológicos. El CDI puede asociarse a otros tipos histológicos.

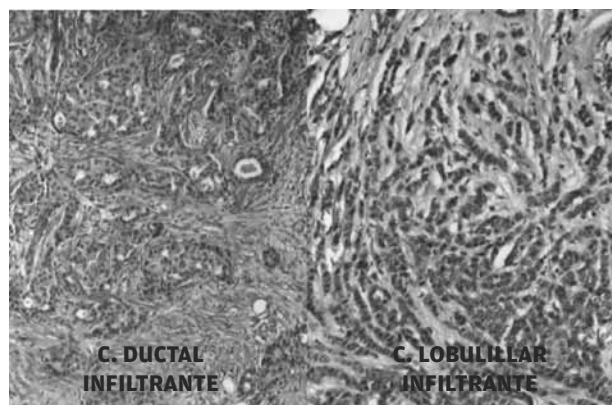


Figura 8.1. Aspecto histológico del carcinoma ductal y lobulillar infiltrante.

► Carcinoma lobulillar infiltrante (CLI).

Es el segundo tipo histológico en frecuencia y en muchas ocasiones es multicéntrico y bilateral. Se caracteriza por una proliferación de células pequeñas, con núcleo redondo y que se disponen en fila india y rodeando de forma concéntrica a conductos mamarios conservados (Fig. 8.1). Se asocia frecuentemente a carcinoma lobulillar In Situ.

Según el patrón arquitectural se clasifica en sólido o clásico, alveolar y pleomórfico. Las células del carcinoma lobulillar no expresan E-cadherina.

► **Carcinoma tubular.**

Se trata de una variedad histológica de excelente pronóstico en la que más de un 90% de la tumoración forma túbulos, muchos de ellos con angulación parcial del contorno adoptando una morfología en lágrima (Fig. 8.2). El estroma es desmoplásico y muchos de los túbulos presentan elastosis del colágeno que los rodea. Muy frecuentemente presentan calcificaciones. Debe plantearse el diagnóstico diferencial con la lesión ductal esclerosante, para ello son de ayuda las técnicas de inmunohistoquímica para poner de manifiesto las células mioepiteliales, que están ausentes en el carcinoma tubular, como son la actina muscular lisa, la proteína S-100, la p63, la miosina de cadena pesada de músculo liso (SMMHC), la calponina y la citoqueratina 5.

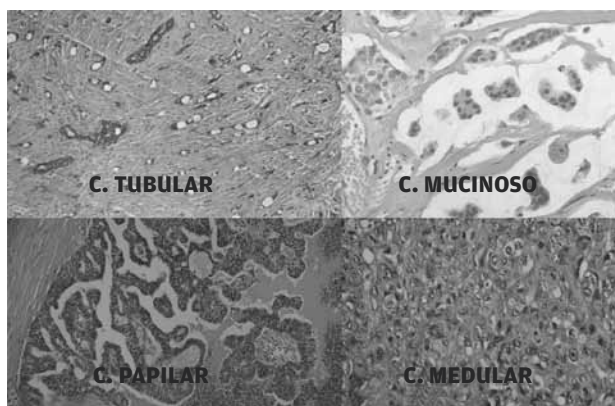


Figura 8.2. Aspecto histológico del carcinoma tubular, mucinoso, papilar y medular.

► **Carcinoma cribiforme infiltrante.**

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

► **Carcinoma medular.**

Es una lesión circunscrita constituida por células con crecimiento sólido y alta atipia celular (Fig. 8.2)⁷. Su pronóstico es bueno pero su diagnóstico requiere la aplicación de unos criterios muy estrictos pues el CDI de alto grado, en oca-

siones, puede mostrar las mismas características y su pronóstico es malo. Los criterios diagnósticos del carcinoma medular son: patrón de crecimiento sincitial en más de un 75% del tumor, ausencia de estructuras glandulares, infiltrado linfoplasmocitario moderado o severo distribuido de forma difusa, pleomorfismo nuclear moderado o severo y márgenes circunscritos. La presencia de carcinoma intraductal o focos de necrosis han de hacer sospechar un CDI de alto grado. Estos hallazgos histomorfológicos coinciden con el patrón descrito en el carcinoma similar al tipo basal (triple negativo)⁸.

► **Carcinoma productor de mucina.**

En esta categoría se encuentran aquellos tumores cuyas células producen mucina tanto intracelular como extracelular. Dentro de esta categoría se engloban el carcinoma mucinoso en el que se observan nidos celulares flotando en lagos de mucina (Fig. 8.2). Alguno de estos tumores pueden expresar marcadores neuroendocrinos. El cistadenocarcinoma mucinoso constituido por ductos dilatados que contienen mucina y están revestidos por epitelio columnar con pseudoestratificación y formación de papilas. El Carcinoma mucinoso de células columnares en el que la localización de la mucina es en el citoplasma de células columnares que se disponen formando glándulas. Y finalmente el carcinoma de células en anillo de sello en el que se observan células que crecen de forma aislada, en pequeños nido o trabéculas y que presentan mucina intracitoplasmática que rechaza el núcleo hacia la periferia adoptando una morfología característica.

► **Carcinoma neuroendocrino.**

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

► **Carcinoma papilar infiltrante.**

Son tumores bien circunscritos en los que se observa un crecimiento papilar atípico en el interior de un conducto dilatado y la presencia de túbulos y pequeños nidos de células que infiltran la pared del túbulo y el estroma circundante (Fig.8.2 (Véase pág. 31))⁹.

► **Carcinoma micropapilar infiltrante.**

Es una variante histológica, caracterizada por la presencia de pseudopapilas rodeadas por un espacio claro¹⁰. Muestra una gran tendencia a invadir vasos linfáticos y diseminarse a los ganglios en cuyo caso el número de ganglios afectados es mayor que los afectados en los CDI convencionales. Presenta una gran tendencia a la recidiva.

► **Carcinoma apocrino.**

Cualquier tipo histológico de carcinoma mamario puede expresar diferenciación apocrina, cuando este cambio se presenta en más de un 90% de las células se denomina carcinoma apocrino aunque esta diferenciación no parece estar relacionada con el pronóstico del tumor. Las células con diferenciación apocrina presentan un citoplasma eosinófilo y finamente granular, PAS positivas, y expresan el marcador inmunohistoquímico GCDFP-15.

► **Carcinoma metaplásico.**

En función de sus componentes se clasifican en: Carcinoma escamoso cuando el tumor esta compuesto por células escamosas sin estar en contacto con la piel, pueden ser queratinizantes o no queratinizantes. Carcinoma de células fusiformes formado por células de morfología similar a los fibroblastos pero que expresan citoqueratinas que indican su origen epitelial. Carcinoma adenoescamoso y carcinomas metaplásicos mixtos epiteliales y mesenquimáticos o carcinosarcomas en los que se identifican elementos heterólogos como cartílago o hueso. Estos últimos muestran mal pronóstico.

► **Carcinoma rico en lípidos.**

Son tumores de alto grado constituidos por células con citoplasma vacuolado por su alto contenido en lípidos que puede ponerse de manifiesto en material congelado mediante la técnica de Sudan III. Para su diagnóstico estas células deben ocupar más del 90% del área tumoral.

► **Carcinoma secretor.**

Con este término se clasifican aquellos tumores en los que las células producen secreción, similar al líquido láctico, intra o extracelular. Pueden disponerse en patrón microquístico, sólido o tubular.

► **Carcinoma adenoide quístico.**

Son lesiones de morfología similar a las que se producen en las glándulas salivares. Hay formación de nidos celulares con espacios que contienen material basofílico que se tiñe con la técnica de PAS. En ocasiones pueden adoptar un patrón trabecular o sólido. Son tumores de bajo grado y que raramente metastatizan.

► **Carcinoma de células claras.**

Esta formado por células con un citoplasma claro debido a su alto contenido en glucógeno que puede ponerse de manifiesto con la técnica de PAS. El patrón de crecimiento puede ser variable.

► **Carcinoma sebáceo.**

Es una variante histológica muy rara en la que las células adoptan una morfología similar a la de las células que forman las glándulas sebáceas de la piel, con citoplasma microvesiculado. Para su diagnóstico es imprescindible que no exista comunicación del tumor con la dermis.

Tumores Mesenquimáticos¹¹.

► **Angiosarcoma.**

Formado por estructuras vasculares que en función de la atipia celular, patrón morfológico y presencia de necrosis puede gradarse en tres categorías que establecerán su pronóstico.

► **Liposarcoma.**

Tumor que se origina en el tejido adiposo de la mama y que al igual que los liposarcomas de partes blandas puede clasificarse en: **bien diferenciado, mixoide, pleomórfico, de células redondas o dediferenciado.**

► **Rabdomiosarcoma.**

El tumor muestra diferenciación muscular esquelética.

► **Osteosarcoma.**

El tumor muestra diferenciación ósea. Debe de distinguirse del carcinoma metaplásico con

diferenciación ósea en el que se identifica un componente epitelial.

► **Leiomioma.**

El tumor muestra diferenciación muscular lisa.

Tumor Phyllodes Maligno.

Es una lesión mixta¹², con un componente epitelial y otro estromal. El componente epitelial forma hendiduras de morfología foliácea. El componente estromal muestra densidad variable y puede diferenciarse habitualmente en fibrosarcoma, pero también en formas heterólogas como osteosarcoma, condrosarcoma, liposarcoma o rabdomiosarcoma. En ocasiones maligniza el componente epitelial considerándose un carcinoma originado en un tumor filodes.

Procesos linfoproliferativos.

Los procesos linfoproliferativos malignos en la mama¹³ pueden originarse en ganglios linfáticos intramamarios o constituir una afectación secundaria de un proceso generalizado. La mayoría se trata de linfomas B, pero cualquiera de las variedades de procesos linfoproliferativos que afectan a los ganglios linfáticos pueden observarse en la mama.

Metástasis.

Como cualquier órgano, la mama puede presentar metástasis de tumores originados en otra localización¹⁴. Las más frecuentes son las de los procesos linfoproliferativos, melanoma, tumores de pulmón, ovario, riñón y tiroides.

■ **Bibliografía.**

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

► Capítulo 9

Implicaciones terapéuticas de la nueva clasificación molecular del cáncer de mama.

T. Checa Ruíz, J. Palacios Calvo.

Nueva Clasificación Molecular del Carcinoma de Mama.

Los estudios de expresión génica de los que fueron pioneros el grupo de Stanford¹⁻³ demostraron que la heterogeneidad morfológica de los carcinomas de mama se veía reflejada también a nivel transcripcional. En los estudios iniciales, se analizó la expresión de un grupo de genes en muestras de tejido mamario normal y muestras de diferentes tumores de mama, incluyendo mediciones repetidas en alguno de ellos¹⁻³. Los investigadores observaron que los tumores se agrupaban en dos ramas principales, dependiendo de la positividad o negatividad para receptores de estrógenos (RE). Así, los tumores que expresaban RE, también expresaba genes dependientes de éstos y otros propios de las células epiteliales lumbinales normales, como receptores de progesterona (RP), GATA, BCL-2, CK8, CK18, etc. Es por ello que este grupo de tumores RE+ fue también denominado luminal, identificándose al menos dos grupos, que fueron denominados luminal A y B respectivamente. A su vez, dentro de la rama donde se agrupaban los carcinomas negativos para RE aparecían otros tres subgrupos de menor tamaño, denominados basal-like, HER2-positivo y normal-like. Los tumores incluidos en el grupo de los HER2-positivos se caracterizaban por la expresión de altos niveles de genes incluidos en el amplificación del HER2, localizado en el cromosoma 17q21, incluyendo el HER2 y otros como el GRB7. Los tumores incluidos en el grupo denominado “normal-like” sobreexpresaban genes propios de las células mioepiteliales de la mama normal y de las células adiposas, mientras que presentaban disminución de la expresión de genes característicos de las células lumbinales. Los tumores incluidos en el grupo “basal-like” fueron en una amplia mayoría negativos para RE, RP y HER2 (triple negativos) y expresaban de forma

característica genes normalmente expresados por las células mioepiteliales normales de la mama como CK5/6, CK17, integrina $\beta 4$, laminina y otros, además de EGFR y c-KIT. Resultados similares a los del grupo de Stanford fueron publicados por otros autores. Destaca el estudio de Hu et al.⁴ que realizaron el trabajo más completo. Estos autores definieron un grupo de 306 genes intrínsecos capaz de clasificar tanto los carcinomas de mama de su serie como los de otras previamente publicadas en los 5 subgrupos mencionados.

A pesar de que existe buena reproducibilidad entre los diferentes estudios, ésta no es perfecta, tal como lo demuestra las diferentes frecuencias de los subgrupos moleculares entre distintos estudios; así, se han publicado frecuencias del 34%-66% para el grupo luminal A, 10%-23% para el luminal B, 4%-10% para el HER2, 15%-37% para el basal y menos del 10% para el normal. Existen dudas acerca de si el subgrupo normal en realidad representa un grupo de tumores con escasa cantidad de células neoplásicas en los que el perfil transcripcional proviene de células estromales.

También hay que tener en cuenta que existe heterogeneidad entre en los distintos subgrupos moleculares. En este sentido, dentro de los tumores RE-negativos, se ha identificado el grupo denominado apocrino molecular⁵, caracterizado por la expresión de receptores de andrógenos y otros genes relacionados con la activación de esta vía. En este grupo, aproximadamente el 50% de los casos son HER2-positivos. También recientemente, dentro de los tumores RE-negativos, se ha sugerido la existencia de un subgrupo denominado bajo en claudinas, relacionado con el grupo basal, caracterizado por la baja expresión de moléculas de adhesión como las claudinas y sobreexpresión de marcadores mesenquimales⁶.

Uno de los problemas de la nueva taxonomía molecular es que ésta se ha desarrollado usando una metodología que hoy por hoy es difícil de aplicar de manera rutinaria. Es por ello que se han realizado esfuerzos para poder identificar estos subtipos a través de técnicas mas accesibles, como la inmunohistoquímica, así como correlacionar los grupos moleculares con características morfológicas y tipos histológicos^{7,8}.

Grupo Molecular	Genes Expresados	Alteraciones Moleculares	Características Histológicas	Marcadores Inmunoquímicos	Pronóstico	Tratamiento	Dianas Terapéuticas
► Luminal A	ESR1, GATA 3 CK8 CK18	Infrecuentes alteraciones cromosómicas (1q+, 16q-)	CDI grado 1 y 2 Tubular Cribiforme Lobulillar clásico	RE+ (niveles altos) Ki 67 < 15% HER2	Favorable	Hormonoterapia	
► Luminal B	ESR1 Genes relacionados con proliferación	Alta inestabilidad cromosómica	CDI grado 2 y 3 Micropapilar	RE+ (niveles bajos) Ki 67 > 15% HER2+	Desfavorable	Hormonoterapia Quimioterapia	PI3K/Src
► HER 2	HER2, GRB7, otros genes amplicón HER2	Amplificaciones frecuentes incluido amplicón HER2	CDI grado 2 y 3.	RE- HER2+	Desfavorable	Quimioterapia	HER2
► Apocrino	AR, HER2	Amplificación HER2	CDI grado 2 y 3 Lobulillar pleomórfico	RE- AR+ HER2+	Desfavorable	Quimioterapia	Receptores de andrógenos
► Basal	CK5, CK14, CK17, C-KIT EGFR, etc	Mutación p53 Inactivación BRCA1 Alta inestabilidad cromosómica	CDI grado 3 Medular Metaplásico Adenoide-quístico	ER-, PR-, HER- CK5+, EGFR+, Otros marcadores basales y mesenquimales (CK17, CK 14, p63, vimentina, CKIT, etc.)	Desfavorable	Quimioterapia	PARP1 EGFR RAS/Src
► Normal	Sobreexpresión de genes mesenquimales				Desfavorable	Quimioterapia	

Tabla 9.1. Características diferenciales de los subtipos moleculares del cáncer de mama.

En este sentido, se ha sugerido que la diferenciación entre tumores luminales A y luminales B, ya que ambos expresan RE, podría establecerse analizando la proliferación tumoral a través de la expresión de Ki67⁹. Tumores RE+ con expresión de Ki 67 mayor del 15% serían considerados tumores luminales B. En este mismo sentido, se considerarían luminales B los tumores RE+ que fuesen HER2+, mientras que el subgrupo HER2 lo constituirían los tumores HER2+ y RE-.

No existe una definición inmunoquímica unánime para los carcinomas basales. Aunque los tumores basales suelen ser triples negativos (RE-, RP- y HER2-), no todos los tumores triples negativos expresan marcadores basales. Es por ello que se ha sugerido que una buena aproximación sería definir como carcinomas con fenotipo basal aquellos que son RE-, PR-, HER2- y CK5/6 y/o EGFR+¹⁰, aunque otros autores ha utilizado definiciones diferentes.

En cualquier caso, hay que considerar que los tumores con fenotipo basal constituyen un grupo heterogéneo con diversa morfología y pronóstico, como lo indica el hecho de que tumores tan diferentes como

el carcinoma medular, el carcinoma metaplásico¹¹ o el adenoide quístico muestren expresión de marcadores basales y sean triple negativos.

Algunas de las principales características inmunoquímicas y morfológicas de los distintos subgrupos moleculares se muestran en la Tabla 9.1.

Implicaciones Terapéuticas.

Es evidente que las distintas características de los grupos moleculares del cáncer de mama deberían ser la base para la utilización de tratamientos más o menos específicos para cada uno de ellos. Parece razonable pensar, y así parecen demostrarlo diferentes estudios, que los tumores luminales con alta expresión de receptores de estrógenos y progesterona se beneficiarían fundamentalmente del tratamiento hormonal, mientras que el subtipo luminal B podría ser candidato al tratamiento mixto con hormonoterapia y quimioterapia.

Respecto a la respuesta al tratamiento quimioterápico, diversos estudios han demostrado una mayor sensibilidad a la quimioterapia neoadyuvante de los carcinomas basales y HER2+ que de los luminales¹².

Sin embargo, a largo plazo los carcinomas de fenotipo basal presentaban peor pronóstico que el resto, por la alta tasa de recidivas observada en los tumores que no alcanzan una respuesta patológica completa¹³.

Pese a la mayor quimiosensibilidad a quimioterapia estándar de los carcinomas basales, su pronóstico es desfavorable. Es por ello que en la actualidad se están ensayando nuevos regímenes de quimioterapia (incluyendo derivados del platino) y el uso de tratamientos dirigidos a dianas específicas como EGFR. Así mismo, se ha demostrado de manera preliminar una buena respuesta a inhibidores de PARP¹⁴, lo que se pone en relación con alteraciones en la vía de reparación del ADN mediada por BRCA1.

El conocimiento de las vías específicas activadas en los distintos subgrupos moleculares debe ser la base para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. En este sentido, se ha sugerido la activación de vías relacionadas con HER1 (EGFR) o PI3K/Src en el subtipo luminal B y de la vía RAS/Src, además de HER1, en los tumores basales, lo que abre oportunidades para la aplicación de nuevas terapias¹⁵. Está claramente demostrada la eficacia de los tratamientos anti-HER2 (Trastuzumab, Lapatinib, etc) en carcinomas de mama HER+.

■ Bibliografía.

1. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-52.
2. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:8418-23.
3. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 200;100:10393-8.
4. Hu Z, Fan C, Oh DS et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*. 2006;7:96.
5. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V et al. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene*. 2005;24:4660-71.
6. Hennessy BT, Gonzalez-Angulo AM, Stemke-Hale K et al. Characterization of a naturally occurring breast cancer subset enriched in epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell characteristics. *Cancer Res*. 2009;69:4116-24.
7. Weigelt B, Horlings HM, Kreike B et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol*. 2008;216:141-50.
8. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:790-800.
9. Cheang MC, Chia SK, Voduc D et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:736-50.
10. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res*. 2008;14:1368-76.
11. Sarrió D, Rodríguez-Pinilla SM, Hardisson D et al. Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer relates to the basal-like phenotype. *Cancer Res*. 2008;68:989-97.
12. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005 Aug 15;11:5678-85.
13. Carey LA, Dees EC, Sawyer L et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2329-34.
14. Fong PC, Boss DS, Yap TA et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*. 2009;361:123-34.
15. Bild AH, Parker JS, Gustafson AM et al. An integration of complementary strategies for gene-expression analysis to reveal novel therapeutic opportunities for breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2009;11:R5.

► Capítulo 10

Clasificación TNM 2010.

M. Martínez Lorenzo, M^a D. Sabadell Mercadal,
T. Cortadellas Rosel.

Introducción.

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

► Nomenclatura obligatoria.

T: Tamaño del tumor primario.

N: Ausencia o presencia y extensión a ganglios linfáticos regionales.

M: Ausencia o presencia de metástasis a distancia.

► Prefijos modificantes del TNM.

c: Estadíaje efectuado por exploración clínica del paciente.

p: Estadíaje efectuado por examen histopatológico.

y: Estadíaje efectuado tras una terapia neoadyuvante.

r: Estadíaje en recidivas locales o recurrencias.

T m ó (nº) en caso de varias lesiones*.

* Por ejemplo tumor multicéntrico con 3 focos se puede describir con la T del foco mayor y como subíndice “m” o el nº de lesiones entre paréntesis

Normas de Clasificación.

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

Cambios en la 7ª Edición 2010 (T).

- La clasificación TNM se basará en el examen físico y el diagnóstico por la imagen, incluyendo mamografía, ecografía y resonancia magnética.
- Recomendaciones específicas :
 1. La medición microscópica es el método más preciso para determinar el pT en un pequeño

cáncer invasivo que puede ser incluido en su totalidad en un bloque de parafina.

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

- Se recomienda utilizar la medición clínica para determinar el cT en cáncer de mama que será tratado con terapia neoadyuvante. El ypT debería valorarse con la mejor combinación de los hallazgos macro y microscópicos.
- Para estimar el tamaño de los tumores invasivos no detectables por clínica, métodos de imagen y no evaluables macroscópicamente por el patólogo, se medirá cuidadosamente la porción invasiva de las muestras de la BAG, que previamente habrán sido etiquetadas para conocer sus posiciones relativas.
- Admitido “neoplasia ductal intraepitelial”(DIN), término poco conocido y todavía no extensamente aceptado que abarca tanto DCIS como ADH, se especifica que sólo los casos clasificados como DIN conteniendo DCIS (+/- ADH) pueden ser clasificados como Tis (DCIS).
- Admitido “neoplasia lobulillar intraepitelial”(LIN), término poco conocido y todavía no extensamente aceptado que abarca tanto LCIS como ALH, se especifica que sólo los casos clasificados como LIN conteniendo LCIS (+/- ALH) pueden ser clasificados como Tis (LCIS).
- La enfermedad de Paget no asociada a otra lesión subyacente (invasiva o no) debería ser clasificada como Tis (de Paget). El Paget asociado con un cáncer subyacente debe ser clasificado de acuerdo con éste (Tis, T1 etc).
- El tamaño de los carcinomas no invasivos (DCIS y LCIS) a pesar de que no cambia el T, es posible que influya en la decisión terapéutica.
- Para que los tumores sean clasificados como carcinomas múltiples ipsilaterales simultáneos no necesariamente deben estar situados en cuadrantes distintos, siempre y cuando se pueda demostrar con absoluta certeza, con los medios clínicos y anatomopatológicos disponibles, que están separados macroscópicamente.

- Se mantiene el término de carcinoma inflamatorio como diagnóstico clínico que se reserva únicamente para casos con cambios cutáneos típicos afectando a 1/3 ó más de la piel de la mama. Aunque la presencia histológica de invasión de los linfáticos dérmicos por carcinoma invasivo corrobora el diagnóstico de carcinoma inflamatorio, este requisito no es imprescindible. La invasión linfática dérmica, en ausencia de los típicos signos clínicos de mastitis carcinomatosa no es suficiente para establecer un diagnóstico de carcinoma inflamatorio.
- Se recomienda que todos los cánceres invasivos sean clasificados usando el Índice Pronóstico de Nottingham (NPI) combinado con el grado histológico (Elston-Ellis modificación de Scarff-Bloom-Richardson).

Cambios en la 7ª Edición 2010 (N).

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

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

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

Cambios en la 7ª Edición 2010 (M).

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

► Localización anatómica

1. Pezón (C50.0).
2. Porción central (C50.1).
3. Cuadrante superointerno (C50.2).
4. Cuadrante inferointerno (C50.3).

5. Cuadrante superoexterno (C50.4).
6. Cuadrante inferoexterno (C50.5).
7. Vértice axilar (C50.6).
8. Lesiones superpuestas (C50.8).
9. Mama sin otras especificaciones (C50.9).

Clasificación TNM.

► Tumor Primario.

La clasificación anatomopatológica requiere el examen del carcinoma primario en ausencia de tumor macroscópico en los márgenes de resección. Un caso puede clasificarse pT si en el margen únicamente existe tumor microscópico.

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

Nota: Al clasificar el pT el tamaño tumoral es la medida del componente invasivo. Si existe un componente in situ extenso (p.e. 4 cm.) y un componente invasivo pequeño (p.e. 0.5 cm.), el tumor se codifica como pT1a.

TX► El tumor primario no puede ser evaluado.

TO► No evidencia tumoral.

Tis► Carcinoma in situ.

Tis (CDIS)► Carcinoma ductal in situ.

Tis (CLIS)► Carcinoma lobulillar in situ.

Tis (Paget)► Enfermedad de Paget del pezón sin tumor subyacente. Si hay tumor asociado al Paget se le clasifica acorde con el tamaño del tumor intramamario, aunque la presencia de enfermedad de Paget debe ser anotada.

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

T1 mic► Microinvasión 0.1 cm o menos de diámetro mayor.

Nota: La microinvasión es la extensión de las células cancerosas más allá de la membrana basal hacia los tejidos adyacentes con focos de tamaño inferior a 0.1 cm. En su eje máximo. Cuando hay múltiples focos de microinvasión se usará únicamente el tamaño del mayor para clasificar la microinvasión. (No usar la suma de todos los focos individuales). La presencia de múltiples focos de microinvasión debe ser anotada tal y como se hace con los carcinomas invasivos múltiples.

T1a► Tumor de más 0.1 hasta 0.5 cm de diámetro mayor.

T1b► Tumor > 0.5 cm pero < 1 cm de diámetro mayor.

T1c• Tumor > 1 cm hasta 2 cm de diámetro mayor.

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

T3• Tumor > 5 cm de diámetro mayor.

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

Nota: La invasión de la dermis por sí misma no clasifica como T4. La pared torácica incluye las costillas, músculos intercostales y músculo serrato anterior pero no el músculo pectoral.

T4a• Tumor que afecta a pared torácica con invasión (no únicamente adherencia/invasión a músculo pectoral)

T4b• Edema (incluyendo "piel de naranja"), ulceración cutánea o letáldes ipsilaterales, siempre y cuando no se cumplan criterios clínicos de carcinoma inflamatorio.

T4c• T4a y T4b.

T4d• Carcinoma inflamatorio.

Nota: El carcinoma inflamatorio de mama se caracteriza por una enduración difusa y marronosa de la piel con borde erisipeloide, habitualmente sin masa subyacente. Si la biopsia cutánea es negativa y no existe un cáncer primario medible la categoría T es pTx cuando se realice la estadificación de un carcinoma inflamatorio clínico (T4d). La retracción cutánea del pezón u otra afectación cutánea, excepto las descritas para T4b o T4d, pueden darse en T1, T2 o T3 sin alterar la clasificación.

Ganglios Regionales (N).

Nx• La cadena ganglionar no puede ser evaluada.

NO• Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N1• Metástasis axilares homolaterales móviles niveles I,II.

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

N2a• Metástasis en ganglios axilares homolaterales nivel I, II fijados entre ellos o a otras estructuras.

N2b• Metástasis sólo en ganglios mamarios internos homolaterales clínicamente aparentes y ausencia de metástasis en ganglios axilares homolaterales nivel I, II clínicamente evidentes.

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

N3a• Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares homolaterales.

N3b• Metástasis en los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna y axilares homolaterales.

N3c• Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares homolaterales.

Nota: Detectado clínicamente se define como evidenciado por exploración clínica o estudios de imagen (excluyendo la linfoscintigrafía) y poseyendo características altamente sospechosas de malignidad o una adenopatía patológica metastásica diagnosticada mediante punción aspiración con aguja fina y examen citológico. La confirmación de la enfermedad metastásica clínicamente detectada con punción-aspiración con aguja fina sin biopsia excisional se designa con un sufijo (f) p.e. cN3a(f).

La biopsia excisional de un ganglio linfático o la biopsia de un ganglio centinela en ausencia de un pT se clasifica como un N clínico p.e. cN1. La clasificación anatomopatológica (pN) se usa únicamente en conjunto en una asignación de T anatomopatológico para la biopsia excisional o biopsia de ganglio centinela.

Cadena Linfática, Clasificación Patológica (pN).

La clasificación se basa en el estudio de los ganglios linfáticos axilares resecados obtenidos mediante vaciamiento axilar o biopsia selectiva del ganglio centinela. Para el vaciamiento axilar se requiere al menos el examen de los ganglios axilares bajos (nivel I) considerando que como mínimo debe incluir 6 ganglios. Si dichos ganglios son negativos pero su número es inferior a 6 se clasifica como pNO.

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

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

pNO• Ausencia de metástasis ganglionares regionales

Nota: Las células tumorales aisladas son agrupaciones de menos de 0.2 mm. de eje máximo detectables por inmunohistoquímica o tinción convencional. Se ha propuesto como criterio adicional incluir la agrupación de menos de 200 células en un único corte histológico. Los ganglios que solo contienen CTAs se excluyen del total de la cuenta de ganglios positivos a efectos de la clasificación N y deben ser incluidos en el número total de ganglios evaluados.

pNO (i-)• No hay metástasis ganglionar histológica, y tampoco demostrable por inmunohistoquímica (IHC).

pNO (i+)• Células malignas agregadas en los ganglios regionales no superiores a 0,2 mm de diámetro, detectadas por H&E ó IHQ, incluyendo células tumorales aisladas (CTA).

pNO (mol-)• No hay metástasis ganglionar histológica y hallazgos moleculares negativos (por transcripción inversa y reacción en cadena de polimerasa, RT-PCR).

pNO (mol+)• No hay metástasis ganglionar histológica, pero con resultados moleculares positivos (por RT-PCR).

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

pN1mi• Micrometástasis > 0,2 mm y/o más de 200 células, pero ninguna mayor de 2 mm de diámetro.

pN1a• Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares incluyendo al menos una > 2 mm de diámetro mayor.

pN1b• Ganglios linfáticos mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectadas por disección de un ganglio centinela pero no previamente sospechadas.

pN1c• Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y mamaros internos homolaterales con micrometástasis o macrometástasis detectadas por disección del ganglio centinela pero no previamente sospechadas.

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

pN2a• Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares incluyendo al menos uno > 2 mm.

pN2b• Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos previamente sospechosos en ausencia de metástasis de ganglios axilares.

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

pN3a• Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, al menos uno > 2 mm, o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilar).

pN3b• Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos previamente sospechosos y presencia de uno ó más ganglios axilares positivos, o metástasis en más de tres ganglios linfáticos axilares y en mamaros internos y metástasis microscópicas detectadas por disección del ganglio centinela pero no previamente sospechadas.

pN3c• Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares homolaterales.

ypN Post-tratamiento.

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

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

Las categorías de N son las mismas usadas para pN.

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

Metástasis (M).

Las categorías pM corresponden con las categorías clínicas M.

MO ▶ No evidencia clínica o radiológica de metástasis.

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

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

Las categorías M1 y pM1 se pueden especificar más de acuerdo a la siguiente notación:

▶ Pulmonar	PUL	▶ Médula ósea	MAR
▶ Ósea	OSS	▶ Pleura	PLE
▶ Hepática	HEP	▶ Peritoneo	PER
▶ Cerebro	BRA	▶ Adrenales	ADR
▶ Ganglios Linfáticos	LYM	▶ Piel	SKI
▶ Otros	OTH		

Clasificación por Estadío⁵.

Ver Tabla 10.1.

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

▶ Estadío 0	Tis	N0	MO
▶ Estadío I A	T1 (incluyendo T1mic)	N0	MO
▶ Estadío I B	T0	N1mic	MO
	T1 (incluyendo T1mic)	N1mic	MO
▶ Estadío II A	T0	N1 **	MO
	T1 (incluyendo T1 mic)	N1 **	MO
	T2	N0	MO
▶ Estadío II B	T2	N1	MO
	T3	N0	MO
▶ Estadío III A	T0	N2	MO
	T1 (incluyendo T1 mic)	N2	MO
	T2	N2	MO
	T3	N1	MO
	T3	N2	MO
▶ Estadío III B	T4	N0	MO
	T4	N1	MO
	T4	N2	MO
▶ Estadío III C	cualquier T	N3	MO
▶ Estadío IV	cualquier T	cualquier N	M1

Tabla 10.1. Clasificación por estadios.

Clasificación de Pacientes Sometidas a Tratamiento Sistémico Primario (yc o yp TNM).

- En el conjunto de pacientes que hayan recibido terapia neoadyuvante, el estadiaje clínico (cT) debe basarse en la clínica o la imagen pretratamiento.
- El T tras neoadyuvancia debe basarse en la clínica o la imagen (ycT) o en los hallazgos patológicos (ypT).
- El ypT lo definirá el mayor foco invasivo descrito histopatológicamente con un subíndice para indicar la presencia de múltiples focos tumorales (v prefijos modificantes del TNM).
- Al yN clínico se le debe añadir un subíndice, tanto para ganglios positivos como negativos, que indicará que está basado en la exploración clínica, PAAF, core biopsia o biopsia del ganglio centinela.
- La presencia en ganglios axilares de depósitos tumorales de cualquier tamaño, incluyendo nidos celulares menores o iguales a 0.2 mm excluye la respuesta patológica completa (pCR en inglés). A estas pacientes se las clasifica como ypNO(i+).
- Una descripción de los grados de respuesta al tratamiento neoadyuvante ypTNM (completa, parcial, o no respuesta) será recogida para comparar con el estadio pre-tratamiento.
- La respuesta patológica completa (pCR) se evalúa únicamente mediante estudio histológico y se define como la ausencia de carcinoma invasivo en la mama y ganglios linfáticos. El carcinoma in situ se considera pCR.
- La respuesta parcial (PR) se define como una disminución tanto en el T como en el N comparando con la clasificación clínica pre-tratamiento.
- La no respuesta (NR) se define como ausencia de cambios, tanto en el T como en el N comparando con la clasificación clínica pre-tratamiento.
- La T clínica (pre-tratamiento) se definirá por los hallazgos clínicos y por imagen, la ypT (post-tratamiento) se determinará por el tamaño histopatológico. La categoría de respuesta se anexará a la descripción del estadio y. Por ejemplo:
- YpTisypNOcMOCR; ypT1ypNOcMOPR; ypT2ypN-1cMONR

■ Bibliografía.

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

► Capítulo 11

Factores pronósticos y predictivos.

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

Los **Factores Pronósticos** nos informan sobre la historia natural y la evolución de la enfermedad, sin tratamiento. Reflejan la mayor o menos agresividad de la enfermedad. Los **Factores Predictivos** nos informan sobre la probabilidad de respuesta o resistencia tumoral a un tratamiento determinado. Son factores predictivos de respuesta. En la Tabla 11.1 se muestra una clasificación de los factores pronósticos (FP) y predictivos en cáncer de mama.

► Categoría 1.- FP convencionales de utilidad demostrada en clínica. Importancia pronóstica comprobada.	
Dependientes del tumor:	
Ganglios axilares	Invasión vascular y linfática
Tamaño tumoral	Receptores hormonales
Tipo histológico	Oncogén HER2
Grado histológico	
Dependientes de la enferma:	
Edad	
► Categoría 2.- FP reconocidos y bien estudiados clínica y biológicamente. Pendientes de validar su utilidad clínica.	
Índice de proliferación celular: Índice mitótico. Captación timidina. Fase S. Ki67 (MIB 1)	
p53	
Angiogénesis	
Activador/Inhibidor del Plasminógeno: uPA, PAI 1	
► Categoría 3.- FP pendientes de validar.	
Células circulantes en sangre periférica.	
Micrometástasis medulares.	
Perfil genético	

Tabla 11.1. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama.

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

► Ganglios axilares.

La afectación o no de los ganglios axilares sigue siendo el principal FP del cáncer de mama (Tabla 11.2). Cerca del 70% de las enfermas con ganglios positivos recidivan a los 10 años, mientras que solo recidivan el 30% de las enfermas con ganglios negativos¹. Es importante conocer el número de ganglios afectados, y distinguir la ausencia de afectación axilar de la afectación de 1 a 3, 4 a 9, y más de 10 ganglios linfáticos. Se recomienda que la linfadenectomía axilar incluya por lo menos 10 ganglios axilares. A partir del 2002 la AJCC incluyó el número de ganglios en la clasificación TNM por estadios, tal como se describe en el capítulo 10. Así como el tratamiento quirúrgico conservador ha ido desplazando a la clásica mastectomía en la mayoría de pacientes, la linfadenectomía axilar está siendo desplazada por la detección y exéresis del ganglio centinela.

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

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

Tabla 11.2. Relación entre el tamaño tumoral y la invasión ganglionar con la mortalidad (%) a los 5 años.

► Tamaño tumoral.

La relación entre el tamaño y el pronóstico es prácticamente lineal. A mayor tamaño peor pronóstico y a menor tamaño mejor pronóstico. Debemos considerar el tamaño tumoral como el segundo factor clásico en importancia, como se demuestra en la Tabla 11.2. El riesgo de recidiva a los 20 años, en tumores inferiores a 1 cm en enfermas no tratadas, fue de 10-12%². En los países desarrollados, las campañas de cribaje y diagnóstico precoz permiten detectar cada vez más enfermas de excelente pronóstico con tumores inferiores a 1 cm, axila negativa y receptores hormonales positivos.

► Scarf-Bloom-Richardson SBR

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

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

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

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

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

► Índice Pronóstico Nottingham NPI

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

- Estadio ganglionar: NO=1, N1-3=2, N>3=3
- Grado histológico: GI=1, GII=2, GIII=3

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

► NPI Validación 402 enf. 15 a.

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

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

Tabla 11.3. Descripción del grado histológico de SBR y Nottingham y su relación con la mortalidad a los 5 y 15 años.

► Tipo histológico.

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

► Grado histológico.

Aunque la determinación del grado histológico es subjetiva para cada patólogo, se ha constatado su utilidad en las escalas de Scarff-Bloom-Richardson (SBR)³, Grado Nuclear de Fisher⁴ y el Índice Pronóstico de Nottingham (NPI)⁵.

En la Tabla 11.3 se describen los índices de SBR y NPI en relación con el TNM y la mortalidad a los 5 y 15 años.

► Invasión vascular linfática.

La invasión vascular y linfática (IVL) por la neoplasia correlaciona con un mal pronóstico de tal forma que este FP ha sido incluido en los factores de riesgo de St Gallen. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 7 años es de 67% con IVL y grado alto, frente al 92% sin IVL y grado bajo⁶.

► Receptores hormonales.

La expresión de RE+ y RPg+ se asocia a menor agresividad tumoral. La ausencia de expresión del RPg se asocia a función defectuosa del RE. La ausencia de expresión de RE y RPg se asocia a mayor riesgo de diseminación. En el consenso de St Gallen del 2007 se establecieron tres categorías de respuesta endocrina⁷: Altamente hormonosensible, medianamente hormonosensibles y hormonoresistentes. En el consenso de St Gallen del 2009 se prescinde de esta clasificación, y se considera que el tratamiento hormonoterápico está indicado siempre que haya expresión de RE en el tumor, prescindiendo del RPg. Una expresión de RE superior al 50% se considera un indicador de alta hormono sensibilidad⁸. Con todo, no debemos considerar obsoleta la estratificación de St. Gallen 2007, que puede ser útil para seleccionar las enfermas con tumores pequeños, ganglios negativos y receptores positivos candidatas a recibir quimioterapia además del tratamiento hormonal. Los RE y RPg son considerados factores pronósticos y predictivos de respuesta a las diferentes manipulaciones hormonales, ya que los tumores RE- y RPg- no responden a la hormonoterapia, la expresión del RPg+ indica una función óptima del RE+ y los tumores con una elevada expresión de los RE+ y RPg+ son los que más se benefician del tratamiento hormonal. La presencia de RPg positivo con un RE negativo, es un contrasentido y es recomendable repetir la determinación de ambos receptores, para descartar una falsa positividad. La presencia de anomalías del CYP2D6 conlleva una acetilación lenta que puede ser potenciada por los antidepresivos tricíclicos y disminuir la eficacia del Tamoxifen.

► Oncogen Her 2.

Esta sobreexpresado en el 20% de los tumores de mama, asociándose a un peor pronóstico. Se considera positivo si se detecta una alta expresión IHQ (+++/+++ en más del 30%). Si la expresión es moderada (++/+++) debe comprobarse si está amplificado mediante técnicas de inmunofluorescencia (FISH superior a 2.2+). La expresión de HER2 también puede determinarse por la técnica de hibridación in situ cromogénica (CISH), que tiene la ventaja de ser una tinción permanente en el tiempo y no temporal como el FISH⁹. El principal atributo del HER2 es predecir la respuesta al anticuerpo monoclonal humanizado Trastuzumab (Herceptina), combinado con la quimioterapia, tanto en la enfermedad avanzada como en el tratamiento adyuvante¹⁰. Los tumores de mama que no expresan RE ni RPg y que tampoco expresan HER2 (RE-, RPg- y HER2-), se consideran “triple negativos” y son de peor pronóstico. El HER2 es un factor pronóstico y predictivo de respuesta. Parece que las enfermas con tumores que expresan el HER2 presentan baja respuesta a la quimioterapia CMF, mayor respuesta a las antraciclinas y cierta resistencia al tamoxifen. Queda pendiente de definir el valor predictivo de la topoisomerasa (TOPO IIa), ya que si la amplificación de la TOPOIIa solo se detecta en el grupo HER2 positivo, el número de enfermas candidatas a recibir antraciclinas en adyuvancia sería muy reducido.

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

► Edad.

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

En las mujeres jóvenes de menos de 35 años los tumores acostumbran a tener factores patológicos adversos (grado histológico alto, invasión vasculo linfática, componente intraductal extenso asociado, etc.), tumores más grandes, invasión axilar, receptores hormonales negativos, índices

de proliferación altos y elevada expresión de la p53. La edad inferior a 35 años representa un factor pronóstico adverso con mayor posibilidad de recidiva y muerte¹¹.

► Raza.

En los Estados Unidos de Norte América, el pronóstico y la supervivencia son peores en las mujeres de raza negra, que acostumbran a presentar tumores más grandes, invasión axilar, receptores negativos y altos índices de proliferación. Parece que las mujeres de raza negra presentan el fenotipo triple negativo con más frecuencia y tienen peor pronóstico, aunque deben considerarse factores socio-culturales y económicos en mujeres afro-americanas, que las llevaría a consultar en fases más avanzadas¹². En St. Gallen 2009, no se consideró apropiado hacer una categorización del riesgo única y una recomendación de tratamiento en relación al riesgo bajo, intermedio y alto⁷. El consenso 2009 basa las recomendaciones terapéuticas en la respuesta a las 3 preguntas:

- 1.- Que justifica el tratamiento hormonal?
- 2.- Que justifica el tratamiento anti HER2?
- 3.- Que justifica la quimioterapia?

En la Tabla 11.4 se describen las orientaciones terapéuticas y en la Tabla 11.5 (Véase pág. 46) las recomendaciones terapéuticas en las pacientes con RE+ y HER2-, teniendo en cuenta los factores pronósticos.

TRATAMIENTO	INDICACIÓN	COMENTARIO
► Hormonoterapia	Cualquier nivel de RE	RE- y RP+ no válido
► Trat. Anti HER2	ASCO/CAP HER2+	IHQ >30%+++ o FISH>2.2+
► Quimioterapia en HER2+	Evidencia limitada al trastuzumab concomitante o secuencial a la QT	Hormonoterapia + anti HER2 en RE muy positivos, es lógico pero no demostrado
► QT en Triples Negativos	La mayoría de las pacientes	No alternativa
► QT en RE+ HER2- con hormonoterapia	Variable según el riesgo	Ver tabla 11.5

Tabla 11.4. Consideraciones para las indicaciones terapéuticas. Consenso St. Gallen 2009

Características clínico-patológicas	Indicación relativa para quimioterapia y hormonoterapia	Factores no útiles para la decisión	Indicación relativa para hormonoterapia sola
RE y RP	RE y RP bajos		RE y RP Altos
Grado histológico	Grado 3	Grado 2	Grado 1
Índice proliferación ¹	Alto	Intermedio	Bajo
Ganglios axilares	4 o más N+	1-3 N+	N negativos
IVP2	Extensa IVP		Ausente
Tamaño: pT	> 5 cm	2'1-5 cm	≤ 2 cm
Paciente	Usar todos tratamientos: QT+HT		Evitar efectos secundarios de la QT
Firmas Genéticas ³	Nivel alto	Nivel intermedio	Nivel bajo

1 Ki67(bajo ≤ 15%, Intermedio 16-30%, alto >30%).

2 IVP: Invasión Vascular Peritumoral.

3 Si pueden ayudar a decidir QMT en casos en que los criterios tradicionales son inciertos.

Tabla 11.5. Quimioterapia y hormonoterapia en RE+ y HER2-.
Consenso St. Gallen 2009

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

► Índice de proliferación celular: Ki-67.

El anticuerpo policlonal Ki-67 y el anticuerpo monoclonal MIB1 se unen y expresan en G1 tardía, S, M, y G2 del ciclo celular. Un valor alto de Ki-67 se asocia a peor pronóstico y FP adversos (GH alto, N+, RH-). En la práctica clínica debemos considerar que la presencia de <10%(baja) ó >20% (alta) de células con positividad nuclear para el Ki-67, nos separa los tumores con baja y alta actividad proliferativa¹³. Aparte de su valor pronóstico, recientes datos podrían indicar que tiene valor predictivo de respuesta hormonal, ya que la eficacia del tratamiento con Letrozol se incrementa en los grupos con tumores con alta expresión de ki-67¹⁴.

► Proteína p53.

El gen p53 se localiza en el cromosoma 17p13 y tiene un rol esencial en la regulación del ciclo celular, especialmente en el paso de G0 en reposo a G1 en proliferación activa. La proteína p53 actúa como un freno para el crecimiento celular de las células que han sufrido un daño en el DNA ("guardián del genoma").

Cerca de un tercio de los cánceres de mama presentan mutaciones del gen p 53. Si no puede reparar el daño la proteína p53 iniciará el proceso de "suicidio celular" o apoptosis. La proteína p53 se puede determinar por IHQ. Una expresión elevada de p53 se asocia a peor pronóstico en tumores de mama sin afectación axilar que no han recibido tratamiento adyuvante¹⁵.

► Angiogenesis.

Una mayor neovascularización y densidad vascular conlleva un peor pronóstico. La neoangiogénesis está regulada por el factor del endotelio vascular (VEGF-A), cuya presencia se asocia a un peor pronóstico¹⁶. A parte del posible interés pronóstico de la angiogénesis, la reciente incorporación de fármacos antiangiogénicos le puede conferir un valor predictivo importante, aunque los tratamientos antiangiogénicos están en investigación en adyuvancia y no se recomienda efectuarlos fuera de ensayos clínicos.

► Activador / inhibidor del plasminógeno: uPA, PAI1.

Tanto el activador del plasminógeno (uPA) como el activador tisular del plasminógeno (t-PA) son proteínas con actividad serin-proteasa, capaces de facilitar el crecimiento y la migración celular. Este fenómeno puede ser inhibido por las moléculas PAI1 y PAI2, ambas inhibidoras de la serin-proteasa. Un nivel alto de uPA y/o PAI1 se asocia a un peor pronóstico. Aunque es un FP bien establecido en estudios prospectivos, su determinación precisa la técnica ELISA de difícil estandarización, no asequible a la mayoría de laboratorios y es una técnica cara¹⁷.

Categoría 3. FP pendientes de validar.

► Células circulantes en sangre periférica (CTC).

Mediante técnicas con PCR pueden detectarse células tumorales circulantes y células endoteliales en la sangre periférica. Se ha establecido una relación entre la presencia de células tumorales circulantes y pronóstico adverso¹⁸. Las nuevas tecnologías permiten la evaluación del fenotipo de las CTC que puede diferir del fenotipo del tumor primario. Podemos detectar expresión de HER2 en las CTC que justifique un tratamiento con trastuzumab, en un tumor primario que no expresa el HER2¹⁹. Este FP no está aun validado por la dificultad en estandarizar la técnica.

• Micrometastasis en médula ósea.

Mediante tinciones histológicas convencionales se detectan menos del 10% de micrometástasis medulares, porcentaje que se eleva del 25-48% por IHQ. En un metanálisis con 4703 pacientes de 9 estudios, de los que el 30,6% presentaban invasión medular, las pacientes con micrometástasis medulares tienen tendencia a tener tumores más grandes, grado histológico más alto, invasión axilar más frecuente y receptores estrogénicos negativos²⁰.

• Perfil genético.

Perou y Sorlie publicaron²¹ un estudio pionero demostrando que la heterogeneidad de los tumores mamarios puede reclasificarse en 4 grupos principales: luminal A, luminal B, HER2 amplificado y similar a basal (basal-like), en base a los estudios de reordenamiento genético. Los dos primeros son de mejor pronóstico y el basal-like está relacionado con un comportamiento más agresivo, con tendencia a desarrollar metástasis y con un **fenotipo “triple negativo” (RE-, RPg- y HER2-)** que los excluye de las terapias diana hormonal y anti HER2, y aunque puedan responder bien a las terapias neo adyuvantes y adyuvantes (“paradoja de los triples negativos”), su pronóstico es malo. En la Fig. 11.1 se detallan las características y patrones de expresión génica de los subtipos luminal A, luminal B, basal-like y HER2 sobre expresado²².

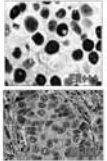
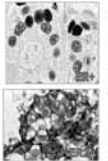
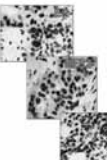
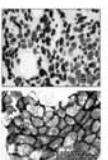
LUMINAL A: RE+++ RPg +++, HER2 -  Expresión de citoquinas 8/16 20 % mutación de p53 Baja expresión de genes de proliferación Alta expresión de genes RE Bajo grado Subgrupo de mejor pronóstico Alta tasa de respuesta a hormonoterapia No beneficio de la quimioterapia	LUMINAL B: RE + RPg +/-, HER2 +  Moderada/baja expresión de genes RE Mayor expresión de genes de proliferación Mayor expresión de genes expresados en el subtipo basal-like y HER2+ Grupo de riesgo medio/alto Beneficio de la QT + HT Probable mayor beneficio de los inhibidores de la aromatasa
BASAL-LIKE. Triple negativo: RE-, RPg-, HER2-  EGFR+ (> 50%) Citoquinas 5/6 y 17 expresadas Expresión de genes de proliferación Mutaciones de p53 (62%) Relacionado con BRCA1 Grado III Mal pronóstico Muy sensibles a la quimioterapia	HER2 Sobreexpresado: HER2+++ RE-  Alta expresión de genes relacionados con la amplificación de HER2 Receptores hormonales negativos Mal pronóstico Alta tasa de respuestas a quimioterapia con antraciclinas y taxanos Tratamiento diana específico con trastuzumab (Herceptina)

Figura 11.1. Características y patrones de expresión génica de los subtipos de cáncer de mama, en base a la clasificación molecular.

En la guía clínica de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO), actualizada en 2007, se han analizado 13 marcadores. En la práctica clínica recomiendan CA 15.3, CA27.29, CEA, RE, RPg,

HER2, uPA, PAI y un perfil genético²³. Los tumores inferiores a 1 cm sin afectación axilar ni otros factores que aumenten el riesgo de metástasis, pueden no necesitar tratamiento adyuvante, pero si el tumor expresa RE+ se debe valorar el tratamiento hormonal. La determinación del perfil genético puede ayudarnos a diferenciar las enfermas con alto y bajo riesgo genético, y por tanto susceptibles de ser tratadas con quimioterapia.

Conclusiones.

1. Los **factores pronósticos** clínico-patológicos clásicos siguen vigentes y son imprescindibles para establecer un pronóstico y un tratamiento adyuvante adecuado. Es útil consultar el programa www.adjuvantonline.com.
2. Los **factores predictivos** validados son los receptores hormonales y el HER2. La topoisomerasa IIa está pendiente de validación clínica.
3. Nuevos marcadores biológicos como p53, Ki-67, ciclinas, PAI-1, células circulantes periféricas, micrometástasis medulares, entre muchos otros, podrán ayudarnos en un próximo futuro.
4. La nueva clasificación molecular y los tests genéticos, muy posiblemente nos permitirán una mejor estratificación pronóstica y predictiva.
5. Los estudios publicados con los tests genéticos han sido retrospectivos. Son muy importantes los estudios prospectivos TAYLOR y MINDACT (19) para validar su utilidad predictiva.
6. Será preciso efectuar estudios prospectivos para valorar la utilidad de los tests genéticos en las enfermas con afectación axilar.
7. La cantidad de parámetros diagnósticos y terapéuticos que inciden en el cáncer de mama, pone de relieve la necesidad de que cada mujer afecta de un cáncer de mama sea evaluada por un Comité de Tumores o Unidad de Patología Mamaria Interdisciplinaria.
8. Puede afirmarse que **la era de la medicina personalizada ya ha empezado**. Progresivamente estaremos en condiciones de ofrecer, a cada enferma, una estrategia terapéutica integrada e individualizada (tailored therapy) a la singular e irreplicable situación clínica y biológica de cada paciente.

■ Bibliografía.

1. Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, et al. Time-dependent of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52:227-37.
2. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary nodes. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:112-20.
3. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957;11:359-77.
4. Fisher ER, Redmond C, Fisher B. Histologic grading of breast cancer. *Pathol Annu* 1980;15:239-51.
5. D'Erédita G, Giardina C, Martellotta M, et al. Prognostic factors in breast cancer: the predictive value of the Nottingham Prognostic Index in patients with a long term follow-up that were treated in a single institution. *Eur J Cancer* 2001;37:591-6.
6. Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, et al. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a, b N0 M0). *Cancer* 1995;76:2266-74.
7. Harbeck N, Jakesz R. Sant Gallen 2007: Breast cancer treatment consensus report. *Breast Care* 2007;2:130-4.
8. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber, RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20:1319-29.
9. Wolf A, Hammond M, Schwartz J, et al. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118-45.
10. Perez E, Romond E, Suman V, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/ without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:abstract 512.
11. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:888-94.
12. Elledge RM, Clark GM, Chamness GC, et al. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic and black women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:705-12.
13. Marco V. Factores pronósticos en cáncer de mama. Parte II. Factores inmunohistoquímicos. *Rev Senología Patol Mam* 2008;21:198-203.
14. Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan M, et al. Prognostic and Predictive Value of Centrally Reviewed Ki-67 Labeling Index in Postmenopausal Women With Endocrine-Responsive Breast Cancer: Results From Breast International Group Trial 1-98 Comparing Adjuvant Tamoxifen With Letrozol. *J Clin Oncol* 2008;26:5569-75.
15. Elledge RM, Allred DC. Prognostic and predictive value of p53 and p21 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52:79-89.
16. Bertolini F, Mancuso P, Curigliano G, et al. The (last?) word about biomarkers for angiogenesis. *Breast* 2009; 18 (Suppl 1): S6 (Abstr S15).
17. Chang J, Hilsenbeck S. Prognostic and predictive markers. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne K (Eds). *Disease of the Breast*. Lippincott Williams and Wilkins. Filadelfia 2004;675-96.
18. Zach O, Kasparu H, Wagner H, et al. Prognostic value of tumor cell detection in peripheral blood of breast cancer patients. *Acta Med Austriaca*;2002:32-4.
19. Cristofanilli M. The biological information obtainable from circulating tumor cells. *Breast* 2009; 18 (Suppl 1) S6 (Abstract S13).
20. A Pooled Analysis of Bone Marrow Micrometastasis in Breast Cancer. *N Eng J Med* 2005;353:793-802.
21. Perou C, Sorlie T, Eisen M, et al. Molecular portraits of human tumors. *Nature* 2000;406:747-52.
22. Checa T, Ardiaca MC, Isern J, et al. De la anatomía patológica convencional a la nueva clasificación molecular del cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mam* 2008;21:162-9.
23. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5287-312.

► Capítulo 12

Tratamiento quirúrgico. Cirugía primaria. Cirugía en neoadyuvancia. Ganglio centinela.

M^a D. Sabadell Mercadal, A. Piñero Madrona, M^a J. Giménez Climent.

La cirugía del cáncer de mama invasor depende fundamentalmente de su estadificación que está a su vez en función del tamaño del tumor, la existencia de focos múltiples o bilaterales y del estado inicial de la axila.

La mastectomía radical propuesta por Halsted era la cirugía idónea hasta que la cirugía conservadora demostró su validez en términos de supervivencia, en tumores pequeños, tras los trabajos de Veronesi y Fischer. Así, son tributarias de cirugía conservadora inicial las lesiones T₁₋₃ con N₀₋₁ y M₀ de la clasificación TNM. Es fundamental la valoración multidisciplinaria del tipo de cirugía y el momento óptimo para realizarla¹.

► Extensión.

Debe ser loco-regional: sobre la mama (cirugía conservadora o mastectomía) y sobre el drenaje linfático: linfadenectomía axilar completa (Fig. 12.1)², o estudio del ganglio centinela.

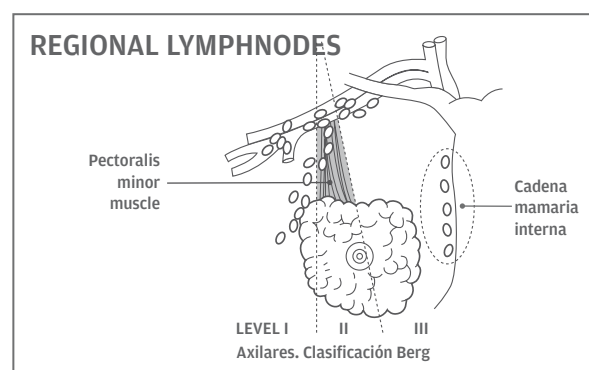


Figura 12.1. Ganglios loco-regionales

► Cirugía conservadora (CC).

Su finalidad es el control local y la máxima información oncológica con un buen resultado estético. Son condiciones indispensables el tratamiento con radioterapia adyuvante y la aceptación por parte de la paciente.

► La CC está contraindicada.

En tumores multicéntricos, microcalcificaciones extensas, enfermedad de Paget de pezón con otra lesión mamaria, relación inadecuada tamaño mama - tamaño del tumor, afectación de márgenes³ y componente intraductal extenso³. Son contraindicaciones relativas la multifocalidad, la gestación, la lesión retroareolar y la edad avanzada. La técnica quirúrgica implica la exéresis tumoral amplia (no fraccionada), con mínima manipulación de la pieza y orientación de la misma³, incluyendo la fascia pectoral sobre todo en lesiones posteriores. Al combinarla con técnicas propias de la cirugía plástica se consigue mejorar el resultado cosmético (cirugía oncoplástica).

Los tumores no palpables deben ser marcados previamente con métodos de imagen: arpón dirigido por estereotaxia o ecografía, clip+arpón o ecografía intraoperatoria. La técnica ROLL (Radio-guided Occult Lesion Localization), siempre con inyección de ^{99m}Tc intratumoral, permite localizar el tumor y diseñar los márgenes de resección⁴.

► Mastectomía.

Es la extirpación de todo el tejido glandular, piel y el complejo areola-pezón. Puede considerarse la reconstrucción inmediata con cirugía plástica en los casos que no vayan a precisar radioterapia⁵. La **incisión cutánea** recomendada es la de Stewart o la de Orr (Fig. 12.2).

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

La mastectomía simple consiste en la extirpación completa de la glándula. La mastectomía radical de Halsted incluye la glándula, la fascia pectoral, los dos músculos pectorales y todo el tejido ganglionar axilar. En la técnica Merola-Patey se conserva el pectoral mayor y en la de Madden se conservan los dos pectorales. La mastectomía ahorradora de piel con reconstrucción inmediata se considera un tratamiento oncológicamente seguro, con tasas de recidiva local y supervivencia libre de enfermedad comparables a las de la técnica clásica.

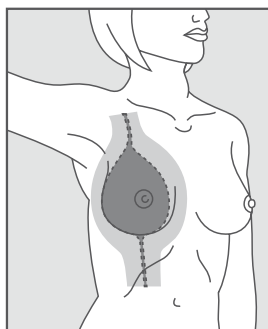
► Linfadenectomía axilar completa.

Consiste en la extirpación de todo el tejido celulo-adiposo que está situado por debajo y por detrás de la vena axilar, de la hendidura formada por el músculo subescapular y la pared torácica y el situado a lo largo del surco formado por la pared torácica y el dorsal ancho⁶. Debe conservarse el paquete vasculo-nervioso de los músculos pectorales y el pedículo del dorsal ancho, así como los vasos subescapulares y el nervio torácico largo, que se encuentra en la hendidura de las digitaciones del serrato. Debe hacerse una exploración del espacio interpectoral.

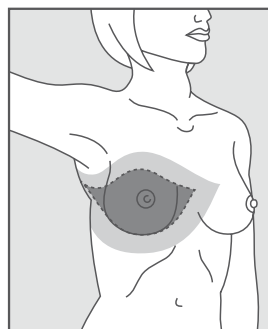
Cirugía Mamaria y Neoadyuvancia.

► Indicaciones de la neoadyuvancia.

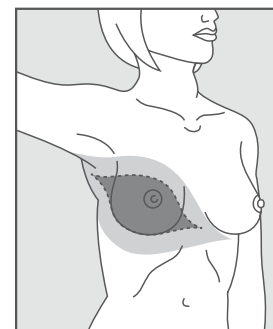
Inicialmente constituía el tratamiento de tumores que por sus características (carcinoma inflamatorio) o estadificación (carcinoma localmente avanzado) se consideraban irresecables. Este sería el concepto de **neoadyuvancia pura o terapéutica**.



► Halsted



► Stewart



► Orr

Figura 12.2. Tipos de incisiones cutáneas para mastectomía.

Después se amplió, con la intención de poder realizar una cirugía conservadora de la mama, como tratamiento inicial de tumores que, aunque resecables, precisaban de una cirugía radical¹. Es lo que describiremos a continuación como **neoadyuvancia de rescate**. Esto ha llevado a incluir como indicación casos que no son carcinomas localmente avanzados pero cuya relación entre volumen tumoral y mamario no permiten, en el momento del diagnóstico la conservación de la mama.

En relación con la biopsia del ganglio centinela, aunque inicialmente se consideró que el tratamiento neoadyuvante o terapia sistémica primaria (TSP) era una contraindicación absoluta, en la actualidad ya hay numerosas series que defienden su uso⁹, quedando pendiente la definición de los casos que más se beneficiarían y el momento de realizar la biopsia respecto a la TSP¹⁰.

► **Cirugía y neoadyuvancia de rescate.**

En este caso es primordial una adecuada valoración, tanto antes como después de administrar la TSP, mediante resonancia magnética (RM)⁸ dirigida a:

1. Descartar multicentricidad de la enfermedad, que pudiera comprometer la realización de cirugía conservadora, o detectar enfermedad contralateral.
2. Establecer, de forma lo más exacta posible, el tamaño y los límites de la lesión.
3. Permitir comparar y establecer tanto el grado como el tipo de respuesta a la TSP, y la posibilidad de obtener unos márgenes quirúrgicos oncológicamente adecuados.

Debe resaltarse la necesidad de realizar un marcaje, mediante la colocación guiada por imagen de uno o varios clips de titanio colocados en el centro y el margen más alejado de la lesión. Esto puede hacerse en el momento de la biopsia con aguja gruesa. La razón para realizarlo es la posibilidad de una respuesta clínica y radiológica lo suficientemente importante como para hacer difícil o imposible la localización de la lesión durante la cirugía. Una vez comprobada la respuesta con la segunda RM,

debe valorarse la posibilidad de llevar a cabo una cirugía conservadora segura, esto es, con márgenes suficientes que, como mínimo y en los casos de buena respuesta, suelen precisar una exéresis equivalente al volumen de la lesión inicial.

► **Cirugía y neoadyuvancia terapéutica.**

En este caso la cirugía no difiere de la cirugía radical primaria. Suele realizarse una mastectomía radical modificada con linfadenectomía axilar.

Tanto si se indica cirugía conservadora como si ésta es radical, las pacientes precisarán de radioterapia como tratamiento adyuvante. Este requisito es importante a la hora de considerar la posible reconstrucción tras cirugía radical.

Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela.

► **Concepto.**

Se denomina ganglio centinela (GC), a la primera estación de drenaje de una región linfática que sería invadida por las células tumorales. La localización, exéresis y biopsia de los GC, supone la obtención de una muestra comparativamente mucho menor que la de la linfadenectomía completa, disminuyendo la morbilidad de la intervención radical y permitiendo un estudio histopatológico más minucioso.

La técnica de la biopsia del ganglio centinela (BGC), debe seguir un protocolo definido para tres aspectos técnicos del procedimiento que incluye la Medicina Nuclear, la Cirugía y la Anatomía Patológica.

► **Técnicas para la búsqueda del GC.**

Se pueden utilizar dos tipos de marcadores: colorantes y sustancias coloides marcadas con un isótopo radiactivo (radiotrazadores), generalmente ^{99m}Tc. La adquisición de imágenes linfogammagráficas, proporciona información sobre el patrón de drenaje dominante y la presencia de drenajes únicos, múltiples y drenajes aberrantes. Con la combinación de ambos (colorantes y radiofármacos) se consigue mayor tasa de detección¹² y, aunque es posible el uso exclusivo de los radiotrazadores, no se recomienda la utilización de los colorantes como único marcador¹³ (Fig. 12.3).



Figura 12.3. Combinación de colorantes y radiotrazadores para la búsqueda del GC (a: linfogramagrafía, b: colorante y sonda detectora de radiación gamma, c: GC aislado teñido de azul y con actividad isotópica).

Estudio histopatológico del GC.

Debe realizarse mediante cortes seriados, tinción con hematoxilina eosina y técnicas de inmunohistoquímica. Muy recientemente se ha empezado a utilizar un método estandarizado para la detección de metástasis en el GC (One Step Acid Nucleic Amplification, OSNA®)¹⁴ que permite el estudio intraoperatorio del GC en un tiempo aproximado de 30 minutos.

Indicaciones y Contraindicaciones de la BGC^{13,15}.

La BGC **es aceptable con buen nivel de evidencia** en pacientes con cáncer de mama T1-2 sin afectación ganglionar, se acepta pero con nivel de evidencia limitado en tumores multifocales (dentro del mismo cuadrante), carcinoma **in situ** con indicación de mastectomía, pacientes ancianas y obesas, cáncer de mama en el varón, biopsia escisional previa (realizada en un tiempo no superior a un mes) y antes de quimioterapia primaria.

La BGC **no se recomienda por insuficiente nivel de evidencia** en tumores T3-4, carcinoma inflamatorio, carcinoma **in situ** de bajo grado o de menos de 50 mm, no se recomienda por bajo nivel de evidencia la práctica de mamoplastias de reducción, cirugía axilar previa, reconstrucción mamaria y tras quimioterapia primaria. La BGC **está contraindicada** en caso de afectación ganglionar.

Criterios de Evaluación y Estándares de Calidad de la BGC.

Para la puesta en marcha de la BGC es necesario establecer unos criterios de evaluación que afectan a la selección de pacientes, a la aplicación práctica, al equipo asistencial, al registro/base de datos y al desarrollo científico. La aplicación de la técnica de forma asistencial puede ponerse en marcha tras el aprendizaje tutorizado en centro de referencia.

Bibliografía.

1. Bonadonna G. Current and future trends in the multidisciplinary approach for high-risk breast cancer. The experience of the Milan Cancer Institute. *Eur J Cancer*, 1996;32:209-14.
2. Shin E, Minami Y, Takatsuka Y et al. Optimal management of the axilla in patients with breast cancer. *Breast Cancer* 2000;7:281-3.
3. National Comprehensive cancer Network. NCCN practice guidelines in Oncology 2010. www.nccn.org.
4. Luini A, Zurrada S, Paganelli G et al. 20 Annual Breast Cancer Symposium San Antonio 1997.
5. Rutgers EJ. Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. EUSOMA consensos Group. *EJC* 2001;37:447-53.
6. Cushman D Haagensen. Enfermedades de la mama. 2ª ed. Buenos Aires: Editorial Beta. 1979.
7. Tiezzi DG, Andrade JM, Marana HR et al. Breast conserving surgery after neoadjuvant therapy for large primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:863-7.
8. Bhattacharyya M, Dyan D, Carpenter R et al. Using MRI to plan breast-conserving surgery following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2008;98:289-93.
9. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P et al. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *Acad Radiol* 2009;16:551-63.
10. Piñero A, Giménez J, Vidal-Sicart S et al. Selective sentinel lymph node biopsy and primary systemic therapy in breast cancer. *Tumori* 2010;96:17-23.
11. Kronowitz SJ, Robb GC. Radiation therapy and breast reconstruction: a critical review of the literatura. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:395-408.
12. Cody III HS, Fey J, Akhurst T et al. Complementary of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate análisis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(1):13-9.
13. Piñero A, Giménez J, Merck B y grupo de expertos. Reunión de Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senología y Patol Mam* 2007;20 (1):16-20.
14. Tamaki Y, Akiyama F, Iwase T et al. Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients: results of a multicenter trial using the one-step nucleic acid amplification assay. *Clin Cancer Res*. 2009;15(8):2879-84.
15. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al. American society of clinical oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cáncer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-20.

► Capítulo 13

Radioterapia.

M. Algara López, J. Isern Verdum, E. Bayo Lozano, P. Iglesias García, J. Muñoz García.

Introducción.

La radioterapia es un pilar básico del tratamiento del cáncer de mama, con indicación en todas las fases de la enfermedad. La radioterapia adyuvante a la cirugía reduce la tasa de recidiva locorregional en aproximadamente dos tercios asociada a una mejora de la supervivencia¹.

El cáncer de mama es la principal indicación de irradiación². En los estudios GEICAM “El Álamo” I y II^{3,4} con 4.532 mujeres (1990-1993) y 10.322 (1994-1997), destaca el aumento de la indicación de radioterapia en estas pacientes.

En España la irradiación del cáncer de mama ha pasado del 45% en el año 1990 al 59% en el año 2000, siendo estas cifras similares a las publicadas internacionalmente⁵. Actualmente el cáncer de mama supone, aproximadamente el 30% de la carga de un Servicio de Oncología Radioterápica⁶.

La integración de la radioterapia en la secuencia del tratamiento multidisciplinar ha experimentado un cambio. Anteriormente la irradiación se administraba tras la cirugía, posteriormente la implantación de los esquemas de quimioterapia más agresivos (adriamicina, taxanos, etc) ha obligado a retrasar la irradiación al final de la quimioterapia. Cuando no existe indicación de quimioterapia tras la cirugía, la radioterapia debe iniciarse en los dos meses siguientes mientras que si hay indicación de quimioterapia la irradiación deberá administrarse en los seis meses siguientes. La aparición de nuevos esquemas de hipofraccionamiento y de la irradiación parcial acelerada conducirán a nuevas secuencias de tratamiento y posiblemente se vuelva al esquema inicial de cirugía, radioterapia y tratamiento sistémico.

La irradiación de cadenas ganglionares y, especialmente la cadena mamaria interna, o la irradiación en pacientes con menos de 4 ganglios axilares positivos son motivo de controversia. El reto del futuro será resolverlas y seguir aplicando los avances tecnológicos.

En la pasada década se ha pasado de la radioterapia estándar a la conformada o de intensidad modulada, que permite una mejor distribución de la dosis en todo el órgano y cadenas ganglionares y probablemente un mejor control local, pero fundamentalmente una disminución de la toxicidad tardía, hasta ahora principal responsable de los limitados beneficios en términos de supervivencia. Actualmente se recomienda la delimitación de volúmenes mediante imágenes de TC (simulación virtual), planificación dosimétrica en tres dimensiones y siempre que sea posible tratamiento con acelerador lineal con verificación portal. Los tratamientos en unidades de cobalto deben quedar limitados a Servicios que no dispongan de acelerador lineal.

Indicaciones y Esquema de Radioterapia

Los volúmenes que podemos tratar son:

► Mama.

Tras cirugía conservadora, tanto en carcinomas infiltrantes como en muchos intraductales. También puede estar indicada en tumores localmente avanzados que tras quimioterapia neoadyuvante no cumplan criterios de resección quirúrgica. El volumen a irradiar abarcará toda la mama con un margen de seguridad de 1-2 cm, que incluirá siempre la cicatriz de la tumorectomía. La piel y la pared torácica no serán considerados como volumen en los estadios precoces, mientras que deberán incluirse en los estadios avanzados. Actualmente este volumen se irradia mediante dos campos tangenciales opuestos, evitando al máximo el pulmón, y se utilizarán filtros compensadores en cuña o técnicas de modulación de intensidad del haz para homogeneizar la dosis. Los fotones a utilizar deberán tener una energía entre los 4 y 6 MV, en función del tamaño de la mama y de las disponibilidades. La dosis total a administrar variará entre 45-50 Gy, a una dosis de 1,8-2 Gy al día. Este esquema clásico ha sido comparado en varios estudios⁷⁻⁹ con técnicas de hipofraccionamiento (40 Gy en 15 fracciones) demostrándose una equivalencia entre ambas técnicas con una reducción del tiempo total de tratamiento a favor del esquema hipofraccionado, por

tanto es de prever que por su mayor comodidad, estos esquemas se impongan a los clásicos. También desde hace varios años se están aplicando programas de hipofraccionamiento semanal en pacientes ancianas o con enfermedades concomitantes graves. Se administran 5-6 sesiones de 5-7 Gy una vez a la semana. Estos esquemas consiguen un buen control local a costa de un peor resultado estético^{10,11}.

► **Lecho tumoral.**

Su sobreimpresión está indicada en todas las pacientes menores de 70 años tras la irradiación de la mama, según los resultados a 10 años del estudio de la EORTC publicado en 2007¹². En él, la sobreimpresión del lecho tumoral con 16 Gy produjo una reducción del porcentaje de recidivas locales en todos los grupos de edad, con mayor beneficio para las pacientes menores de 40 años. En las pacientes mayores dado su menor riesgo de recidiva se puede valorar la indicación de sobreimpresión en función de 4 factores de riesgo como: presencia de carcinoma intraductal, márgenes quirúrgicos insuficientes o afectos, grado tumoral, presencia de receptores hormonales y la afectación linfovascular, entre otros. El volumen a tratar se definirá con ayuda de exploraciones de diagnóstico por la imagen como mamografía, resonancia magnética, ecografía, o por las marcas radiopacas que pueda dejar el cirujano. Esta sobreimpresión en lecho tumoral o boost, puede realizarse mediante braquiterapia (técnica de hilos plásticos o agujas vectoras), con electrones (campo directo) o fotones (campos tangenciales pequeños). La dosis total a administrar estará en función de la presencia de los factores de riesgo local mencionados con anterioridad y oscilará entre 10 y 25 Gy, a una dosis día de 1,8-2 Gy, aunque también puede utilizarse el hipofraccionamiento. En los últimos años se están utilizando técnicas de la irradiación intraoperatoria, con electrones, fotones de kilovoltaje o braquiterapia, que exigen una colaboración muy estrecha entre cirujano y oncólogo radioterapeuta.

► **Tumor.**

Cuándo no puede realizarse la cirugía, por negativa de la paciente, imposibilidad o contraindica-

ción médica, se debe plantear la sobreimpresión del tumor primario. La técnica de tratamiento será la misma que para el lecho tumoral. Sin embargo, la dosis a administrar será sensiblemente superior: 20- 30 Gy, a una dosis de 1,8-2 Gy al día.

► **Fosa supraclavicular homolateral.**

Su irradiación está indicada en todas las pacientes que presenten afectación de 4 o más ganglios axilares, linfadenectomía insuficiente (menos de 10 ganglios), afectación supraclavicular o tumores localmente avanzados. En el volumen de tratamiento se incluirán los ganglios supraclaviculares, infraclaviculares y los del ápex axilar. La técnica de tratamiento se basa en un campo directo, en ocasiones inclinado 5-10° para evitar la irradiación del esófago y de la médula espinal, utilizando fotones de 4-6 MV. La dosis total a administrar será de 45-50 Gy a una dosis día de 1.8-2 Gy, y en caso de afectación de los ganglios supraclaviculares, puede realizarse una sobreimpresión de 10-20 Gy con campo directo (fotones o electrones). No existe evidencia científica para utilizar el hipofraccionamiento en estas pacientes. En aquellas pacientes con 1-3 ganglios afectados, se individualiza cada caso y se plantea la irradiación de la fosa supraclavicular en función de factores de riesgo como edad, estatus hormonal, estadio, afectación del tejido adiposo axilar, etc. Si se opta por la irradiación la técnica y el esquema del tratamiento son los habituales.

► **Ápex axilar.**

Se trata de completar la dosis recibida por el campo supraclavicular a nivel de la línea media axilar. Indicado en caso de enfermedad axilar voluminosa o persistente, o linfadenectomía insuficiente. El volumen incluirá los ganglios del ápex axilar, es decir, el nivel III axilar. Normalmente se realiza con un campo posterior directo con fotones de 4-18 MV. Este complemento de dosis podrá realizarse de forma concomitante con el resto de tratamiento o al final del tratamiento, administrando una dosis de 2 Gy/día.

► **Axila.**

En pacientes en las que no se haya realizado linfadenectomía axilar, que esta se considere insuficiente

o en caso de persistencia de enfermedad conocida, está indicada la irradiación de los tres niveles axilares. La dosis total administrada será de 45-50 Gy con fraccionamiento de 1.8-2 Gy/día. En caso de afectación macroscópica, podrá realizarse una sobreimpresión de 10-20 Gy. En este caso tampoco existe evidencia científica para utilizar las técnicas de hipofraccionamiento.

► Cadena mamaria interna.

Su irradiación es dudosa. No existe evidencia científica que justifique su tratamiento. Actualmente se irradia en pacientes con ganglio centinela de esta cadena positivo. El volumen incluirá los ganglios de la cadena mamaria interna homolateral. La mejor técnica de tratamiento es campo directo con una combinación de fotones de 4-6 MV y electrones. La dosis total a administrar será de 45-50 Gy a una dosis día de 1.8-2 Gy.

► Pared torácica.

Está indicado en recidivas locales en pacientes no irradiadas previamente y tras cirugía radical en casos de lesiones multifocales o localmente avanzadas (T3 o T4) y en el resto si existe afectación de 4 o más ganglios axilares, en pacientes con 1-3 ganglios afectos, debe individualizarse cada caso, en función de factores de riesgo. El volumen a tratar es la pared torácica donde asentaba la mama. Siempre que sea posible se incluirá toda la cicatriz de la mastectomía. La técnica de tratamiento dependerá de la antropometría de la paciente y puede realizarse mediante un campo directo de electrones de 6-12 MV o con campos tangenciales de forma similar a la irradiación mamaria. En nuestro país se utilizan más los campos tangenciales de fotones (datos no publicados del Grupo de Mama de SEOR). La dosis total a administrar será del orden de 45-50 Gy a una dosis de 1,8-2 Gy al día. En este caso tampoco existe suficiente evidencia como para plantear las técnicas de hipofraccionamiento.

► Prótesis.

Las mejoras en las técnicas de reconstrucción mamaria implican la posibilidad de ofrecer a un grupo amplio de pacientes la reconstrucción inmediata tras una mastectomía consiguiendo una

mejora en el aspecto estético y psicológico muy importante. Por tanto, existe un aumento de pacientes tributarias de irradiación portadoras de prótesis^{13,14}. Si se conoce la necesidad de radioterapia tras la cirugía, es mejor utilizar una reconstrucción autóloga¹⁵, en segundo lugar con prótesis biológicas definitivas. Intentaremos evitar la irradiación de expansores de prótesis. La irradiación de prótesis heterólogas o mixtas no comporta una disminución de la eficacia de la irradiación¹⁶, sino una disminución del resultado estético¹⁷, especialmente por contractura capsular. Las dosis a administrar serán las habituales en la neoplasia de mama y la técnica de irradiación deberá estar basada en dosimetría tridimensional con imágenes de TC y la irradiación se realizará con fotones de alta energía de un acelerador lineal¹⁸.

► Cuadrante o volumen parcial.

Los buenos resultados obtenidos con el tratamiento conservador¹⁹⁻²² están conduciendo a nuevo intento de descenso en la agresividad terapéutica. Existen diversos ensayos clínicos que plantean la irradiación parcial acelerada^{23,24} de la mama como una alternativa en pacientes de buen pronóstico local. Con esta técnica se consigue administrar una dosis suficiente al cuadrante afecto de la mama en una única sesión intraoperatoria²⁵ o en varias sesiones administradas en una semana. Disminuyendo el tiempo se logra aumentar la comodidad para la paciente; realizar la irradiación la semana después de la cirugía, antes de la quimioterapia y no esperar a que ésta finalice^{26,27}; y disminuir la carga de trabajo de las unidades de radioterapia²⁸.

Toxicidad.

La toxicidad depende de factores como: el volumen a tratar, la técnica de irradiación, la energía del haz, el fraccionamiento, la dosis total, así como los tratamientos sistémicos previos y/o concomitantes y el estado de cada paciente²⁹. Los principales órganos de riesgo en la irradiación de la mama son el pulmón homolateral y el corazón (especialmente en la irradiación de la mama izquierda) si bien, gracias a los avances tecnológicos la toxicidad en estos órganos ha disminuido considerablemente³⁰.

La irradiación de las áreas ganglionares supraclavicular y mamaria interna puede comportar cierto grado de esofagitis o faringitis si bien los síntomas acostumbran a ser leves.

A pesar de que la piel no es un órgano de riesgo, la radiodermitis es la toxicidad aguda de mayor importancia y la que comporta más alteraciones para la paciente. Tras cirugía conservadora, las localizaciones más frecuentes y de mayor intensidad de la radiodermitis serán el surco submamario y los pliegues de la axila. La evolución habitual de la toxicidad cutánea de la mama durante el tratamiento será: eritema moderado-grave pudiendo ir acompañado de prurito, descamación seca e hiperpigmentación, y en algunos casos y en especial en las zonas mencionadas anteriormente descamación húmeda pudiendo ir acompañada de infección. Los efectos crónicos incluyen hiperpigmentación, telangectasias y fibrosis subcutánea. La toxicidad cutánea radioinducida ha sido ampliamente documentada e investigada, pero debido a la subjetividad de las escalas de medida utilizadas, en la mayoría de casos, no existe una estandarización en la prevención y cuidados³¹.

• Cuidados.

Es importante informar a la paciente de los signos y síntomas derivados de la irradiación así como realizar una educación sobre los cuidados, los principales son:

- Proteger la piel de la zona de tratamiento de la exposición solar y de los cambios térmicos, se aconseja evitar la exposición solar durante el tratamiento y los meses posteriores.
- Utilizar tejidos de algodón e hilo que sean anchos. Si utilizan sujetadores, preferiblemente de algodón sin anillas, similares a los de practicar deporte. Adecuada higiene de la piel con agua tibia y jabón neutro³² o suave, sin frotar, pasando suavemente la mano.
- Evitar productos en la zona de irradiación que puedan irritar la piel como lociones que contengan alcohol, perfumes, desodorantes, colonias, povidona yodada, etc.
- Hidratar la piel con cremas emolientes, tipo avena, aloe vera, caléndula o rosa de mosqueta

(consultar previamente con el personal sanitario de radioterapia), es recomendable que cualquier producto tópico sea de absorción rápida y que se aplique con suficiente antelación antes de la sesión de tratamiento para evitar el efecto bolus³³.

Tratamiento Tópico de la Radiodermitis.

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

Eritema intenso e hiperpigmentación: Supone un grado 1 de toxicidad y puede acompañarse de prurito. Se añadirá: compresas frías, productos cosméticos de limpieza para pieles sensibles, aloe vera³⁴ o aceite de rosa de mosqueta.

Descamación seca: Supone un grado 2 de toxicidad. Se deberá añadir: lociones hidratantes específicas para pieles irradiadas, Biafina³⁵ o caléndula³⁶.

Descamación húmeda: Supone un grado 3 de toxicidad. Se añadirá: pomadas epitelizantes que contengan vitaminas A, D, E y óxido de zinc o cremas con corticoesteroides al 1%.

En reacciones dérmicas extensas, es conveniente cubrir la zona con apósitos de silicona no adhesivos o apósitos de tul en dermatitis húmedas con exudado purulento o con riesgo de infección, se pueden utilizar apósitos con hidrofibra de hidrocoloides con iones de plata³⁷.

■ Bibliografía.

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
2. Mock U, Mayer R, Potter R et al. The med AUSTRON/OGRO patterns of care study on radiotherapy indications in Austria. *Radiother Oncol* 2004;73 (Suppl 2):S29-34.
3. Martín M, Llombart-Cussac A, Lluch A, et al. Estudio epidemiológico del grupo GEICAM sobre el cáncer de mama en España (1990-1993): proyecto "El Álamo". *Med Clin* 2004;122(1):12-17.
4. Martín M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, et al. The "Alamo" project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. *Clin Transl Oncol* 2006;8(7):508-518.
5. Foroudi F, Tyldesley S, Walker H, et al. An evidence-based estimate of appropriate radiotherapy utilization rate for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1240-53.
6. Algara M, Sanz X, Foro P et al. Use of radiation treatment units in breast cancer. Changes in last 15 years. *Clin Transl Oncol* 2008;10:47-51.
7. Munshi A, Budrukkar A. Hypofractionated radiation therapy in breast cancer: a revolutionary breakthrough or a long way to go?. *J Clin Oncol* 2007;25(4):458-9.

8. Whelan T, Mackenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(15):1143-50.
9. The Start Trialists Group. The UK Standardisation of breast Radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371(9618):1098-107.
10. Rodríguez N, Algara M, Sanz X et al. In regard to dr Ortholan et al. *Int J Radiat Biol Oncol Phys* 2005;62(2):616.
11. Algara M, Foro P, Reig A et al. Edad avanzada y neoplasia de mama. Utilidad del hipofraccionamiento. Resultados preliminares. *Oncología* 1999;22(4):35-40.
12. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(22):3259-65.
13. Conferencia de consenso sobre: Reconstrucción mamaria. Sociedades Españolas de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora, de Oncología Radioterápica, de Diagnóstico por la Imagen en Mama y Sección de Patología Mamaria de la Asociación Española de Cirujanos. Valencia, Septiembre de 2007.
14. Pomahac B, Recht A, May JW et al. New trends in breast cancer management: is the era of immediate breast reconstruction changing? *Ann Surg* 2006;244:282-8.
15. Hussien M, Salah B, Malyon A et al. The effect of radiotherapy on the use of immediate breast reconstruction. *Aur J Surg Oncol* 2004;30(5):490-4.
16. Wright JL, Cordeiro PG, Ben-Porat L et al. Mastectomy with immediate expander-implant reconstruction, adjuvant chemotherapy, and radiation for stage II-III breast cancer: treatment intervals and clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):43-50.
17. Thomson HJ, Potter S, Greenwood RJ et al. A prospective longitudinal study of cosmetic outcome in immediate latissimus dorsi breast reconstruction and the influence of radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2008;15(4):1081-91.
18. Soong IS, Yau TK, Ho CM, et al. Post-mastectomy radiotherapy after immediate autologous breast reconstruction in primary treatment of breast cancer. *Clin Oncol* 2004;16:283-9.
19. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233-41.
20. Veronesi U, Cascinelli N, Luigi M et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1227-32.
21. Algara M, Valls A, Foro P et al. Control local y resultado estético en el tratamiento conservador del cáncer de mama. Análisis de 397 casos consecutivos. *Rev Clin Esp* 1999;199(1):18-24.
22. Algara M, Sanz X, Foro P et al. N Risk factors of local relapse in breast cancer: the importance of age. *Clin Transl Oncol* 2007;9:110-6.
23. Guinot L, Arribas L, Guedea F et al. Irradiación parcial de la mama con braquiterapia: un nuevo enfoque terapéutico. *Rev Senología Patol Mam* 2006;19(3):82-7.
24. Limbergen EV, Weltens C. New trends in radiotherapy for breast cancer. *Curr Opin Oncol* 2006;18(6):555-62.
25. Intra M, Leonardi C, Luini A et al. U. Full dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast surgery: broadening the indications. *Arch Surg* 2005;140(10):936-9.
26. Hershman DL, Wang X, McBride R et al. Delay in initiating adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(5):1353-60.
27. Vujovic O, Cherian A, Yu E et al. The effect of timing of radiotherapy alter breastconserving surgery in patients with positive or close resection margins, young age, and node -negative disease, with long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):687-90.
28. MacDonald SM, Teghian AG. Partial breast irradiation: towards a replacement for wholebreast irradiation? *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7(2):123-34.
29. Pérez LA, Calvo FL et al. Guía terapéutica de soporte en oncología radioterápica. Grupo de Investigación en Oncología Radioterápica. Barcelona: 1ª ed; Masson; 2004.
30. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005;16;97 (6):419-24.
31. McQuestion M. Evidence-Based Skin Care Management in Radiation Therapy. *Seminars in Oncology Nursing* 2006;22(3):163-73.
32. Roy I, Fortin A, Larochelle M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiotherapy and Oncology* 2001;58:333-9.
33. Burch S, Parker, Vann AM, Arazie JC. Measurement of 6-MV X-Ray Surface Dose when Topical Agents are Applied Prior to External beam Irradiation. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys* 1997;38,2:447-51.
34. Williams MS, Burk M, Loprinzi CL, et al. Phase III doubleblinded evaluation of aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:345-9.
35. Fisher J, Scott C, Stevens R et al. Randomized phase III study comparing Best Supportive Care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 97-13. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2000; 48,5:1307-10.
36. Pommier P, Gomez F, Sunyach MP et al. Phase III Randomized Trial of Calendula Officinalis Compared With Trolamine for the Prevention of Acute Dermatitis During Irradiation for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1447-53.
37. Caruso DM, Foster KM, Blome-Everwein SA et al. Randomized Clinical Study of Hidrofiber Dressing with Silver or Silver Sulfadiazine in the Management of Partial-Thicknes Burns. *Journal of Burn Care & Research* 2006;27,3:298-309.

► Capítulo 14

Quimioterapia y tratamiento biológico en cáncer de mama precoz.

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

Introducción.

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

Tratamiento Quimioterápico Adyuvante.

• Indicaciones.

Tradicionalmente el estatus ganglionar ha constituido el factor pronóstico más importante en cáncer de mama, permitiendo definir dos grandes grupos de pacientes, aquellas con y sin afectación axilar. Mientras que en el caso de las pacientes con afectación axilar siempre existía indicación de quimioterapia, las indicaciones en las enfermas con axila negativa eran las siguientes. (Tabla 14.1)

TAMAÑO TUMORAL	SIN FACTORES RIESGO	CON ALGÚN FACTOR RIESGO
► Menor de 10 mm	Si RH +, HT Si RH -, QT si >5mm	Si RH +, QT + HT Si RH -, QT
► Entre 10-20 mm	Si RH +, HT en pacientes mayores. Resto, QT + HT Si RH -, QT	Si RH +, QT + HT Si RH -, QT
► Mayor de 20 mm	Si RH +, QT + HT Si RH -, QT	Si RH +, QT + HT Si RH -, QT

Tabla 14.1. Tratamiento adyuvante en pacientes con ganglios negativos.

Se consideran factores de riesgo según la conferencia de Sant Gallen 2001 la edad <35 años, tamaño tumoral >2cm, grado histológico 2-3, receptores hormonales negativos, sobre-expresión/amplificación de HER2 y la presencia de invasión vascular o linfática.

Actualmente, sin embargo, gracias a los estudios de biología molecular y perfiles génicos se están introduciendo cambios que están permitiendo establecer una nueva clasificación con valor pronóstico y predictivo de respuesta en lugar de la clasificaciones clásicas. Dentro de estos avances hay que destacar dos plataformas genéticas, el Oncotype DX®¹ y el MammaPrint®². El Oncotype DX® es una firma génica de uso cada vez más generalizado en EEUU para la toma de decisiones en pacientes sin afectación axilar y receptores hormonales positivos, que se realiza con muestras en parafina. Está basada en un panel de 21 genes aplicados retrospectivamente en ensayos de adyuvancia del NSABP con tumores sin afectación axilar. Mediante este panel se obtiene una puntuación, en escala continua, denominada RS (Recurrent Score). En función de la misma las pacientes son divididas en 3 grupos pronóstico: <18 puntos, recurrencia a los 10 años de 6.8%, 18-30 puntos, 14.3% y >30 puntos, 30%. Actualmente está en marcha un estudio prospectivo para validar esta firma (TAYLORx). El Instituto del Cáncer de Holanda estudió los niveles de expresión genética en el tumor en fresco, pudiendo establecer un perfil de 70 genes para la predicción de metástasis a distancia prematuras (recurrencias en menos de 5 años), diseñando un chip que evalúa la expresión de RNA m de los 70 genes por triplicado denominado MammaPrint®², de aplicación en pacientes con y sin afectación axilar. Su validación prospectiva se establecerá según los resultados del ensayo MINDACT, actualmente en reclutamiento.

Esquemas con Antraciclinas.

- El beneficio de las antraciclinas frente a esquemas sin antraciclinas tipo CMF fue demostrado en múltiples estudios y fue recogido en el último meta-análisis de Oxford³, demostrando una reducción del riesgo anual de recaída del 12% y de muerte de un 11% frente a CMF, ambos estadísticamente significativos. Este beneficio es independiente del uso de tamoxifeno, estatus hormonal y afectación axilar.
- Los esquemas más utilizados en Europa son FAC (5-fluorouracilo, adriamicina, ciclofosfamida) o

FEC (5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida), frente a AC (adriamicina, ciclofosfamida), de uso más habitual en EEUU.

- La duración óptima es de 6 ciclos (4 con el esquema AC), administrados cada 21 días.
- Los esquemas con antraciclinas sin taxanos se utilizan en pacientes con ganglios negativos con indicación de quimioterapia adyuvante pero que no presentan ninguno de los criterios de riesgo de Sant Gallen.
- La toxicidad más habitual derivada del uso de antraciclinas es la alopecia, presente en el 100% de las pacientes y la emesis, cuya incidencia ha disminuido significativamente tras la introducción de potentes antieméticos como el aprepitant®. Sin embargo la toxicidad más relevante es la cardíaca.

Esquemas con Antraciclinas y Taxanos.

- Los esquemas con antraciclinas y taxanos han sido tradicionalmente utilizados en el tratamiento adyuvante de pacientes con afectación axilar.
- En pacientes con ganglios negativos con criterios de riesgo la incorporación de los taxanos ha sido más reciente, como consecuencia de la comunicación de los resultados de estudios como TARGET O/GEICAM 9805⁴, que evalúa el papel de TAC (docetaxel, adriamicina, ciclofosfamida) comparado con FAC (fluorouracilo, adriamicina, ciclofosfamida), en pacientes sin afectación axilar y con factores de riesgo de Sant Gallen, demostrando diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de enfermedad a favor de TAC. Otros estudios con un diseño similar, como el GEICAM 2003-10, están pendientes de resultados.
- La administración de antraciclinas y taxanos puede ser secuencial, con esquemas como AC x 4 ciclos, seguido de docetaxel trisemanal x 4 ciclos o paclitaxel semanal x 12 ciclos, o bien concomitante con el esquema TAC x 6 ciclos. Diferentes estudios han comparado la administración concurrente frente a la secuencial (AC seguido de docetaxel frente a TAC). En San Antonio Breast Cancer Symposium 2008 se presentaron los estudios NSABP-B30⁵ y BCIRG-005⁶, con resultados contradictorios. Mientras el primero demuestra

diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia libre de progresión (SLE) y supervivencia global (SG) a favor del tratamiento secuencial, dichas diferencias no se alcanzan en el BCIRG-005, demostrando igualdad en términos de eficacia.

- En la práctica se tiende a usar el esquema TAC en pacientes jóvenes, con buen estado general (PS 0), siempre junto a factores de crecimiento (G-CSF) administrados de forma profiláctica, puesto que la tasa de neutropenia febril sin la administración de factor de forma profiláctica es del 24%.
- Las toxicidades más frecuentemente asociadas a la administración de taxanos son alopecia, artroalgias, neurotoxicidad, retención hídrica y toxicidad hematológica. La emesis es mucho menos significativa que en el caso de las antraciclinas.
- Recientemente han sido publicados los datos de un meta-análisis realizado por De Laurentis et al⁷ en el que se evalúa el papel de los taxanos en adyuvancia. Se han incluido datos de 13 estudios con más de 20.000 pacientes, observándose una reducción estadísticamente significativa del 17% en el riesgo de recaída y del 15% en el riesgo de muerte al añadir taxanos al tratamiento con antraciclinas. Dicha reducción es independiente del tipo de taxano, estado de los receptores hormonales, edad de la paciente o afectación axilar.

Esquemas sin Antraciclinas.

- Durante los últimos años múltiples estudios retrospectivos han evaluado el beneficio de las antraciclinas como tratamiento adyuvante en función del status de HER2, sugiriendo que dicho beneficio se limita a pacientes con sobreexpresión de *cerbB2* y que, por tanto, su uso podía obviarse en pacientes HER2 negativas. El último en publicarse es el metanálisis de Gennari et al⁸. Se han incluido 8 estudios en los que se comparaba un régimen con antraciclinas con otro sin antraciclinas. En las pacientes con sobre expresión/amplificación de HER2 los regímenes con antraciclinas son superiores en términos de supervivencia libre de recidiva y supervivencia global frente a regímenes sin antraciclinas. En pacientes con HER2 negativo, las antraciclinas no demuestran

estos beneficios en supervivencia libre de progresión ni en supervivencia global.

- La publicación del estudio BCIRG 006⁹, en el que el esquema con docetaxel, carboplatino y trastuzumab (TCH) se perfila como una alternativa con eficacia similar a AC x 4 ciclos seguido de docetaxel y trastuzumab x 4 ciclos, pone en entredicho incluso el papel de las antraciclinas en pacientes HER2+.
- El estudio de US Oncology 9735¹⁰, que compara AC (adriamicina, ciclofosfamida) frente a TC (docetaxel, ciclofosfamida) en pacientes con estadios I, II y III, demuestra diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de progresión a favor de TC. En supervivencia global estas diferencias no alcanzan la significación estadística.
- Sin embargo, los resultados positivos de los estudios con regímenes sin antraciclinas deben ser considerados por el momento una alternativa en pacientes en las que se desee evitar la toxicidad derivada del tratamiento con antraciclinas.

Esquemas con Nuevos Agentes Quimioterápicos.

• Capecitabina.

- Aunque todavía no está aprobada en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama, existen diferentes estudios que evalúan el papel de la capecitabina en este contexto, como el estudio finlandés FinXX-trial¹¹, presentado en San Antonio Breast Cancer Symposium 2008. Se trata de un estudio fase III en el que pacientes con ganglios positivos o ganglios negativos de riesgo son randomizadas a recibir docetaxel seguido de FEC comparado a una rama experimental con capecitabina y docetaxel seguido de capecitabina, epirrubicina y ciclofosfamida, demostrando diferencias a favor del brazo con capecitabina tanto en SLE como en SG, alcanzando la significación estadística en SLE.
- Otros estudios actualmente en fase de reclutamiento y pendientes de resultados son el CIBOMA para pacientes con tumores con perfil triple negativo y el ensayo GEICAM 2003-10, respectivamente.

• Gemcitabina.

- Existen estudios que evalúan el papel de la gemcitabina en el tratamiento del cáncer de mama precoz, como el tAnGo, presentado en ASCO 2008, con resultados de momento negativos.

Tratamiento Biológico Adyuvante.

• Trastuzumab.

- El receptor HER2 se encuentra amplificado en aproximadamente un 25% de las pacientes con cáncer de mama, confiriendo un aumento del riesgo de metástasis y una reducción del tiempo a la progresión y de la supervivencia global.
- Los anticuerpos monoclonales anti-HER-2 han sido la primera estrategia terapéutica dirigida utilizada en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo.
- El trastuzumab (Herceptin®) es un anticuerpo monoclonal humanizado que reconoce el dominio extracelular del receptor y posee actividad antitumoral.
- Existen cuatro ensayos fase III que evalúan la incorporación de trastuzumab adyuvante en pacientes con Her-2 positivo (NSABP B-31, NCCTG N9831 (analizados de forma conjunta)¹⁰ HERA^{11,12} y BCIRG⁸), demostrando diferencias estadísticamente significativas tanto en términos de SLE como en SG a favor de los esquemas con trastuzumab.
- La mayor parte de las pacientes incluidas en estos estudios presentan afectación ganglionar. En este grupo de pacientes, por tanto, la quimioterapia siempre debe asociarse a la administración de trastuzumab.
- El uso de trastuzumab en pacientes con ganglios negativos y sobreexpresión de HER2 se analiza tan sólo en 2 estudios, el HERA y el BCIRG 006, incluyen aproximadamente un 30% de pacientes sin afectación axilar cada uno. En ambos estudios existe una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de recidiva en el grupo con trastuzumab, manteniéndose estas diferencias en el análisis por subgrupos para las pacientes sin afectación axilar. Por tanto, el tratamiento de las pacientes con sobreexpresión/amplificación de HER2 con ganglios negativos y factores de

riesgo de recaída se debe basar en la administración de quimioterapia y trastuzumab¹³.

- La principal toxicidad del trastuzumab es la cardíaca, con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Por este motivo, el trastuzumab siempre debe administrarse de forma secuencial con las antraciclinas.
 - Puesto que los taxanos carecen de toxicidad cardíaca significativa, la administración con trastuzumab puede ser concurrente.
 - Durante el tratamiento con trastuzumab se realizará una monitorización de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía o ventriculografía isotópica cada 3 meses.
- **Lapatinib.**
- El lapatinib es un inhibidor de tirosin-kinasa que actúa inhibiendo HER2 y EGFR.
 - Diferentes estudios han demostrado su eficacia en cáncer de mama metastático HER2 positivo. Actualmente existen dos estudios pendientes de resultados, el TEACH y el ALTTO, que evalúan su papel en adyuvancia.
- **Bevacizumab.**
- El bevacizumab ha demostrado un incremento en supervivencia libre de progresión en combinación con taxanos en enfermedad avanzada.
 - Estos datos positivos han dado pie al desarrollo de estudios en adyuvancia.
 - De momento tan sólo existen datos de estudios fase II de combinación con AC seguido de paclitaxel, demostrando un posible incremento del fallo cardíaco cuando el bevacizumab se administra simultáneamente con antraciclinas. No se han comunicado todavía datos de eficacia.

■ Bibliografía.

1. Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-26.
2. Van de Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999-2009.
3. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
4. Martín M, Lluch A, Seguí M. et al. Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for high-risk, node-negative breast cancer comparing TAC with FAC: 5-year efficacy analysis of the GEICAM 9805 trial. *J Clin Oncol* 24;34:5381-7.
5. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE, et al. NSABP B-30: Definitive analysis of patient outcome from a randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer. 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-14, 2008; San Antonio, Texas. Abstract 75.
6. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J et al. BCIRG 005 main efficacy analysis: a phase III randomized trial comparing docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC®T) in women with Her-2/neu negative axillary lymph node positive early breast cancer. *SABCS 2008*. Abstract 77.
7. De Laurentiis M, Cancelli G, D'Agostino D et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 1;26(1):44-53.
8. Gennari A, Sormani MP, Pronzato P et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Jan 2;100(1):14-20.
9. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACTAM) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *SABCS 2005*. Abst 1.
10. Jones SE, Holmes FA, O'Shaughnessy SA et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1177-83.
11. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P, Huovinen R et al. Significant improvement in recurrence-free survival (RFS) when capecitabine (X) is integrated into docetaxel (T) → 5-FU + epirubicin + cyclophosphamide (CEF) adjuvant therapy for high-risk early breast cancer (BC): interim analysis of the FinXX-trial. *SABCS 2008*. Abstract 82.
12. Romond EH, Pérez EA, Bryant J. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2- positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673-84.
13. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2- positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1659-72.

► Capítulo 15

Tratamiento hormonal adyuvante en cáncer de mama.

M. Bellet Ezquerro.

Los objetivos del tratamiento adyuvante sistémico son disminuir la recurrencia y aumentar la supervivencia global. Se acepta que, tras el tratamiento primario quirúrgico hasta el 40% de pacientes, considerando globalmente ganglios negativos y positivos, presentarán recurrencia a 10 años. Por otro lado, aproximadamente 60-70% de pacientes presentan tumores primarios hormonossensibles ($\geq 10\%$ de tinción nuclear por técnicas de inmunohistoquímica). Para este subgrupo de pacientes el tratamiento hormonal sistémico representará una maniobra terapéutica crucial y, en muchos casos, la más relevante para la reducción del riesgo de recidiva. El tratamiento hormonal adyuvante (THA) se considerará en prácticamente todos los casos, ya sea como opción sistémica única (en tumores de bajo riesgo, incluso en carcinoma ductal **in situ**), o bien tras la quimioterapia, en tumores de alto riesgo. No se ofrecerá a pacientes con tumores receptor hormonal (RH) negativo, dado que en este grupo no existe beneficio relevante¹. A la hora de plantear el THA diferenciaremos las pacientes pre- de las postmenopáusicas.

Tratamiento Hormonal Adyuvante en Pacientes Postmenopáusicas

Durante décadas el tamoxifeno (modulador selectivo de la respuesta a estrógenos, mecanismo de acción competitivo, dosis 20 mg/d x 5 años) ha sido considerado el gold standard de THA. El meta-análisis¹ le confiere una reducción del 42% y 23% en la tasas anuales de recurrencia y muerte, respectivamente, en la población postmenopáusica con o sin afectación ganglionar. En la última década se han comunicado múltiples estudios²⁻¹⁷ que han demostrado el beneficio de la implementación de los inhibidores de la aromatasa (IA) de última generación (letrozol 2.5 mg/d, anastrozol 1 mg/d, exemestano 25 mg/d) en el tratamiento hormonal adyuvante de las pacientes postmenopáusicas. El mecanismo de acción de los IA es la inhibición de

la conversión de andrógenos a estrógenos, que resulta en una disminución $\geq 90\%$ de los estrógenos circulantes. Los IA se han evaluado, con respecto a tamoxifeno, ya sea substituyéndolo de entrada (monoterapia de inicio)²⁻⁶, substituyéndolo tras 2-3 años de adyuvancia con tamoxifeno (switch o secuencial)⁷⁻¹⁵ o incorporándolos tras 5 años de tratamiento con tamoxifeno (terapia de continuación)¹⁵⁻¹⁷. Los resultados de las últimas actualizaciones de los principales estudios dentro de cada estrategia se resumen en la Tabla 15.1 (Véase pág. 62).

► IA vs tamoxifeno: Estrategia de inicio.

El estudio ATAC² (Anastrozole, Tamoxifen Alone or in Combination) fue el primero en llevarse a cabo y comunicar resultados. A 100 meses, y considerando únicamente la población receptor estrógeno positivo (RE+), el tratamiento con anastrozol se asoció a beneficios significativos en supervivencia libre de enfermedad (SLE), recurrencia contralateral y a distancia (SLRD), sin impacto en la supervivencia global (SG). En el estudio BIG1-98⁴, con 76 meses de seguimiento, se observaron beneficios en SLE en el brazo con letrozol, con una tendencia a una mejor SG ($p=0.08$), que podría alcanzar marginalmente significación estadística tras censurar el subgrupo (25%) de pacientes que habían sido cruzados de tamoxifeno a letrozol al abrirse el ciego. El último estudio en comunicar resultados ha sido el estudio TEAM⁶, que se planteó inicialmente como una comparación directa de exemestano vs tamoxifeno x 5 años. El diseño original del estudio se modificó a 2.75 años de iniciado, tras conocerse los resultados positivos del ensayo IES, de manera que el brazo de tamoxifeno en monoterapia pasó a ser un brazo secuencial (Tamoxifeno x 2-3 años → Exemestano x 2-3 años). Los resultados comunicados hasta el momento censuran los eventos a partir de los 2.75 años, por lo que en realidad se limitan a comparar ambas monoterapias, describiendo beneficios significativos en SLR y SLRD. En términos de SLE existe un beneficio no significativo en el análisis por intención de tratamiento, que alcanza la significación estadística en el análisis por tratamiento realmente recibido.

► Estrategia Estudio	► Esquema	► N	► Seg(m)	► Supervivencia libre de recidiva		► Supervivencia libre de recidiva a distancia		► Supervivencia global
				Reducción relativa de riesgo (%)	Reducción absoluta de riesgo (%)	Reducción relativa de riesgo (%)	Reducción absoluta de riesgo (%)	Reducción relativa de riesgo (%)
► Inicio								
ATAC ^{2a}	A vs T	6241	100	15 (p=0.003)	2.4 (5a) 4.1 (10a)	16 ^{aa} (p=0.02)	1.3 (5a) 2.4 (10a)	3 (p=0.7)
BIG 1-98 ³	L vs T (Core Analysis)	4922	51	18 (p=0.007)	2.9	19 (p=0.03)		(p=0.35)
BIG1-98 ⁴	L vs T (25%cruzados a L en el brazo T)	4922	76	ITT:12 (p=0.03) Cens:16 (p NR)	NR	ITT:15 (p=0.05) Cens:19 (p NR)	NR	ITT:13 (p=0.08) Cens:19 (p NR)
Metaanálisis ⁵	A/L vs T	9856	46.8	20 p=0.00004)	2.9 (5a) 3.9 (8a)	12 (p=0.04)	NR	7 (p=0.28)
TEAM ⁶	T vs E (análisis a los 2.75 años, antes del switch)	9766	32	ITT (SLE): 11% (p=0.12) PP: 17% (p=0.02) ITT (SLR): 15% (p=0.02)	NR	ITT:19 (p<0.03)	NR	NR
► Switch o secuencial (tras 2-3 años de tamoxifeno)								
IES ⁷	T→ E vs T	4742	55.7	24 (p=0.00019)	3.3	17 (p=0.03)	NR	15 (p=0.08) 17 (p=0.05) ^b
ARNO 95 ^{8 c}	T→ A vs T	979	30.1	34 (p=0.049)	4.2	NR	NR	47 (p=0.045)
ABCSG8 ⁹ (secuencial)	T→ A vs T	2192	72	21 (p=0.038)	NR	14 NS	NR	23 (p=0.025)
ABCSG8 /ARNO ¹⁰	T→ A vs T	3224	28	40 (p=0.0009)	3.1	39	2	NR (p=0.16)
ITA ¹¹	T→ A vs T	448	64	44 (p=0.01)	5.8	NR	NR	44 (p=0.1)
Metaanálisis ARNO / ITA ABCSG8 ¹²	T→ A vs T	4006	30	41 (p= 0.0001)	3	39 (p=0.002)	2	29 (0.04)
Metaanálisis ARNO ITA ABCSG8 IES ¹³	T→ A/E vs T	9015	43.9	29 (p<0.00001)	3.1 (3a) 3.5 (6a)	24 (p=0.001)	NR	22 (p=0-02)
GROCTA4B+ ITA ¹⁴	T→ AG vs T T→ A vs T	828	78	NR	NR	NR	NR	49 (p=0.007)
BIG1 98+FEMTA ^{4 d}	L vs T→ L	3094	71	HR 1.05 (0.84-1.34) (a favor L)	1.8 (2.3N+,1.4N-) 0%	HR 1.22 (0.88-1.69) (a favor L)	NR	HR 1.13 (0.83-1.53) (a favor L)
	L vs L→T	3086		HR 0.96 (0.76-1.21) (a favor L→T)		HR 1.05 (0.75-1.47) (a favor L)		HR 0.90 (0.65-1.24) (a favor L→T)
► Continuación (tras ≈ 5 años de tamoxifeno)								
MA 17 ¹⁵	T → L x5 a vs T → Placebo	5170	30	42 (p<0.001)	4.6 ^e	40	2.9 ^e	18 (p=0.3) 39 (p=0.04) en N+
NSABP 33 ¹⁶	T → E x5a vs T → Placebo	1562f	30	SLE:32 (p=0.07) SLR: 56 (p=0.004)	2 ^g 2	31 (p=0.13)	NR	NS
ABCSG 6a ¹⁷	T(± AG) → A x3a Vs T(± AG) → ∅	856	62.3	SLR: 38 (p=0.031)	4.7 (SLR10a)	47 (p=0.034)	3.4 (5a)	NS (p=0.89)

Tabla 15.1. Estudios adyuvantes con IA: resultados

T: tamoxifeno, A: anastrozol, L: letrozol, E: exemestano, AG: aminoglutetimida; NS: no estadísticamente significativo; NR: no reportado; ITT: análisis por intención de tratamiento; PP: por protocolo, resultados en función del tratamiento realmente administrado; HR: razón de riesgo; SLE: Supervivencia libre de enfermedad; SLR: Supervivencia libre de recurrencia ^adesestimado brazo de combinación, resultados aplicables a población RE+, ^{aa}Tiempo a la recurrencia a distancia ^bexcluidos 122 pacientes RE-, ^cexcluidos pacientes RE-, ^dexpresado en HR e intervalos de confianza del 99%. ^eEstimado a 4 a ^fterminado prematuramente tras comunicarse los resultados de estudio MA.17 ^gEstimado a 4 a.

En resumen, los 3 estudios con IA de inicio describen beneficios modestos en SLE con respecto a tamoxifeno, sin que de momento pueda concluirse la superioridad de uno u otro IA en esta estrategia de inicio. Estudios randomizados en marcha (FACE: letrozol vs anastrozol x 5 años y MA.27: exemestano vs anastrozol) ayudarán a responder esta cuestión.

► **IA tras 2-3 años de tamoxifeno:
Switching y secuencialidad.**

Tanto el estudio con exemestano (IES)⁷ como los estudios que utilizaron anastrozol (ARNO⁸/ABCSG8⁹/ITA¹¹) comunicaron beneficios en SLE para los brazos que recibieron IA tras 2-3 años de tamoxifeno. En la última actualización del estudio IES⁷ se demostró una tendencia a beneficio en SG para todas las pacientes, que alcanzó marginalmente significación estadística al excluir la población receptor hormonal negativo. Un análisis conjunto de los 3 estudios con anastrozol¹² reveló un beneficio significativo en SG ($p=0.04$), que se confirmó en un segundo meta-análisis¹³, esta vez incluyendo el ensayo con exemestano (incremento absoluto en SG a 6 años del 2.2%). Este segundo meta-análisis describió, además, que existía una reducción mayor de recurrencias durante los 3 años de tratamiento con IA (HR:0.60), que durante el período posterior (HR:0.92), sugiriendo la posibilidad de prolongar la duración de tratamiento con IA. En la mayoría de dichos estudios la randomización se realizó a partir de los 2-3 años de la cirugía (switching propiamente dicho), lo que supone necesariamente un sesgo de selección de una población de mejor pronóstico, sin recaídas en los 2 primeros años. El único estudio que randomizó las pacientes inmediatamente tras la cirugía (secuencia propiamente dicha), el ABCSG8⁹, comunicó inicialmente un beneficio en SLE que no resultó significativo. Estos resultados, aparentemente inferiores al switching, se atribuyeron en principio a la inclusión en el análisis de las pacientes con recaídas precoces. Sin embargo, una actualización posterior demostró que la estrategia secuencial también se relaciona con una mejor SLE y SG, y que la falta

de beneficio previa se debía a la inclusión en el análisis de pacientes asignadas a tamoxifeno que habían sido cruzadas a anastrozol tras conocerse los resultados positivos de otros estudios. Por último, datos recientes en cuanto a estrategia de secuencialidad vienen de la mano del estudio BIG1-98⁴. Asumiendo la superioridad de letrozol vs tamoxifeno en base a datos previos, se comparó el brazo de letrozol en monoterapia vs ambas secuencias (tamoxifeno x 2 años seguido de letrozol x 3 y letrozol x 2 años, seguido de Tamoxifeno x 3). El tratamiento con letrozol por 5 años se asoció a una mejor SLE, SLRD con respecto a la secuencia tamoxifeno→letrozol, mientras que fue equivalente en SLE y SLRD, con una tendencia a inferior SG con respecto a la secuencia letrozol→tamoxifeno. Ver Tabla 15.1

(Véase pág. 62).

► **IA de continuación tras 5 años de tamoxifeno.**

Se sabe que más del 50% de recaídas en pacientes RE+ tratadas con tamoxifeno se producen más allá de los 5 años. En ello se basó el estudio MA17¹⁴, que randomizó las pacientes a recibir letrozol vs placebo tras 5 años de tamoxifeno. Un análisis interno, con 30 meses de seguimiento, reveló un beneficio significativo en SLE para todas las pacientes, así como un beneficio en SG para las pacientes con afectación ganglionar. Ello hizo que se cerrara el estudio, se abriera el ciego y se ofreciera letrozol a las pacientes asignadas al brazo control. Tras esta decisión surgieron dudas sobre la duración óptima de tratamiento (2.5 vs 5 años, como originalmente diseñado). En una comunicación posterior se observó que las razones de riesgo de SLE, SLED mejoraban significativamente a medida que se prolongaba el tratamiento con letrozol hasta al menos 48 meses. De forma práctica la mayoría de investigadores ha ofrecido letrozol de continuación x 5 años, incluso a pacientes de riesgo que habían permanecido algún tiempo sin THA, puesto que existen datos que sugieren beneficio en este subgrupo. Dos estudios más pequeños, el NSABP B33¹⁵ y el ABCSG6a¹⁶, de diseño parecido, pero con exemestano y anastrozol, respectivamente, vienen a corroborar el beneficio en recurrencia con la continuación del IA.

► Efectos adversos de tamoxifeno y de los IA.

El tratamiento con tamoxifeno se ha asociado a un aumento de sofocos, tromboembolismo, eventos cerebrovasculares, flujo o sangrado vaginal, necesidad de biopsias endometriales e histerectomías, así como cáncer endometrial, mientras que el tratamiento con IA se ha relacionado con una mayor incidencia de artromialgias, osteoporosis, fracturas, hipercolesterolemia (frente a un efecto protector de tamoxifeno) y en algunos estudios, de eventos cardíacos severos. Recientemente se han comunicado revisiones detalladas que ofrecen una información exhaustiva sobre los efectos adversos y datos de calidad de vida descritos en cada estudio¹⁷.

► Conclusiones y recomendaciones del tratamiento hormonal adyuvante en pacientes postmenopáusicas.

Los IA han demostrado consistentemente un beneficio en SLE, independientemente de la estrategia utilizada (**inicio, switching/secuencia, o continuación**), con un perfil de toxicidad aceptable. La mayoría de estudios individuales no han descrito beneficios en SG, para lo cual se han esgrimido razones diversas (mortalidad por causas intercurrentes, falta de seguimiento, o falta de poder estadístico). El incremento en SLE, y sobre todo en SLED, se ha considerado un objetivo suficientemente válido para que la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) recomendara en 2004 la inclusión de un IA en el tratamiento adyuvante de todas las pacientes postmenopáusicas RH+, ya sea de inicio, o tras 2-3 o 5 años de tratamiento con tamoxifeno, eso sí estableciendo la necesidad de seguimiento, medidas de prevención y tratamiento precoz de los efectos adversos más comunes de éstos (pérdida densidad mineral ósea e hiperlipemia)¹⁸. En la última edición del Consenso Internacional de St Gallen sobre tratamiento adyuvante¹⁹ se corroboró esta estrategia, aunque se resaltó que la mayoría de expertos recomendaban introducir un IA de inicio, probablemente ante los datos más recientes de secuencialidad del estudio BIG1-98. El tratamiento inicial con IA resultará particularmente necesario en pacientes consideradas de alto riesgo, esto es, con tumores

con alto índice de proliferación (Ki67), alto grado o afectación ganglionar. En caso de mala tolerancia a IA de inicio (40% de artralgias a nivel asistencial) y, en base a los resultados de BIG 1-98, puede considerarse el cambio a tamoxifen, sobre todo a partir de los 2 años. Queda pendiente conocer, aparte del mejor IA a utilizar, la duración óptima del tratamiento con éste. Para responder a estas preguntas se han activado ya ensayos clínicos randomizados (NSABP B-42, NCT00279448, NCT 00036270, NCT00295620, MA17R).

Tratamiento Hormonal Adyuvante en Pacientes Premenopáusicas.

► Tamoxifeno.

A diferencia de las pacientes postmenopáusicas, el tamoxifeno durante 5 años, continúa siendo hoy en día el pilar indiscutible del THA en las mujeres premenopáusicas RH+. El meta-análisis¹ le confirió una reducción del 30 y 24% en los riesgos de recurrencia y muerte, respectivamente, para este subgrupo, describiendo, además, que este beneficio era similar independientemente de la administración o no de quimioterapia (QT). Además, el tratamiento con tamoxifeno se ha asociado a un menor número de efectos adversos (cáncer endometrial, trombosis) en la población menor de 50 años. Aunque la duración establecida son 5 años, comunicaciones recientes del estudio ATLAS²⁰ sugieren un beneficio añadido en recurrencia con la continuación del tratamiento más allá de este período, con lo cual, mientras no se disponga de datos más definitivos, podría considerarse como una opción a discutir en la paciente de alto riesgo que persiste premenopáusica tras este período. Una cuestión recientemente planteada es la existencia de aproximadamente un 4-7% de metabolizadoras lentas del CYP2D6 (citocromo hepático que cataliza la conversión de tamoxifeno, una prodroga, en sus metabolitos activos), que podrían beneficiarse menos del THA con tamoxifeno. Asimismo, ciertos inhibidores potentes del CYP2D6, tales como los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina, entre otros), disminuirían igualmente

la eficacia de tamoxifeno²¹. Aunque actualmente existen test disponibles para determinar individualmente el estado metabolizador de CYP2D6, los resultados no siempre consistentes de los estudios comunicados hasta el momento, hacen que actualmente no se recomiende la realización de dicho test, aunque se haga hincapié en evitar las interacciones farmacológicas anteriormente descritas¹⁹.

• Supresión de la función ovárica.

La supresión de la función ovárica puede obtenerse mediante maniobras ablativas definitivas (ooforectomía, irradiación ovárica) o reversibles (análogos LHRH). Su indicación como THA, después de más de 50 años de investigación, resulta todavía controvertida. Ello es así debido a limitaciones relevantes de estudios realizados hasta el momento, tales como falta de selección de la población por positividad hormonal, efecto propiamente castrante de la QT en muchos casos, que infravalora una maniobra supresiva adicional y la falta de un brazo control estándar con tamoxifeno. Los datos más relevantes sobre ablación supresión ovárica (AO/SO) adyuvante proceden de estudios individuales, del metanálisis del EBCTCG publicado en 2005¹ y del metanálisis del EBCTCG de 2007 sobre ensayos con agonistas LHRH en pacientes RE+²². En base a dicha evidencia, se puede afirmar lo siguiente:

- La ablación definitiva **como monoterapia** se ha asociado a una reducción del 30% en los riesgos anual de recurrencia y de muerte, ambos estadísticamente significativos, en ausencia de quimioterapia (QT)¹. Por otro lado, el tratamiento con agonistas LHRH en monoterapia se ha asociado a una reducción del riesgo anual de recurrencia y muerte del 28 y 18%, respectivamente, sin significación estadística, probablemente por el número limitado de pacientes analizados (338 pacientes) y el menor seguimiento²².
- En base a los resultados de 6 estudios individuales²³⁻²⁸ y del metanálisis con análogos LHRH (N=3184)²², sabemos que el **beneficio de la AO/SO es equivalente al obtenido con una QT basada en CMF** (ésta causa amenorrea en un 60% de pacientes) y que la **asociación de AO/SO y**

tamoxifeno es o bien equivalente o bien superior a una QT basada tipo CMF o tipo FAC/FEC (con dosis de antraciclinas hoy consideradas subóptimas (4 estudios individuales²⁹⁻³², 1577 pacientes en el metanálisis²²).

- Sin embargo, la cuestión de mayor interés hoy en día, que es conocer si la adición de **AO/SO** a QT en ausencia, y sobre todo, en presencia de tamoxifeno, aporta algún beneficio, continúa sin respuesta. Los seis estudios más relevantes se resumen en la Tabla 15.2^{26,33-37} (véase pág. 66). Los 3 estudios de mayor envergadura (E 5188³³, IBCSG VIII²⁶; FNCLCC³⁴), y con una mayor proporción de pacientes seleccionadas por RH+, no demostraron beneficio en SLE con la adición del agonista LHRH (2, 3 ó 5 años) para el grupo global de mujeres, pero en todos ellos se sugirió un beneficio de éste tras QT para las mujeres menores de 40 años RE+. En el ZIPP trial³⁵ la adición de goserelina se asoció a una reducción significativa del 20% en riesgo de recurrencia y de muerte para el grupo global de pacientes, pero no para las pacientes tratadas previamente con QT. Un 5º estudio (GABG-IVB93)³⁶ no demostró diferencias con la adición de goserelina a una QT basada en CMF o E-CMF.

En el meta-análisis de agonistas LHRH (2741 pacientes)²² la adición de AO/SO a quimioterapia con o sin tamoxifeno se relacionó con una mejoría significativa en el riesgo anual de recurrencia y muerte, del 12 y 13%, respectivamente. En el análisis por subgrupos se demostró que **dicho beneficio se limitaba a la población menor de 40 años**, precisamente aquélla con menor probabilidad de amenorrea quimioinducida. De los 13 estudios que contribuyeron a este análisis, sólo se utilizó tamoxifeno en los 4 ensayos integrantes del ZIPP trial.

A los datos de este meta-análisis deben añadirse los procedentes del estudio ABC³⁷, en el que 2144 pacientes tratadas con tamoxifeno adyuvante fueron randomizadas a recibir o no AO/SO. Con 5.9 años de seguimiento no se detectaron diferencias en SLE ni en SG. El análisis por subgrupos también demostró beneficio estadísticamente significativo en el subgrupo de pacientes menores de 40 años que no había recibido QT.

Referencia	N	Tratamiento	Estado RH	Seguim (a)	Resultados
IBCSG VIII ²⁷	874 N-	Goserelin(G) x 2 a vs CMF oral vs CMF→G	RE+:68% RE-: 30% RE?: 3%	7	No beneficio con adición de goserelina Pacientes jóvenes tendieron a beneficiarse de CMF→G
E 5188/ INTO101 ³⁴	1053 N+	CAF vs CAF+ G (5a) vs CAF+G (5a) +Tam (5a)	RE+100%	9.6	No beneficio con la adición de G a CAF (sí en pacientes < 40 años) CAF+G+Tam: mejor DFS
FNCLCC ³⁵	926 N+ or G2/3	OA(RT)o triptorelina x 3a Tras QT vs QT sola (77% con adria)	RH+69 RH- 19% RH?12%	9.5	No beneficio con AO/SO Mejor SLE en pacientes < 40 años y RH+
ZIPP trial ³⁶ (4 estudios)	2710 Diseño 2x2 o simple random: G si/no 43% N+	G + T x 2 a vs G x 2 a vs T x 2 a vs nada 56% sin QT previa	RE+ 51% RE - 24% RE? 25%	5.5	Mejor SLR y SG con G en todos los pacientes Mejor SLR con G en pacientes sin QT SG (G vs nada): HR 0.71(0.52-0.96) Evidencia insuficiente para concluir superioridad de G+T vs T solo
GABG IV-A-93 ³⁷	771 N-	Goserelina x 2a vs CMF x 3	HR ≈100%	4.9	SLR: Sin diferencias
ABC trial ³⁸	2144 Randomi. Prevía a QT o no permitida	AO/SO vs no T x 5 a QT previa: 78% 91% AO	RE + 39% RE -18% RE? 43%	5.9	SLE y SG: sin beneficio Tendencia a beneficio en mujeres<40 a sin QT

T: Tamoxifeno, AO/SO: Ablación/Supresión ovárica; G: Goserelina; SLE: Supervivencia libre de enfermedad; SLR: Supervivencia libre de recidiva; SG: Supervivencia global; HR: Hazard ratio

Tabla 15.2. Principales estudios que analizan el papel de la A/S ovárica tras quimioterapia en presencia/ausencia de tamoxifeno.

Tanto el estudio ZIPP como el ABC mostraron limitaciones metodológicas. En ambos casos existió una tasa baja de pacientes RH+ y la asignación a QT, e incluso de tamoxifeno³⁵, fue electiva. Dichas limitaciones de diseño y, sobre todo, la falta de un estudio adecuadamente dimensionado que valore el papel de la adición de AO/SO frente a un brazo puro de QT y tamoxifeno durante 5 años explican que esta cuestión, la más relevante teniendo en cuenta los estándares de tratamiento actuales, no esté definitivamente resuelta, aunque individualmente parece razonable considerar la adición de AO/SO en pacientes de riesgo menores de 40 años y sin amenorrea quimioinducida. Afortunadamente esta pregunta será adecuadamente abordada en el estudio SOFT, actualmente en marcha, en donde 3000 mujeres con tumores RE+ y niveles de estradiol postQT (si la han recibido) en el rango de la premenopausia serán ran-

domizadas a recibir el tratamiento estándar con tamoxifeno, o AO/SO + tamoxifeno, o AO/SO con exemestano, siempre durante 5 años.

► IA en pacientes premenopáusicas.

Se sabe que los IA tienen una actividad subóptima, o incluso estimuladora, en presencia de actividad ovárica residual³⁸. Debe asegurarse, pues, el estado menopáusico antes de indicarlos, y no prescribirlos indiscriminadamente en presencia de una mera amenorrea quimioinducida. En la situación de la paciente perimenopáusica, que presenta amenorrea quimioinducida, es preferible iniciar tratamiento adyuvante x 2-3 años con tamoxifeno, y luego plantear un **switching** a IA, cuando ya hay mayores garantías de un estado menopáusico más definitivo.

La eficacia de los IA junto con AO/SO, se está explorando en estudios randomizados, como el estu-

dio SOFT previamente mencionado. El ABCSG12³⁹, el primero de estos estudios en dar resultados, comparó goserelina + tamoxifeno vs goserelina + anastrozol x 3 años en una población no tratada con QT (95%), sin detectar diferencias en SLE a 5 años. El estudio ha sido criticado nuevamente por la falta de un brazo estándar con tamoxifeno, el tiempo preestablecido de THA (3 años) y la falta de poder estadístico para determinar diferencias. Otro estudio, también en marcha, es el TEXT, que testa SO con tamoxifeno o exemestano.

Tanto el estudio SOFT como el TEXT contribuirán a clarificar el tratamiento óptimo endocrino para las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama. Adicionalmente aportarán datos sobre toxicidad, calidad de vida y funcionalismo sexual, aspectos todos ellos de interés, teniendo sobre todo en cuenta la edad joven o medianamente joven de las pacientes y la prolongada duración de los tratamientos hormonales propuestos. Ver Tabla 15.2 (Véase pág. 66).

■ Bibliografía.

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
2. The Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination Trialists's Group: Effect of anastrozol and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100 month-analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:45-53.
3. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: Update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:486-92.
4. Mouridsen HT, Giobbie-Hurder A, Mauriac L et al. BIG 1-98: a randomized double-blind phase III study evaluating letrozole and tamoxifen given in sequence as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, abstract n 13.
5. Ingle JN, Dowsett M, Cuzick et al. Aromatase inhibitors vs tamoxifen as adjuvant therapy for postmenopausal women with estrogen receptor positive breast cancer: meta-analyses of randomized trials of monotherapy and switching strategies. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, abstract n 12.
6. E. Jones, C. Seynaeve, A. Hasenburger et al. Results Of The First Planned Analysis Of The TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational) Prospective Randomized Phase III Trial In Hormone Sensitive Postmenopausal Early Breast Cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, abstract n 15.
7. Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, on behalf of the Intergroup Exemestane Study. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:559-70.
8. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, et al: Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: The ARNO 95 study. *J Clin Oncol* 2007;25:2664-70.
9. Jakesz R, Gnant M, Griel R et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: updated data from the Austrian breast and colorectal cancer study group trial 8. *SABCS 2008*; abstract 14.
10. Jakesz R, Jonat W, Gnant M et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366:455-62.
11. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 2006;Jun 17:suppl 7;vii 10-4.
12. Jonat W, Gnant M, Boccardo F et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: A metaanalysis. *Lancet Oncology* 2006;7:991-6.
13. Boccardo F, Rubagotti A, Aldrighetti D et al. Switching to an aromatase inhibitor provides mortality benefit in early breast carcinoma. Pooled analysis of two consecutive trials. *Cancer* 2007;109:1060-7.
14. Paul E, Goss, James N, Ingle, Silvana Martino et al. Randomized Trial of Letrozole Following Tamoxifen as Extended Adjuvant Therapy in Receptor-Positive Breast Cancer: Updated Findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(17):1262-71.
15. Mamounas EP, Jeong J, Wickerham DL et al. Benefit From Exemestane as Extended Adjuvant Therapy Following Five Years of Adjuvant Tamoxifen: Intent-to-Treat Analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 Trial. *J Clin Oncol* 2008;26(12):1965-71.
16. Jakesz R, Greil R, Gnant M et al. Extended adjuvant therapy with anastrozol among postmenopausal breast cancer patients: Results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1845-53.
17. Eisen A, Trudeau M, Shelley W et al. Aromatase inhibitors in adjuvant therapy for hormone receptor positive breast cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews* 2008;34:157-74.
18. Eric P. Winer, Clifford Hudis, Harold J. Burstein et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the Use of Aromatase Inhibitors As Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Status Report 2004. *J Clin Oncol* 2005;23:619-29.
19. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al. Threshold for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1319-29.
20. Peto R, Davies C. on behalf of the ATLAS Collaboration. ATLAS (Adjuvant Tamoxifen, Longer Against Shorter): international randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 11,500 women-preliminary results SABCS 2007, abstract 48.
21. Goetz MP, Kamal A and Ames MM. Tamoxifen pharmacogenomics: The role of CYP2D6 as a predictor of drug response. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2008;83:160-6.
- 22.23. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007;369:1711-23.
23. Scottish Cancer Trials Breast Group. Adjuvant ovarian ablation vs CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: The Scottish Trial, *Lancet* 1993;341:1293-8.
24. Ejlersten B, Mouridsen HT, Jensen MB et al. Similar efficacy for ovarian ablation compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: From a randomized comparison of premenopausal patients with node-positive, hormone-receptor positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4956-62.

25. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W et al. Goserelina vs cyclophosphamide methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node positive breast cancer: the Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 2002;20:4628-35.
26. Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin vs either modality alone for premenopausal lymph-node negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer* 2003;95:1833-46.
27. Schmid P, Untch M, Kossé V et al. Leuporelin Acetate Every-3-Months Depot Versus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil As Adjuvant Treatment in Premenopausal Patients With Node-Positive Breast Cancer: The TABLE Study. *J Clin Oncol* 2007;25:2509-15.
28. Minckwitz G, Graf E, Geberth M et al. CMF versus goserelin as adjuvant therapy for node-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in premenopausal patients: A randomised trial (GABG trial IV-A-93) *Eur J Cancer* 2006;42:1780-8.
29. Roche H, (FASG 05 trial), Roche H., Mihura J., de Lafontan B. et al. Castration and tamoxifen versus chemotherapy (FAC) for premenopausal, node and receptor positive breast cancer patients: a randomized trial with a 7 years median follow-up. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:Abstrat 17.
30. Boccardo P, Rubagotti A, Amoroso D et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;8:2718-27.
31. Jackesz R, Haumaninger H, Kubista E et al. Randomized Adjuvant Trial of Tamoxifen and Goserelin Versus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil: Evidence for the Superiority of Treatment With Endocrine Blockade in Premenopausal Patients With Hormone-Responsive Breast Cancer—Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 2002;20:4621-7.
32. Roche HH, Kerbrat P, Bonnetterre J et al. Complete hormonal blockade versus epirubicin based chemotherapy in premenopausal, one to three node-positive, and hormone-receptor positive, early breast cancer patients: 7-year follow-up results of Frech Adjuvant Study Group 06 randomized trial. *Ann Oncol* 2006;17:1221.
33. Davidson NE, O'Neill A, Vukov AM et al. Chemoendocrine Therapy for Premenopausal Women With Axillary Lymph Node-Positive, Steroid Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Results From INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005;23:5972-3.
34. Arriagada R, LE MG, Spielmann M et al. Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* Vol 2005;16:389-96.
35. Baum M, Hackshaw A, Houghton J et al. ZIPP International Collaborators' Group. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: results from the ZIPP study. *Eur J Cancer* 2006;42:895-904.
36. Kaufmann M, Graf E, Jonat W, et al. Goserelin versus control after adjuvant, risk adapted chemotherapy in premenopausal patients with breast cancer: GABG-IV B-93. *J Clin Oncol* 2004;22(14S):abstract 588.
37. Adjuvant Breast Trial Col. laborative Group. Ovarian Ablation or Suppression in Premenopausal Early Breast Cancer: Results From the International Adjuvant Breast Cancer Ovarian Ablation or Suppression Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:516-25.
38. Smith IE, Dowsett M, Tap YS et al. Adjuvant Aromatase Inhibitors for Early Breast Cancer After Chemotherapy-Induced Amenorrhoea: Caution and Suggested Guidelines. *J Clin Oncol* 2006;24:2444-7.
39. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncology* 2008;9:840-9.

► Capítulo 16

Seguimiento clínico en cáncer de mama.

B. Merck Navarro, F. Vicente García.

El diagnóstico precoz y los tratamientos adyuvantes han mejorado significativamente el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama. Alrededor del 60% de todas las recaídas acontecen en los 5 primeros años tras finalizar el tratamiento, y su frecuencia disminuye con el paso del tiempo. No obstante, un porcentaje de enfermas va a desarrollar diseminación sistémica, pudiendo fallecer por este motivo.

No existe evidencia de que el diagnóstico precoz de la recidiva, local o sistémica, mejore la supervivencia. A pesar de ello, la mayoría de las pacientes desea asegurarse de estar libre de enfermedad, y que en caso de recidiva, esta sea detectada y tratada lo antes posible¹. Esta ausencia de beneficio en supervivencia ha sido documentada en la guía clínica de ASCO titulada “American Society of Clinical Oncology 2006 update of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting”. Esta Sociedad publicó en 1997 su primera guía clínica basada en la evidencia para la detección de la recidiva, fundamentada en que el uso de una técnica o medicación solo se justificaba por la mejora de los resultados clínicos. Dichos resultados clínicos son: beneficio en supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad; mejora en calidad de vida; reducción de toxicidad; y mejora de la relación coste-efectividad. Las sugerencias de ASCO se han guiado por estos criterios y se han recomendado las exploraciones diagnósticas complementarias, siempre que demostraran un impacto positivo sobre los resultados clínicos².

El seguimiento en cáncer de mama se basa, tradicionalmente, en la exploración clínica y en la mamografía, aunque existen variaciones en los patrones de control de la enfermedad, que implican un aumento en el coste. El estudio de Mille y colaboradores, ilustrado por Khatcheressian, evidenció un incremento en el precio entre 2,2 y 3,6 veces cuando se realizan exploraciones diagnósticas,

durante el seguimiento, en ausencia de síntomas. Con la introducción de la guía de seguimiento se redujo la factura en un tercio por caso.

Varios estudios randomizados que han evaluado el seguimiento intensivo frente al seguimiento standard, no han objetivado beneficio en supervivencia (Evidencia nivel 2)³. Así, Rojas y col.⁴, en su revisión Cochrane de cuatro ensayos randomizados que incluían 3055 mujeres, no encontraron diferencia en supervivencia global ni en supervivencia libre de enfermedad, entre el grupo de pacientes seguidas intensivamente, con análisis de laboratorio y pruebas de imagen, y aquellas evaluadas mediante exploración clínica y mamografía. Esta tesis fue confirmada en la guía de práctica clínica publicada por la "Health Canada's canadian breast cancer initiative" en 2005.

En cambio, el National Institute for Clinical Excellence (NICE)⁵ recomienda suspender el seguimiento clínico habitual a los tres años y su control en Atención Primaria, con un circuito de rápido acceso a la unidad de mama en caso de recidiva. Se exceptuarían las pacientes incluidas en ensayos clínicos. Esta recomendación tiene un bajo nivel de evidencia, y no ha tenido demasiada aplicación asistencial.

En nuestro país, las pacientes son controladas por los cirujanos o ginecólogos, oncólogos médicos y oncólogos radioterápicos. En los hospitales donde se han establecido las unidades multidisciplinarias de mama, se ha coordinado el seguimiento, reduciendo el número de visitas innecesarias, es decir aquellas en las que se duplica la exploración física en un tiempo inferior a los 3 meses, en ausencia de síntomas. Sería recomendable la redacción de un protocolo en cada hospital para tal fin.

La incorporación progresiva de enfermeras especializadas en Senología a las unidades de mama, aparte de ser un objetivo irrenunciable para una mejor calidad asistencial, permitirá la puesta en marcha de programas de educación, encaminados al conocimiento de los síntomas de recidiva. Algunas sociedades médicas, como ASCO, ya han redactado una guía para sus pacientes.

La disponibilidad de un método para la estimación del riesgo de recidiva a los 10 años como Adjuvant! Online permite diferenciar subgrupos en relación al riesgo de recidiva y mortalidad en base a las características patológicas de la neoplasia. No existen en la actualidad estudios que hayan analizado el beneficio de un seguimiento intensivo en estas pacientes con mayor riesgo.

Conclusiones.

- Todas las mujeres deben ser revisadas, mediante historia clínica y exploración física, cada 6 meses durante los 3 primeros años y después cada 6-12 meses durante los siguientes dos años. Pasado este tiempo, las revisiones serán anuales⁶.
- Los especialistas en senología deben informar a las pacientes acerca de los síntomas de recidiva como: aparición de nuevos nódulos, dolor óseo, dolor torácico, disnea, dolor abdominal, o cefaleas persistentes.
- Tras tratamiento conservador se realizará una mamografía de control al menos 6 meses después de finalizar la radioterapia y con posterioridad anual.
- La mama contralateral se seguirá mediante exploración física y mamografía anual.
- Todas las mujeres deberán ser valoradas por un ginecólogo anualmente⁷.

Bibliografía.

1. Association of Breast Surgery at BASO 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. Eur J Surg Oncol 2009;35 Sup 1:1-22.
2. Klatcherssian JL; Wolff A; Smith TJ. et al. American Society of Clinical Oncology 2006 up-date of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. JCO 2006;24 (31):1-7.
3. Kramer R y Osborne CK. Evaluation of patients after primary therapy. En Harris JR et al: Diseases of the breast (1055-66). Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2004.
4. Rojas MP, Telaro E, Russo A et al. Follow up strategies for women treated for early breast cancer. Cochrane Database System Review. 2005;25 (1):CD001768.
5. NICE. Improving outcomes in breast cancer-manual update. London: National Institute for Clinical Excellence 2002.
6. Sánchez Rovira P. y Salinas J. Seguimiento postratamiento. Recomendaciones. Niveles de evidencia. En GEICAM: Programa de formación multidisciplinar en cáncer de mama. Tomo II (124-8). Madrid 2006.
7. Téllez de Peralta FJ. Seguimiento y control del cáncer de mama operado. En Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos: Cirugía de la mama, Pág. 326-333. Madrid, 2006.

► Capítulo 17

Enfermería oncológica. Unidad de mama. Hospital de día. Investigación oncológica.

G. Fierro Barrabés, M. T. Aguinaga Aizcorreta,
A. Arbona Rovira.

La atención a las pacientes con cáncer de mama debe de realizarse dentro de Unidades Multidisciplinares Especializadas que cumplan los requisitos internacionales establecidos y que proporcionen a las pacientes una atención y cuidado en todos sus estadios, desde el screening hasta el cuidado de la enfermedad avanzada. La creación de estas Unidades Funcionales introduce en el ámbito hospitalario el concepto de una enfermería especializada cuya labor es mucho más amplia que la meramente asistencial y que abarca aspectos diversos encaminados a cubrir sus cuatro funciones básicas:

► **Función Asistencial.**

- Aplicar un plan de cuidados que abarca acciones terapéuticas, preventivas, y paliativas.
- Colaborar en la ayuda psicológica durante el proceso quirúrgico y tratamientos adyuvantes posteriores.
- Facilitar el alta precoz de la paciente.

► **Función Docente.**

- Aplicación del programa de educación sanitaria dirigido a la paciente y cuidador principal.
- Proporcionar una información precisa y suficiente que disminuya la ansiedad y el estrés generadores de miedo y depresión.
- Dedicación a la Docencia de las alumnas Escuela Universitaria de Enfermería.

► **Función Gestora.**

- Gestión de los recursos materiales que precisa la Unidad.
- Gestión tiempo profesional Enfermería.
- Gestión de los pacientes de la Unidad de Mama (gestión de casos).

► **Función Investigadora.**

- Proyectos de investigación relacionados con la patología propia de la Unidad.

Dentro de la dinámica de la Unidad de Mama, es importante reseñar que la enfermera debe colaborar con diferentes especialistas y servicios que interactúan para el tratamiento de la paciente, teniendo un papel muy relevante en la coordinación del proceso cara a la paciente.

Cartera de Servicios de la Enfermera de la Unidad de Mama.

► **Primera Intervención.**

Complementar la información médica a la paciente después de ser informada por el facultativo de su diagnóstico médico definitivo e intervención a realizar:

► **Segunda Intervención: Cuidados postquirúrgicos inmediatos.**

Valoración del nivel de consciencia, valoración de constantes, fisioterapia articulación escapulohumeral homolateral: cuando y como debe de realizar e iniciar la movilización del brazo para prevenir complicaciones posteriores. Control de drenajes y apósitos, valoración del dolor, en función de la cirugía realizada. Hacer que el ambiente que rodea a la paciente sea tranquilo.

► **Tercera Intervención.**

Antes del alta hospitalaria la enfermera tendrá un nuevo contacto con la paciente para: Valorar la movilización de la extremidad afecta corrigiendo las posibles incorrecciones, valorar la evolución de la herida quirúrgica, instrucciones sobre vendajes, uso de sujetador, prótesis provisional en caso de mastectomía. Recomendaciones en cuanto a actividades en el domicilio: usar la actividad como preventivo de la depresión.

► **Cuarta Intervención.**

• **Curas postoperatorias.**

Dependiendo de la estructura del servicio: control de la herida quirúrgica, valoración de drenajes y retirada de estos y de suturas. Soporte psicológico, control de la evolución socio-emocional de la paciente. Control y tratamiento del seroma, control y prevención del linfedema, coordinación con fisioterapia.

Soporte en el seguimiento de las pacientes tratadas con radioterapia y sus posibles secuelas: coordinación con Servicio de Radioterapia.

• Educación sanitaria.

Si mantenemos a la paciente y su familia informados de los diferentes cambios que se irán produciendo como consecuencia de la intervención y el inicio de los diferentes tratamientos sistémicos reduciremos la morbilidad física y psicológica relacionada con el proceso y le ayudaremos a controlar las reacciones adversas que puedan aparecer. El programa educativo, adaptado a las características personales, físicas, emocionales e intelectuales de cada paciente, incluirá toda la información relacionada con:

Función de los ganglios axilares, recomendaciones generales de las acciones y actitudes a seguir dependiendo si la intervención es una biopsia del ganglio centinela o una linfadenectomía axilar, pautas y consejos a seguir para la prevención del linfedema. autoexploraciones mamarias sucesivas, asociaciones existentes, recomendaciones dietéticas, reinicio de sus relaciones de pareja, posibles tratamientos sistémicos que realizará y sus efectos secundarios.

En la paciente mastectomizada, reafirmación y remodelación de su imagen corporal: prótesis mamarias externas, ropa de vestir y de baño, documentación para la adquisición de la prótesis de silicona definitiva.

Hospital de día / Estancia corta / Oncología.

El personal de enfermería tiene un papel fundamental en la coordinación de esta área, y debe estar cualificado en los procedimientos y cuidados de los diferentes procesos que se vayan a realizar.

Las relaciones más importantes serán con: Farmacia, Radiodiagnóstico, y el resto de Servicios implicados en la Unidad de Mama.

Hospitalización y Laboratorio. Deberá, así mismo, estar comunicado con el sistema de alimentación y distribución de materiales.

• Criterios de funcionamiento en hospital de día de oncología.

El circuito óptimo para el primer día de cada ciclo de quimioterapia y sucesivos, debe ser:

- Recepción del paciente.
- Confirmación de la cita en la agenda de la Unidad.
- Extracción sanguínea.
- Consulta médica con confirmación del tratamiento.
- Administración del tratamiento indicado siguiendo los protocolos.
- Control final.

• Listado de procedimientos y protocolos en administración de Quimioterapia.

- Listado de farmacia de los citostáticos que se utilizan en el Hospital.
- Descripción general de cada citostático, acrónimos, forma de administración y efectos secundarios.
- Normas generales sobre el manejo de citostáticos, vertidos y residuos.
- Plan de cuidados generales del paciente que recibe quimioterapia.
- Protocolo de extravasación de quimioterapia.
- Protocolo de antieméticos.
- Protocolo de hidratación para tratamiento con Cisplatino ambulatorio.
- Protocolos generales de tratamiento de cada tumor.

• Cuidados de enfermería asociados a los procedimientos.

- Inserción de catéteres de acceso venoso periférico.
- Cuidado de catéteres vasculares centrales.
- Cuidado de reservorios subcutáneos.

■ Bibliografía.

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18(3):581-92.
2. Richards M. EURO-CARE-4 studies bring new data on cancer survival *The Lancet Oncology*, 8, Issue 9, 752-3.
3. Unidad de Hospital de Día. Estándares y Recomendaciones. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2008.

► Capítulo 18

Tratamiento psicológico en cáncer de mama.

P. Barreto Martín, E. Rodríguez Bruzos.

Aspectos Psicológicos en Cáncer de Mama.

Un diagnóstico de cáncer de mama comporta muchas y variadas reacciones emocionales. Inicialmente pueden ser de shock, de incredulidad, de miedo, ansiedad, estado de ánimo deprimido, desesperanza, pérdida de control, dificultades para dormir, etc; y posteriormente, pueden aparecer alteraciones de la imagen corporal, disminución de la autoestima, dificultades de pareja y cambios en las relaciones personales, en otras palabras, queda alterada la calidad de vida de las pacientes¹⁻³.

La calidad de vida puede variar a lo largo de la enfermedad, teniendo en cuenta diferentes variables clínicas y psicológicas relacionadas con el proceso de adaptación de la paciente. Algunas de ellas son, por ejemplo, el estadio de la enfermedad, el/los tratamiento/s oncológico/s que debe realizar, la relación que se establece entre médico y paciente, el estado de ánimo, las variables de personalidad, el apoyo social y familiar, la edad o momento del ciclo vital en el que se produce el diagnóstico, las estrategias de afrontamiento que utiliza, las expectativas que tiene respecto a su enfermedad, etc.

Si hacemos un recorrido desde el momento de la detección de una anomalía en la mama (sospecha de cáncer), su diagnóstico, las diferentes formas de tratamiento, la fase de intervalo libre y la recaída, hasta las fases avanzadas y la situación terminal; podremos observar diferentes reacciones emocionales, necesidades psicológicas, sociales y formas de afrontamiento que van evolucionando a lo largo de todo el proceso de la enfermedad. A continuación, en la Tabla 18.1 se describen los estados emocionales que predominan en las diferentes fases de la enfermedad oncológica en cáncer de mama.

► FASE ENFERMEDAD	► ESTADO EMOCIONAL
Prediagnóstico	Dudas, ansiedad
Diagnóstico	Shock, miedo
Tratamiento oncológico	Preocupación por efectos secundarios
Intervalo libre	Miedo
Recidiva	Desesperanza, tristeza
Fase avanzada	Distanciamiento emocional, apatía

Tabla 18.1. Estados emocionales que predominan en las diferentes fases de la enfermedad

Estas dificultades deben considerarse, en la mayoría de los casos, no como trastornos psiquiátricos, sino como reacciones emocionales normales ante una situación difícil y, en muchas ocasiones, amenazante de la propia vida. Resultados de algunos estudios indican que menos de una tercera parte de las pacientes con cáncer de mama cumplen criterios para un trastorno psiquiátrico^{4,5}.

Dado que la supervivencia en el cáncer de mama ha aumentado notablemente en los últimos años, las pacientes, a lo largo del tiempo, se enfrentarán a diversas dificultades tanto físicas como emocionales.

Aunque muchos supervivientes de cáncer presentan una buena adaptación, más del 40% de supervivientes de cáncer de mama presentan síntomas clínicamente relevantes de malestar psicológico. Las dificultades emocionales más frecuentes son: miedo a la recidiva y/o a la muerte, sensación de pérdida de control, aislamiento, problemas de adaptación a los cambios físicos (fatiga, infertilidad, ganancia de peso, cambios en los patrones de sueño y alimentación, etc.), malestar psicosocial (ansiedad, depresión, baja autoestima y cambios en la imagen corporal), dificultades en las relaciones sexuales, redefinición o cambio de valores, cambios en las relaciones con las personas del entorno y preocupaciones relacionadas con la actividad laboral^{3,6-9}. El apoyo psicológico permite mejorar la calidad de vida y facilitar el proceso de adaptación a la enfermedad¹⁰.

Evaluación del Estado Emocional.

Existen diferentes instrumentos de evaluación psicológica utilizados en oncología^{11,12}:

• **Instrumentos de calidad de vida.**

- **Cuestionario de calidad de vida para cáncer de mama de la EORTC (QLQ-BR23, Spranger y cols., 1993).** Cuestionario de calidad de vida específico para pacientes con cáncer de mama. Valoración de áreas relacionadas con las diferentes modalidades de tratamiento oncológico y otros aspectos de la calidad de vida más específicamente afectados en estas pacientes, como la imagen corporal y la sexualidad.
- **The Karnofsky Performance Status Scale (Karnofsky y Burchenal, 1949).** Escala de calidad de vida que proporciona una valoración subjetiva del estatus funcional. Generalmente, es cumplimentado por un médico u otro profesional sanitario.
- **Functional Assessment of Cancer Therapy Scale (FACT-G, Cella, Tulsky, Gray, Sarofian, Linn, Bonomi y cols., 1993, 1998).** La versión española del FACT-G contiene 34 ítems distribuidos en 5 áreas relacionadas con la calidad de vida: estado físico general, ambiente familiar y social, dolor, estado emocional y capacidad de funcionamiento personal. Al final de cada dimensión hay un ítem que pregunta sobre la influencia de esa área en su calidad de vida total.
- **Cuestionario QL-CA-AFex (Font, 1994).** Instrumento desarrollado para pacientes oncológicos, consta de 27 escalas análogo-visuales que se agrupan en torno a cuatro subescalas: subescala de síntomas, subescala de dificultades con los hábitos cotidianos, subescala de dificultades familiares y sociales, subescala de malestar psicológico, y un último ítem de valoración global de la calidad de vida.

• **Instrumentos de valoración de las estrategias de afrontamiento.**

- **Cuestionario de Ajuste Mental al Cáncer (MAC: Mental Adjustment Scale, Watson et al., 1988; Ferrero et al., 1994, 1995).** Método rápido de screening de respuestas desadaptadas. La versión final del cuestionario es de 40 ítems divididos en cinco subescalas o modos generales de afrontamiento: espíritu de lucha, desesperanza/desamparo, preocupación ansiosa, fatalismo y

negación o evitación. Posteriormente se ha desarrollado el Mini-MAC (versión corta del MAC con 29 ítems, Watson et al., 1994).

- **COPE (Carver, Scheier y Weintraub, 1989).** La adaptación española (Crespo y Cruzado, 1997) consta de 60 ítems agrupados en 15 subescalas: búsqueda de apoyo social, religión, humor, consumo de alcohol o drogas, planificación y afrontamiento activo, abandono a los esfuerzos de afrontamiento, centrarse en las emociones y desahogarse, aceptación, negación, refrenar el afrontamiento, concentrar esfuerzos para solucionar la situación, crecimiento personal, reinterpretación positiva, actividades distractoras de la situación y evadirse.

• **Instrumento de valoración del estado emocional.**

- **Escala de Evaluación de Ansiedad y Depresión en el Hospital (HAD: Hospital Anxiety and Depression, Zigmond y Snaith, 1983, Tejero et al., 1986).** Escala de autoevaluación de la ansiedad y depresión. Consta de 14 ítems intercalados, 7 para la ansiedad y 7 para la depresión.

Intervención Psicológica en Cáncer de Mama.

El apoyo y orientación se puede ofrecer a lo largo de todo el proceso, desde el momento del diagnóstico hasta la fase terminal^{10,13-15}.

Los objetivos principales de la intervención psicológica son mejorar la calidad de vida de la paciente y facilitar la adaptación a la enfermedad oncológica, y como objetivos secundarios¹⁶⁻¹⁸: Disminuir las reacciones emocionales negativas como la ansiedad, el miedo, la tristeza, la rabia, el estado de ánimo deprimido, etc., disminuir las náuseas y vómitos anticipatorios, disminuir el dolor, mejorar la autoestima, mejorar la comunicación con las personas del entorno, principalmente la pareja, mejorar la percepción de control, facilitar estrategias de afrontamiento adecuadas, en definitiva, facilitar el proceso de adaptación de la persona a una situación de gran adversidad.

Las diferentes modalidades de apoyo psicológico en oncología, incluyen estrategias como facilitar información, educación para la salud, facilitar el uso de habilidades de afrontamiento adecuadas,

ventilación de emociones, planificación de actividades, aprendizaje de técnicas cognitivas dirigidas al control de los pensamientos negativos como la reestructuración cognitiva, la detención del pensamiento, etc.; enseñar técnicas de control de la ansiedad como relajación, visualización, etc. Y recientemente, la técnicas de mindfulness¹⁹⁻²⁶.

Se pueden clasificar las modalidades de intervención en 4 grupos: la intervención psicológica individual^{27,28}, la intervención psicológica en grupo^{29,30}, el tratamiento psicológico en pareja^{31,32} y programas psicoeducativos^{33,34}.

En revisiones realizadas por Fawzy³⁵ y Font³⁶, recomiendan las intervenciones psicológicas en función de las demandas físicas y emocionales que requiere cada fase de la enfermedad oncológica. En la Tabla 18.2 se muestran las recomendaciones realizadas por Font³⁶.

TIPO INTERVENCIÓN	OBJETIVOS PRINCIPALES	FASE ENFERMEDAD
Educativo-informativa	Mejorar la información y la participación de los pacientes en la toma de decisiones, facilitar la aceptación del diagnóstico	Diagnóstico
Terapia conductual	Control de síntomas, mejora del afrontamiento conductual	Tratamiento inicial, complementario y recidiva
Psicoterapia individual	Facilitar la adaptación emocional y la expresión/discusión de aspectos personales y vivenciales	Recidiva, enfermedad avanzada
Terapia de grupo	Facilitar la comunicación y el aprendizaje vicario de estrategias, apoyo social, facilitar la adaptación a la vida cotidiana	Intervalo libre, enfermedad avanzada

Tabla 18.2. Principales objetivos de la intervención psicológica en cáncer (Font, 2003, p.61)

Fawzy³⁵ concluye que estas intervenciones son útiles cuando se utilizan individualmente, pero son más potentes y eficaces cuando se utilizan de forma combinada. Y Font³⁶ concluye que, aunque no parece que exista un tipo de intervención claramente eficaz para ayudar a los pacientes oncológicos en su adaptación a la enfermedad, todas ellas muestran efectos beneficiosos en la mejora de la calidad de vida. Todos estos datos apoyan la incor-

poración de la Fig. del psicooncólogo a la atención integral de la mujer con cáncer de mama^{37,38}.

La Figura del Psicooncólogo dentro del Grupo Multidisciplinar de Atención a la Mujer con Cáncer de Mama.

Las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama pueden recibir apoyo de diferentes profesionales. Además del personal médico y de enfermería, destacamos los psicooncólogos, psiquiatras, trabajadores sociales, fisioterapeutas y organizaciones de ayuda. Los pacientes con dificultades psicológicas se deben poder evaluar por un profesional de la psicooncología, quien en aquellos casos necesarios, proporcionaría apoyo emocional a lo largo del proceso de enfermedad. En caso de valorar la necesidad de tratamiento psicofarmacológico complementario, se derivaría a psiquiatría para su valoración. Aquellos casos con trastornos psicopatológicos comórbidos y/o presencia persistente de sintomatología ansioso-depresiva, deberían ser derivados directamente a psiquiatría.

Síntomas Indicadores de Evaluación Psico-oncológica.

- Presencia de malestar emocional (tristeza, miedo, rabia, dificultades para dormir) continuado durante una semana o más tiempo.
- Antecedentes personales de trastorno del estado de ánimo (ansiedad, depresión), con o sin medicación psicofarmacológica.
- Dificultades de aceptación de la intervención quirúrgica y/o tratamientos oncológicos indicados.
- Dificultades de aceptación y adaptación a la enfermedad oncológica (pensamientos negativos reiterativos en torno a la enfermedad, dificultades en la adaptación a las limitaciones físicas, pérdida de autoestima..).
- Presencia de otros estresores vitales (hijos menores, persona dependiente bajo su responsabilidad, dificultades económicas..).
- Falta de apoyo familiar y social.
- Cualquier mujer que solicite apoyo u orientación psicológica.
- Mujer que acepte el apoyo psicológico.

Es fundamental, dentro de las unidades de mama, prestar atención a los aspectos psicológicos y derivar, a las enfermas que lo precisen, en el momento adecuado. Su retraso implica la cronificación de problemas emocionales y más dificultades de adaptación que repercuten negativamente en el estado de salud de las pacientes.

■ Bibliografía.

1. Cimprich, B. Pretreatment symptom distress in women newly diagnosed with breast cancer. *Cancer Nursing*. 1999;22 (3):185-94.
2. Compas, B. y Luecken, L. Psychological adjustment to breast cancer. In *Psychological Science*, 2002;11 (3):111-4.
3. Schnoll, R. A., Knowles, J. C. y Harlow, L. Correlates of adjustment among cancer survivors. *Journal of Psychosocial Oncology*. 2002;20 (1):37-59.
4. Mehnert, A. Prevalence of post-traumatic stress disorder, anxiety and depression in a representative sample of breast cancer patients. 7th World Congress of Psycho-Oncology, 2004, Dinamarca.
5. Ruiz, M^a. A., Garde, S., Asuncion, N. et al. Intervención psicológica en pacientes con cáncer de mama. *Anales Sis San Navarra*. 1998;21 (3):119-24.
6. Lemieux, J., Bordeleau, L. y Goodwin, P. Medical, psychosocial, and health-related quality of life issues in breast cancer survivors. En P. Ganz (Ed.), *Cancer survivorship. Today and tomorrow*. 2007: pp. 122-44. New York: Springer.
7. Michael, Y., Berkman, L., Colditz, G. et al. Social networks and health-related quality of life in breast cancer survivors. A prospective study. *Journal of Psychosomatic Research*, 2002;52:285-93.
8. Rogers, M. y Kristjanson, L. J. The impact on sexual functioning of chemotherapy-induced menopause in women with breast cancer. *Cancer Nursing*. 2002;25 (1):57-65.
9. Tartaro, J., Roberts, J., Nosarti, C., et al. Who benefits? Distress, adjustment and benefit-finding among breast cancer survivors. *Journal of Psychosocial Oncology*. 2005;23 (2/3):45-64.
10. Lindemalm, C., Strang, P. y Lekander, M. Support group for cancer patients. Does it improve their physical and psychological wellbeing? A pilot study. *Supportive Care in Cancer*. 2005;13:652-57.
11. Badia, X., Salamero, M. y Alonso, J. La medida de la salud. Guía de escalas de medición en español. Barcelona 2002: Departamento de Epidemiología Clínica y Salud.
12. Gutiérrez, T., Raich, R. M., Sánchez, D. et al. Instrumentos de evaluación en Psicología de la Salud. Madrid 2003: Alianza Editorial.
13. Bellver, A. Eficacia de la terapia grupal en la calidad de vida y el estado emocional en mujeres con cáncer de mama. *Psicooncología*. 2007;4 (1):133-42.
14. Sebastián, J., Bueno, M^a. J. y Mateos, N. Apoyo emocional y calidad de vida en mujeres con cáncer de mama. Factores psicosociales en el cáncer de mama. Madrid 2004: Programa de Salud y Servicios Sociales, Subdirección general de programas, Instituto de la Mujer.
15. Yoo, H. J., Ahn, S. H., Kim, S. B. et al. Efficacy of progressive muscle relaxation training and guided imagery in reducing chemotherapy side effects in patients with breast cancer and in improving their quality of life. *Supportive Care in Cancer*. 2005;13:826-33.
16. Cassileth, B. R. The aim of psychotherapeutic intervention in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 1995;3 (4):267-9.
17. Trijsburg, R. W., Van Knippenberg, F. C. E. y Rijpm, S. E. Effects of psychological treatment on cancer patients: A critical review. *Psychosomatic Medicine*. 1992;54:489-517.
18. Weis, J. Support groups for cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2003;11:763-8.
19. Arranz, P. y Cancio, H. Counselling: Habilidades de información y comunicación con el paciente oncológico. En F. Gil (Ed.), *Manual de Psico-Oncología* (pp. 39-56). Madrid 2000: Nova Sidonia Oncología.
20. Cimprich, B., Janz, N. K., Northouse, L. et al. Taking Charge: A self-management program for women following breast cancer treatment. *Psycho-Oncology*. 2005;14:704-17.
21. Fawzy, F. I., Fawzy, N. W., Arndt, L. A. et al. Critical review of psychosocial interventions in cancer care. *Archives of General Psychiatry*. 1995;52:100-13.
22. Molassiotis, A., Yung, H. P., Yam, B. M. C. The effectiveness of progressive muscle relaxation training in managing chemotherapy-induced nausea and vomiting in Chinese breast cancer patients: A randomised controlled trial. *Supportive Care in Cancer*. 2002;10:237-46.
23. Okamura, H., Fukui, S., Nagasaka, Y. et al (2003). Psychoeducational intervention for patients with primary breast cancer and patient satisfaction with information: An exploratory analysis. *Breast Cancer Research and Treatment* 2003;80:331-8.
24. Roffe, L., Schmidt, K. y Ernst, E. A systematic review of guided imagery as an adjuvant cancer therapy. *Psycho-Oncology*. 2005;14:607-17.
25. Simón, V. Mindfulness y neurobiología. *Revista de Psicoterapia* 2007;17 (65):5-31.
26. Spiegel, D. Essentials of psychotherapeutic intervention for cancer patients. *Supportive Care in Cancer* 1995;3 (4):252-6.
27. Moorey, S., Greer, S., Bliss, J. et al A comparison of adjuvant psychological therapy and supportive counselling in patients with cancer. *Psycho-Oncology* 1998;7: 218-28.
28. Wilson, R. W., Taliaferro, L. A. y Jacobsen, P. B. Pilot study of a self-administered stress management and exercise intervention during chemotherapy for cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2006;14 (9):928-35.
29. Cameron, L. D., Booth, R. J., Schlatter, M. et al. Changes in emotion regulation and psychological adjustment following use of a group psychosocial support program for women recently diagnosed with breast cancer. *Psycho-Oncology*. 2007;16:171-80.
30. Kissane, D. W., Bloch, S., Smith, G. C., et al. Cognitive-existential group psychotherapy for women with primary breast cancer: A randomised controlled trial. *Psycho-Oncology*. 2003;12:532-46.
31. Baider, L. Psychological intervention with couples after mastectomy. *Supportive Care in Cancer* 1995;3 (4):239-43.
32. Kuijer, R. G., Buunk, B. P., De Jong, G. M. et al. Effects of a brief intervention program for patients with cancer and their partners on feelings of inequity, relationship quality and psychological distress. *Psycho-Oncology*. 2004;13:321-34.
33. Fawzy, F. I. A short-term psychoeducational intervention for patients newly diagnosed with cancer. *Supportive Care in Cancer*. 1995;3 (4):235-8.
34. Jahraus, D., Sokolosky, S., Thurston, N. et al. Evaluation of an education program for patients with breast cancer receiving radiation therapy. *Cancer Nursing*. 2002;25 (4):266-75.
35. Fawzy, F. I. Psychosocial interventions for patients with cancer: What works and what doesn't. *European Journal of Cancer* 1999;35 (11):1559-64.
36. Font, A. Guía de tratamientos psicológicos eficaces en el cáncer. En M. Pérez, J. R., Fernández, C. Fernández y I. Amigo (Coords.), *Guía de tratamientos psicológicos eficaces II. Psicología de la salud* (pp. 57-92). Madrid 2003: Pirámide.
37. Goldhirsch, A., Glick, J. H., Gelber, R. D. et al. Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Annals of Oncology*. 2005;16:1569-83.
38. Holland, J. C., Reznik, I. Pathways for psychosocial care of cancer survivors. *Cancer Supplement*. 2005;104:2624-37.

► Capítulo 19

Profilaxis y tratamiento del linfedema.

M. Mallafré Mercadé, S. Carrera Portusach.

Introducción.

El linfedema se define como un aumento anormal de líquido híper proteico en el espacio intersticial debido a una alteración de la capacidad de transporte del sistema linfático, que se manifiesta como un aumento de volumen en una extremidad o región del cuerpo¹⁻³. Según la clasificación de Allen⁴, diferenciamos linfedemas primarios y secundarios. También clasificamos los linfedemas según su severidad en estadios y grados. El linfedema puede aparecer en cualquier momento después de la intervención quirúrgica, tanto en el postoperatorio inmediato como en el tardío, incluso años después. El riesgo de desarrollar un linfedema aumenta si se asocia la radioterapia a la cirug a¹⁻³.

Profilaxis.

Las mujeres sometidas a una linfadenectomía axilar e irradiadas tras la cirugía por un cáncer de mama, deben recibir información de cómo cuidar su extremidad superior³. Con una buena prevención conseguimos una mejor recuperación funcional de la extremidad a corto plazo, tener una información sobre los pacientes de alto riesgo a padecerlo y si aparece el linfedema, diagnosticarlo precozmente³. La prevención comprende los diferentes puntos:

- 1. Medidas posturales en el postoperatorio inmediato:** Con el paciente en decúbito supino colocar la extremidad en posición de drenaje (declive de 45 ). Se reduce la presión hidrostática, con lo que se facilita el drenaje.
- 2. Kinesiterapia:** La realización de ejercicios provoca contracciones musculares que actúan como bomba intrínseca. Facilita el drenaje linfático y el retorno venoso. Estos ejercicios también son útiles para prevenir rigideces articulares del hombro que aparecen tras la cirugía y/o la radioterapia¹. Debemos entregar a nuestros pacientes un esquema con dibujos (Figura 19.1 (Véase pág. 77)).

3. Medidas de higiene personal y cuidados: Se le explica a la paciente y se le entrega una hoja con las recomendaciones dadas por la sociedad Española de Medicina Física y Rehabilitación (Fig. 19.2)¹ (Véase pág. 79). Es importante aplicarlas de manera precoz y de por vida, ya que es una patología crónica que puede aparecer en cualquier momento.

4. Consejos y recomendaciones:

- **En el ámbito hospitalario:** Evitar extracciones de sangre y toma de tensión arterial en el brazo afecto. No aplicar agujas de acupuntura¹.
- **En el aseo personal:** Lavar cada día la piel con jabones no irritantes y secar bien los pliegues y espacios interdigitales. Hidratar bien la piel para que no se macere. Evitar depilaciones abrasivas. Evitar los baños de agua muy caliente o muy fría, las saunas, pulseras, anillos y relojes que compriman el miembro afecto. Evitar ropa que oprima pecho, axila, brazo, muñeca, etc¹.
- **En trabajos domésticos:** Tener precaución con las agujas de coser, quemaduras, sobreesfuerzos físicos y posturas forzadas con el brazo. Ponerse guantes de goma para limpiar con productos irritantes¹.
- **En la alimentación:** Evitar el sobrepeso y limitar la ingesta de sal¹.

Tratamiento del Linfedema.

El tratamiento del linfedema debe ser precoz, conservador y de por vida:

- 1.** Debe estar adaptado a cada paciente según edad y sexo, debiendo hacer posible la vida laboral y personal junto a una buena calidad de vida.
- 2.** Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una cuidadosa exploración física examinando la piel y la localización del linfedema y sus características valorando si existen adherencias y retracciones musculares. El linfedema se clasifica por grados:
 - Grado I o Infra clínico corresponde a los pacientes que refieren pesadez del brazo, sin aumento de la circunferencia del brazo.
 - Grado II linfedema reversible.

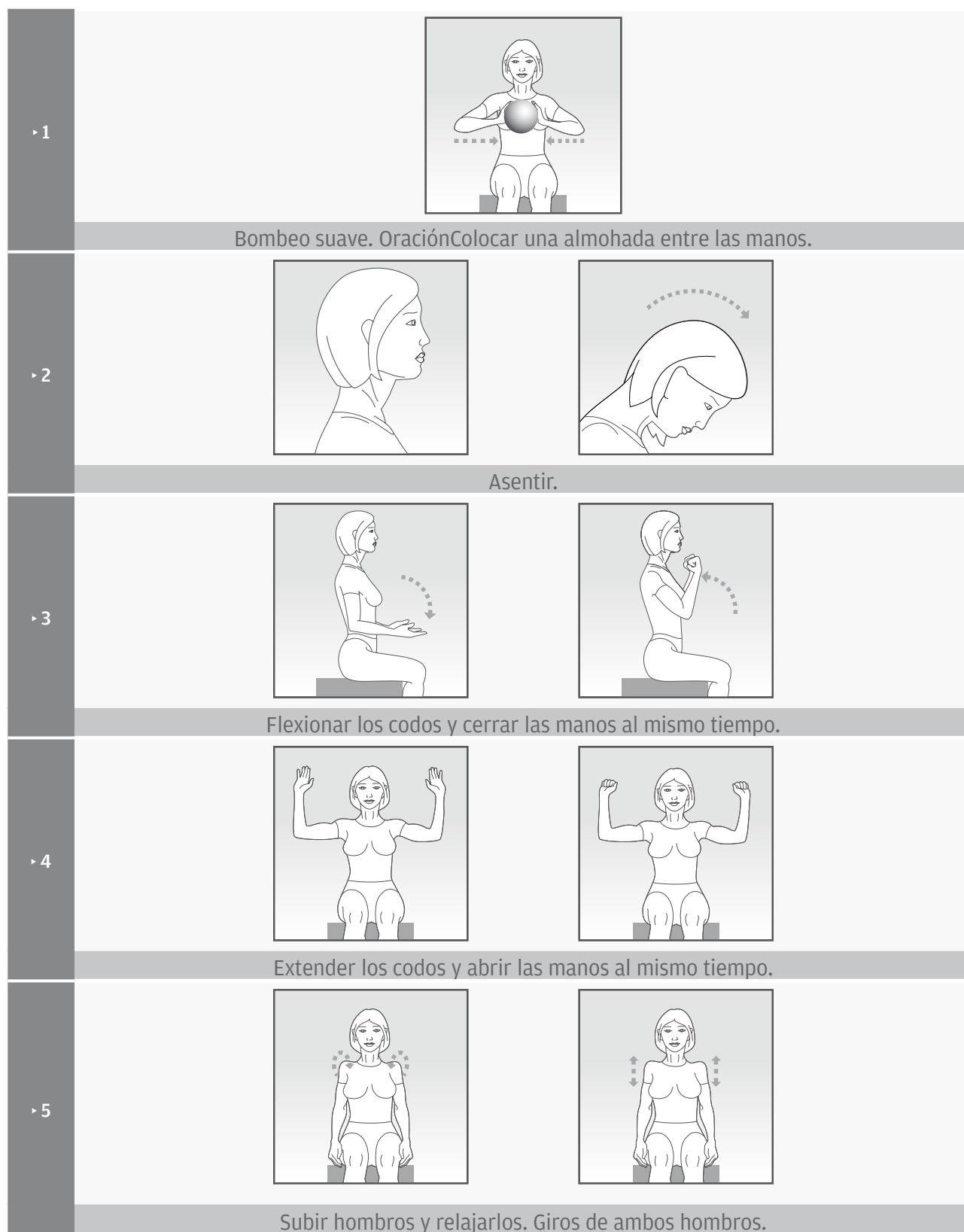


Figura 19.1. Esquema de ejercicios post operatorio inmediato.

- Grado III linfedema irreversible.
- Linfedema maligno: por progresión del cáncer que debe tratarse específicamente.

El linfedema se puede medir³ a través del aumento de volumen de la extremidad afecta. Para que sea apreciable debe ser al menos de un 10%.

3. Los objetivos del tratamiento son³: Disminuir el volumen de la extremidad, mantener y favorecer la funcionalidad del miembro, prevenir el desarrollo de complicaciones y drenar los acúmulos proteicos tisulares.
4. La terapia física compleja (TFC)¹: Son medidas coadyuvantes y no deben aplicarse aisladas. Incluye acciones que debe realizar el propio paciente (medidas de prevención, higiene y cuidados del linfedema, cinesiterapia y tratamiento postural del linfedema y prendas de contención elástica) y terapias aplicadas por personal especializado (drenaje linfático manual DLM, vendajes de baja elasticidad y presoterapia neumática secuencial intermitente). Las contraindicaciones de la TFC son: Insuficiencia cardíaca congestiva, trombosis venosa profunda, erisipela o linfagitis aguda o infección, recidiva o persistencia neoplásica loco-regional aislada o enfermedad diseminada, embarazo, cirugía abdominal reciente y aneurisma aórtico.
5. Otras terapias: Láser-terapia de baja intensidad, microondas, ultrasonido, electro-estimulación, hidroterapia, microcirugía y fármacos.

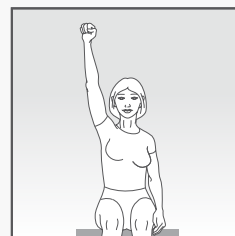
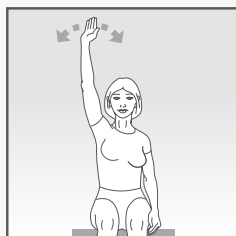
Descripción de las Actuaciones Terapéuticas.

- Drenaje linfático manual (DLM): Intenta reproducir la captación y la evacuación de los líquidos intersticiales. Permite el paso del edema del sector intersticial al sector intravascular⁵. Las contraindicaciones para realizar un DLM son: flebitis o trombosis subclavia, insuficiencia cardíaca (riesgo de aumentar la carga cardíaca), infecciones agudas, neoplasias activas y síndrome del seno carotídeo.
- Métodos de compresión externa²: Se basan en el incremento del flujo intersticial que se produce bajo compresión, así como en la deformación de la matriz colágena del tejido celular subcutáneo.

- Vendajes de baja elasticidad/multicapas: Vendajes de baja elasticidad (70%) que permiten una presión de reposo baja y alta en movimiento. Su objetivo es alargar el efecto del drenaje linfático manual. Las contracciones musculares debajo del vendaje permiten un aumento de la captación y de la evacuación del líquido⁵. La compresión debe efectuarse en un gradiente disto-proximal como el retorno fisiológico.
- Prendas de contención elástica a medida: Se utilizan una vez estabilizado el edema. Su función es mantener el volumen de la extremidad superior. Se deben realizar a medida. En función de la gravedad del edema se regulará el tiempo de uso y la presión, siendo muy importante el cumplimiento por parte de la paciente⁶.
- Presoterapia neumática secuencial intermitente (PNSI)²: Son aparatos que crean un gradiente de presión en sentido distal a proximal. Pueden ser uni o multicompartimentales en ciclos y secuencias. En linfedema de grado II y III nunca se debe aplicar como terapia única. Nunca se utilizan en fase aguda del linfedema. La presión de la PNSI debe ser suave, menor o igual a 40 mm Hg. La compresión neumática externa de forma aislada consigue una pequeña reducción del volumen del brazo sin relevancia clínica. Las contraindicaciones son: infección, trombosis venosa profunda, tratamiento anticoagulante y cáncer de mama bilateral.
- Cinesiterapia y tratamiento postural⁷. Forma parte de la terapia física compleja. Se deben realizar 2 a tres veces al día durante no más de 30 minutos, cinco veces cada ejercicio y realizar con las prendas de contención elástica (Fig. 19.2).
- Terapia postural. La extremidad debe estar en diferentes declives 5-8 min., 4-6 veces al día.
- Vendajes con taping. Se utilizan mayoritariamente en zonas difíciles de tratar con otro tipo de vendaje, como la zona torácica. Son tiras de tape adhesivas cortadas en forma de abanico que tienen un área de cobertura amplia colocadas de manera que sean capaces de dirigir y facilitar el flujo linfático⁵.
- Fármacos. No se ha encontrado pruebas fehacientes para recomendar el uso de los linfofármacos (diuréticos y benzopironas)¹.

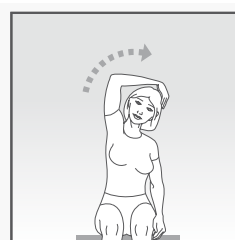
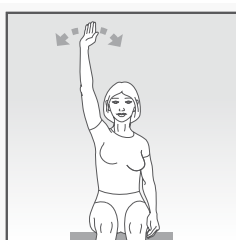
► EN SEDESTACIÓN

► 1



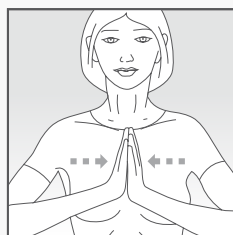
Realizar una Flex-extensión, elevación del hombro y desviación cubital y radial de la mano. Abrir y cerrar el puño, mantener el puño cerrado durante 5 segundos realizando una contracción muscular de toda la extremidad y relajar durante 5 seg.

► 2



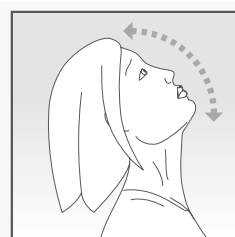
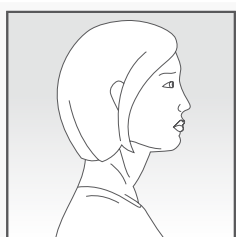
Movimientos del brazo en radio corto, con flexión del codo sobre la cabeza y posteriormente ejercicio de radio largo con extensión del brazo en aducción y elevación cerrando y abriendo el puño.

► 3



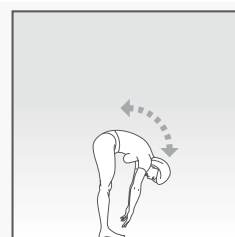
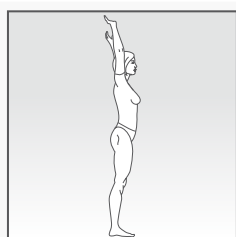
Apretar las manos una contra la otra a la altura del pecho, mantener esta postura durante 6 segundos y a continuación relajar los brazos.

► 4



Flexo-extensión del cuello, decir que si mirando al techo.

► 5



Ejercicios respiratorios: Inspiración: coger todo el aire por la nariz elevando los brazos y realizando una extensión del tronco. Espiración: ir expulsando el aire lentamente por la boca, realizando una flexión del tronco como si quisieras tocar los pies.

Es aconsejable practicar habitualmente un ejercicio suave para mantener un buen balance articular de la extremidad sin llegar a la fatiga muscular. La natación y gimnasia en el agua son ejercicios beneficiosos que por las propiedades del agua pueden mejorar el tono muscular, reducir la inflamación y favorecer la dinámica venosa y linfática.

Figura 19.2. Ejercicios de cinesiterapia.

- Dieta³: Bien equilibrada rica fibra y sin exceso de grasas.
- Terapias físicas: La láser-terapia de baja intensidad esta en estudio. Parece eficaz en tejido endurecido y fibrótico³. Los ultrasonidos se utilizan por su efecto antiinflamatorio. La electroterapia se fundamenta en provocar la contracción muscular.
- Hidroterapia. Con el baño de mar o en aguas salinas se consigue un efecto beneficioso por la acción de la presión hidrostática y el efecto osmótico antiinflamatorio. Hidromasaje, baño de contraste.
- Cirugía. Se realizan trasposiciones de ganglios linfáticos y anastomosis linfático-venosas mediante microcirugía.

Las terapias físicas sólo han demostrado un efecto moderado o débil sobre la reducción del linfedema. Las prendas de compresión son probablemente el tratamiento más eficaz y deben mantenerse a largo plazo.

La elevación del brazo y los ejercicios pueden producir una pequeña mejoría cuando se combinan con otras técnicas. No son un tratamiento válido de forma aislada.

No parece indicada la termoterapia profunda (microonda y ultrasonido) por la ausencia de ensayos clínicos que confirmen su eficacia y descarten el riesgo de efectos negativos.

■ Bibliografía.

1. Rehabilitación del linfedema. Actualización y protocolo, Servicio de Medicina Clínica y Rehabilitación. Hospital Comarcal del Valle de Arán. Abril 2008. Capítulo 1 (pag 28-31), Capítulo 2 (pag 17-27).
2. Vazquez MAJ, De la Varga A, Conejo M, et al. Sociedad centro de rehabilitación y medicina física. Hospital La Paz. Madrid 2003. <http://www.scenrhb.org/linfedema.htm>
3. Ferrandez JC, Serin D: Rééducation et cancer du sein. 2^o ed. Elsevier Masson, Paris, 2006.
4. Lymphedema of the extremities: classification, etiology and differential diagnosis: a study of three hundred cases Allen E. Arch Intern Med. 1934;54(4):606-624.
5. Asociación de Kinesio Taping. Kinesio Taping para linfedema. <http://www.kinesiotaping.com.es/vedaje-neuromuscular-linfedema-y-drenaje.html>.
6. Barón H, Carrera S, Mitjana F, et al: Cáncer de mama. Tratamiento de Fisioterapia en cirugía de mama. E. U. B Fisioterapia Gimbernat. UAB 1994.
7. Franz-Josef Schingale: Linfedema Lipoedema. Diagnóstico y Terapia. Una guía para todos los afectados. 2003. Ed Schlütersche, 19-59.

► Capítulo 20

Consejo genético en el cáncer de mama familiar y hereditario.

J. Sanz i Buxó, J. Balmaña Gelpí, M. Cusidó Gimferrer.

El Cáncer de Mama Familiar y Hereditario.

► Epidemiología

El riesgo cáncer de mama de una mujer de la población general, sin ningún antecedente familiar de esta enfermedad, es del 7,8% a lo largo de la vida. El riesgo aumenta hasta el 13,3% si tiene una hermana o madre afectas de cáncer de mama, y hasta un 21,1% en caso de tener dos familiares de primer grado afectas¹. King et al. estimaron que de todos los casos de cáncer de mama, un 70-75% corresponden a casos esporádicos, un 15-20% a agregaciones familiares inespecíficas, y un 5-10% a casos hereditarios². De todos modos, una historia familiar positiva de cáncer de mama no implica, necesariamente, la existencia de una mutación hereditaria de alta predisposición.

► Factores genéticos. Prevalencia y penetrancia de los genes BRCA1 y BRCA2.

Las mutaciones en los genes de alta predisposición al cáncer de mama **BRCA1**, **BRCA2**, **CHEK2**, **TP53** y **PTEN**, causan aproximadamente el 5-10% de todos los casos³. La prevalencia de mutaciones en **BRCA1** o **BRCA2** varía considerablemente entre distintas áreas geográficas y grupos étnicos. Se han descrito mutaciones específicas en poblaciones de Islandia, Suecia, Noruega, Países Bajos, Alemania, Francia, España y países de la Europa Central y del Este, así como en judíos Ashkenazi⁴. La frecuencia de mutaciones **BRCA1** y **BRCA2** en pacientes con cáncer de mama u ovario no seleccionadas son generalmente bajas (1-7% para **BRCA1** y 1-3% para **BRCA2**). Prevalencias más elevadas están asociadas a una historia familiar positiva de cáncer de mama u ovario, edad precoz al diagnóstico, cáncer de mama en varones o múltiples cánceres diagnosticados en un mismo paciente (bilateral de mama o de mama y ovario)⁵. Otros genes de alta penetrancia para cáncer de mama son el **TP53** (síndrome de

Li-Fraumeni), el **PTEN** (síndrome de Cowden) y el **STK11** (síndrome de Peutz-Jeghers), entre otros⁶. Según resultados de un meta análisis se estima que el riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida de una mujer portadora de mutación en el gen **BRCA1** es del 65% (IC 95%, 44-78%), y del 45% (IC 95%, 31-56%) para portadoras en el gen **BRCA2**; el riesgo de cáncer de ovario estimado es del 39% (IC 95%, 18-54%) y del 11% (IC 95%, 2,4-19%) para portadoras **BRCA1** y **BRCA2**, respectivamente⁷. Un estudio multicéntrico español estimó que los riesgos de cáncer de mama eran del 52% (IC 95%, 26-69%) y el 47% (IC 95%, 29-60%) para portadoras **BRCA1** y **BRCA2** respectivamente; mientras los riesgos estimados para cáncer de ovario para portadoras **BRCA1** y **BRCA2** fueron del 22% (IC 95%, 0-40%) y el 18% (IC 95%, 0-35%), respectivamente⁸.

• Modificadores de riesgo

El riesgo de cáncer de mama asociado a **BRCA** puede modificarse por factores externos y por factores genéticos modificadores. Los factores hormonales y reproductivos como el embarazo (número y edad del primer embarazo), lactancia materna, y la toma de anticonceptivos orales se han asociado de forma contradictoria con una modificación de riesgo de cáncer de mama en portadores de mutación. La paridad parece conferir una protección frente al cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación en **BRCA** de forma similar a la población general⁹. (III, B).

Diagnóstico Clínico.

Los últimos criterios clínicos establecidos en nuestra población para ayudar en la derivación, selección y clasificación de individuos o familias a riesgo son los siguientes:

• Criterios de derivación a una consulta especializada de evaluación de riesgo familiar.

- Dos o más casos de cáncer de mama y/u ovario en la misma línea familiar.
- Edad joven de diagnóstico de cáncer de mama (<50 años).
- Cáncer de mama y ovario en el mismo individuo.
- Cáncer de mama en el varón.

- Cáncer de mama bilateral (uno de los tumores diagnosticado <50 años).

• Individuos de riesgo moderado de cáncer hereditario.

Familiares de primer grado de personas afectas de cáncer en familias con:

- Un caso de cáncer de mama entre 31 y 50 años.
- Dos familiares de primer grado diagnosticadas de cáncer de mama a una edad entre los 51 y 59 años.
- Un caso de cáncer de mama bilateral mayor de 40 años.

• Criterios clínicos de alto riesgo de cáncer de mama y ovario hereditarios.

- Tres o más familiares de primer grado* afectos de cáncer de mama y/u ovario.
- Dos casos entre familiares de primer/segundo grado*:
 - Dos casos de cáncer de ovario.
 - Un caso de cáncer de mama y otro de cáncer de ovario
 - Un caso de cáncer de mama en varón y otro de cáncer de mama/ovario.
- Dos casos de cáncer de mama en menores de 50 años.
- Un caso de cáncer de mama bilateral y otro de cáncer de mama (uno menor de 50 años).
- Cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años.
- Cáncer de mama y ovario en una misma paciente.
- Cáncer de mama bilateral diagnosticado antes de los 40 años.

(*) No considerar los varones al contabilizar el grado de parentesco.

Estrategias de Detección Precoz y de Prevención.

• Seguimiento.

El seguimiento de las mujeres portadoras de una mutación **BRCA** incluye la autoexploración mensual, la exploración clínica semestral, mamografía y resonancia magnética anual a partir de los 25-30 años (IIa, B).

La ecografía mamaria complementa la mamografía, aunque aporta poco beneficio incremental al programa de seguimiento que incluye resonancia mamaria. Se recomienda el seguimiento radiológico anual, aunque hay evidencia de que las mujeres jóvenes y con mutación en **BRCA1** pueden tener una alta incidencia de cáncer de intervalo con este seguimiento y podría plantearse el control radiológico cada 6 meses y de forma alterna entre la mamografía y la resonancia mamaria. (III, C).

El seguimiento recomendado para mujeres de riesgo moderado (riesgo acumulado del 15-24%) consiste en añadir a la autoexploración y exploración clínica mamaria, la mamografía anual entre los 35 y 50 años y, a partir de los 50 años, adherirse al programa de cribado poblacional.

En cuanto al programa de detección precoz de cáncer de ovario, se recomienda ecografía transvaginal y marcador CA125 cada 6-12 meses a partir de los 30 años y hasta decisión de salpingooforectomía bilateral profiláctica, a pesar de que este seguimiento no ha demostrado reducir el estadio de los tumores de ovario BRCA en el momento del diagnóstico ni mejorar la supervivencia.

A los varones portadores de mutación se les recomienda la realización de detección precoz de cáncer de próstata a partir de los 40 años.

No se ha demostrado la eficacia de otros programas de detección precoz de cáncer en esta población^{10,11}.

• Quimioprevención.

El tratamiento adyuvante con tamoxifeno reduce el riesgo de cáncer de mama contralateral en portadoras de mutación en los genes **BRCA** (III, B)¹², mientras que el beneficio del tamoxifeno para la prevención primaria del cáncer de mama no ha sido demostrado claramente (III, B).

• Cirugías reductoras de riesgo.

• Salpingooforectomía bilateral.

La salpingooforectomía bilateral (SOB) está recomendada en pacientes portadoras de mutación en **BRCA1/2** que hayan finalizado su deseo genésico (I, C). Está documentado el mayor riesgo de cáncer de trompa que tienen

las mujeres portadoras de mutación en los genes **BRCA1/2**¹³ por lo que cirugía debe incluir las trompas. Se han descrito reducciones de un 79-96% del cáncer epitelial celómico y del 50% para el cáncer de mama a pesar de que la mayoría de los tumores **BRCA1** tienen receptores estrogénicos negativos^{14,15}. La reducción del cáncer epitelial celómico no es del 100% ya que existe el riesgo de desarrollar un carcinoma peritoneal primario con una incidencia entre el 2% y el 11% o del 0,21%/año^{16,17}. No se recomienda la salpingooforectomía profiláctica a las mujeres de alto riesgo que no tienen una mutación documentada en los genes **BRCA1/2** sin historia familiar, ya que no hay evidencia de un aumento de riesgo de cáncer de ovario¹⁸. Se recomienda realizar un minucioso examen patológico del espécimen obtenido ya que se detecta un cáncer oculto de ovario o de trompa en un 2-17% de las pacientes y un cáncer metastásico en un 1% de los casos.

En relación a los riesgos/beneficios de la SOB se deben considerar todos aquellos que acompañan a la sintomatología menopáusica junto con el riesgo cardiovascular y la osteoporosis. El uso de tratamiento hormonal sustitutivo durante un período corto de tiempo no parece disminuir el beneficio de la SOB sobre la reducción de riesgo de cáncer de mama (nivel de evidencia 2B). A pesar de esto, no se recomienda su uso por encima de los 50 años (nivel de evidencia 2C)¹⁹.

Se debe valorar cual es el momento óptimo para realizar la SOB teniendo en cuenta que la media de edad de aparición del cáncer de ovario, trompa o peritoneal está entre 53 y 57 años para mujeres portadoras de mutación en **BRCA1/2**.

• Histerectomía.

No se ha demostrado un aumento del riesgo de cáncer de endometrio en portadoras de mutación en **BRCA1/2**, sino que el riesgo parece estar relacionado con el empleo de tamoxifeno como consecuencia de un cáncer de mama previo (nivel de evidencia 2B)²⁰. La decisión de realizar una histerectomía debe estar consensuada con la paciente considerando otras posibles patologías que justifiquen la realización de la misma.

• Mastectomía reductora de riesgo.

La mastectomía bilateral profiláctica reduce el riesgo de cáncer de mama en un 90-95% (Nivel de evidencia 2B), aunque no se ha observado un beneficio en la supervivencia²¹. En mujeres portadoras de mutación y diagnosticadas de cáncer de mama precoz puede valorarse la opción de mastectomía contralateral profiláctica debido el aumento de riesgo de cáncer de mama contralateral. Existen distintas opciones de mastectomía a discutir con la paciente, desde la mastectomía total hasta la mastectomía subcutánea, en la que puede persistir tejido mamario residual con potencial de malignizar. Asimismo, deben valorarse las distintas opciones de reconstrucción posibles según cada caso.

Algunas pacientes no consideran aceptable este procedimiento porque es irreversible y puede conllevar una morbilidad quirúrgica y psicológica (cambio en la imagen corporal, depresión, impacto en la sexualidad, pérdida de sensibilidad...).

■ Bibliografía.

- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001;358(9291):1389-99.
- King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003;302(5645):643-6.
- Walsh T, Casadei S, Coats KH, et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006;295:1379-88.
- Fackenthal JD, Olopade OI. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer* 2007;7:937-48.
- Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62:676-89.
- Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(9):665-76.
- Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003;72:1117-30.
- Milne RL, Osorio A, Ramón y Cajal T et al. The Average Cumulative Risks of Breast and Ovarian Cancer for Carriers of Mutations in BRCA1 and BRCA2 Attending Genetic Counseling Units in Spain. *Clin Cancer Res* 2008;14:2861-9.
- Andrieu N, Goldgar D, Easton D, et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 carrier cohort study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:535-44.
- Robson, M, Offit K. Management of an Inherited Predisposition to Breast Cancer. *N Engl J Med* 2007;357:154-62.
- Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast cancer screening in women with familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351:427-37.
- Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Int J Cancer*. 2006;118:2281-4.
- Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian risk reduction. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:134-5.
- Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy for the Prevention of BRCA1- and BRCA2-Associated Breast and Gynecologic Cancer: A Multicenter, Prospective Study. *JCO* 2008;26:1331-7.
- Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of Risk Reduction Estimates Associated With Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers. *JNCI* 2009;101:82-7.
- Piver MS, Baker TR, Jishi MF, et al. Familial ovarian cancer. A report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry 1981-1991. *Cancer*. 1993;71(2 Suppl):582-8.
- Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA* 2006;296:185-92.
- Bertagnoli MM. Surgical prevention of cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(2):324-32.
- Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7804-10.
- Beiner ME, Finch A, Rosen B, et al. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol*. 2007;104:7-10.
- Meijers-Heijboer, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *NEJM* 2001;345:159-64.

► Capítulo 21

Reconstrucción mamaria inmediata y diferida.

J. Masià Ayala.

El tratamiento integral del cáncer de mama debe incluir la posibilidad de reconstrucción mamaria para que la paciente, adecuadamente informada, decida libremente realizarla.

El objetivo de la reconstrucción mamaria es conseguir un efecto lo más similar posible a la mama natural con el menor sacrificio anatómico para la mujer.

Actualmente existen muchas y variadas técnicas, no existiendo una técnica mejor que otras: la elección de la técnica quirúrgica debe personalizarse en cada paciente según sus deseos y expectativas. El resultado óptimo es fruto de la adecuada formación y experiencia en la mayoría de técnicas para poder optimizar el tratamiento, ya que muchas veces deben combinarse para conseguir resultados realmente satisfactorios¹.

En 1984, W. Shaw² sugirió los criterios que debería cumplir el método ideal de reconstrucción mamaria:

- Ser técnicamente seguro.
- Intervenciones concretas y definidas en un intervalo corto de tiempo.
- Resultados duraderos.
- Resultado satisfactorio en contorno mamario y en consistencia.
- Simetría con la mama residual.
- Mínima morbilidad cicatricial y funcional de la zona donante.

Si definimos la reconstrucción mamaria en función del momento en que se realiza tendremos:

1. Reconstrucción mamaria inmediata: Realizada en el mismo momento en que se efectúa la cirugía oncológica. Reduce la secuela física y psíquica de la amputación mamaria y evita a la paciente una segunda intervención. Ahorra un segundo ingreso y otra cirugía. Si se prevé radioterapia postoperatoria puede contraindicarse alguna técnica concreta.

2. Reconstrucción diferida: Se realiza en un tiempo posterior a la cirugía oncológica de la mama; un mínimo de 6 meses una vez finalizada la quimioterapia o un mínimo de 1 año si se ha recibido radioterapia.

No existen limitaciones o indicaciones específicas en función de si la reconstrucción es inmediata o diferida. Se deben utilizar las técnicas más adecuadas en cada paciente en función del tipo de tumor, del tratamiento recibido, de las características físicas de su cuerpo, de sus antecedentes patológicos y por encima de todo de sus preferencias. La elección de la técnica quirúrgica de reconstrucción mamaria debe ser tomada de forma consensuada entre la paciente y el equipo médico (especialmente el cirujano plástico), siempre habiendo facilitado con anterioridad una correcta y comprensible información sobre las limitaciones, expectativas y riesgos de cada técnica.

Las técnicas de reconstrucción mamaria las podemos dividir en 3 grupos (Tabla 21.1) (Véase pág. 85):

1. Técnicas basadas en implantes mamarios: Implantes mamarios directos; Implante expansor definitivo tipo Becker; Expansión tisular.

2. Técnicas basadas en tejido autólogo: Colgajo TRAM; Colgajo dorsal ancho ampliado; Colgajo DIEP / SIEA; Colgajo SGAP / IGAP; Colgajo TUG; Colgajos de vena tipo TAP, ICP, IMP...; Injertos de grasa.

3. Técnicas combinadas: Colgajo toracodorsal lateral con prótesis; Colgajo dorsal ancho con implante.

► **Técnicas basadas en implantes mamarios.**

• **Implantes mamarios directos.**

Pueden emplearse cuando los colgajos cutáneos pectorales remanentes tras la mastectomía son de buena calidad. En general es una técnica con indicaciones limitadas, que permite la reconstrucción en un solo tiempo, tiene un riesgo quirúrgico de extrusión del implante mayor que otras técnicas, y define peor el surco submamario. Su indicación más habitual es en las mastectomías subcutáneas profilácticas aunque en condiciones muy especiales.

	IMPLANTES	TEJIDO AUTÓLOGO
► LIMITACIONES	• Duración limitada (alrededor de 15 años). • No evolución armónica con el resto del cuerpo (no varían con los cambios corporales de incremento o pérdida de peso, o paso del tiempo). • Simetría temporal respecto a la mama natural contralateral. • Riesgo de contractura capsular.	• Mayor dificultad técnica para el equipo quirúrgico (curva de aprendizaje más larga). • Cicatriz en zona donante.
► VENTAJAS	• Sencillez técnica para el cirujano. • No provoca nuevas cicatrices.	• Mayor dificultad técnica para el equipo quirúrgico (curva de aprendizaje más larga).

Tabla 21.1. Limitaciones y ventajas de los dos grandes grupos de técnicas.

• Implante expansor definitivo tipo Becker.

Técnica semejante a la anterior que utiliza un implante de gel de silicona con un compartimento rellenable de suero salino mediante una válvula a distancia. Tiene menor riesgo de extrusión por dar menos tensión al cierre cutáneo y permite la reconstrucción en un solo tiempo quirúrgico. Es una técnica que tiene unas indicaciones muy limitadas ya que los resultados a medio y largo plazo son muy pobres.

• Expansión tisular.

Se basa en colocar un implante rellenable, con una válvula a la que se puede acceder de manera percutánea. Se coloca el expansor en el primer tiempo quirúrgico. A las 2-3 semanas de implantarlo se inicia el proceso de expansión que finaliza en un periodo de 3 a 4 meses, y 2 ó 3 meses más tarde se realiza la segunda intervención de recambio del expansor por el implante definitivo. La simetría de la mama contralateral puede realizarse en el primer o en el segundo tiempo. Es de escasa complejidad técnica, lo que la hace asequible a una gran mayoría de cirujanos plásticos. Su principal ventaja es la simplicidad y fiabilidad del procedimiento quirúrgico, con mínima incisión añadida y uso de los tejidos locales eliminando la morbilidad del sitio donante.

Sus principales contraindicaciones, extensibles a las 2 técnicas anteriores, son la presencia de tejido irradiado previo, cobertura cutánea deficiente por piel muy fina o alterada por enfermedades del colgajo, mama contralateral muy grande, índice de masa corporal elevado y ausencia o alteración del músculo pectoral mayor.

Los inconvenientes fundamentales son el riesgo de contractura capsular, sobre todo si se administra radioterapia postoperatoria, la

sensación sobre todo en pacientes delgadas, de frialdad en la zona, el tacto diferente frente a la mama contralateral, la limitación para obtener una ptosis glandular normal, y la temporalidad del resultado, que no acompañará a los cambios que sufrirá la mama contralateral.

► Técnicas basadas en tejido autólogo.

• Colgajo TRAM.

La técnica del colgajo TRAM se introdujo en la década de 1980 como la primera técnica que transfería tejidos del abdomen para reconstruir una mama.

En síntesis, el TRAM consiste en utilizar el exceso de piel y grasa infraumbilical junto con el músculo recto abdominal, trasladándolo al tórax mediante un túnel subcutáneo que va desde el abdomen hasta el tórax, por encima de las costillas. El músculo recto del abdomen se secciona en la parte inferior para poder suministrar la sangre necesaria para nutrir a la grasa y la piel del abdomen. Una vez transferido al tórax, este tejido se remodela para crear la nueva mama. Al seccionar el músculo, se precisa reconstruir la pared abdominal de la paciente mediante una malla sintética de refuerzo. A pesar de ello, la pérdida muscular puede limitar la actividad física del abdomen. Existe la variante libre en que se extirpa parte de la musculatura y se transfiere mediante microcirugía al tórax, con similares inconvenientes.

• Colgajo DIEP.

Los avances en el conocimiento anatómico de los territorios cutáneos y el perfeccionamiento de la técnica microquirúrgica alcanzados durante los años 90³, nos han llevado a la microcirugía de perforantes, ofreciéndonos nuevas posibilidades de reconstrucción mamaria.

De entre los muchos colgajos de perforantes destacaríamos por su aplicación en cirugía mamaria, el DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforator) y el SGAP (Superior Gluteal Artery Perforator), de los cuales nos centraremos en el DIEP ya que las características propias de la piel y la grasa abdominal lo han convertido en el colgajo de perforantes de primera elección para la reconstrucción mamaria.

Con el DIEP, únicamente utilizamos la piel y el tejido graso subcutáneo vascularizados a través de unos vasos perforantes que los conectan con la arteria y vena epigástrica inferior profunda. Preservamos la totalidad del músculo con su fascia, su inervación motora y su circulación colateral, manteniendo una buena funcionalidad de la musculatura y conservando íntegra la estructura de la pared abdominal. El tejido abdominal se traslada al tórax y se revasculariza mediante una sutura microquirúrgica a los vasos mamaros internos o a los toraco-dorsales⁴.

La cirugía con colgajos de perforantes precisa de una larga curva de aprendizaje y alta especialización en todo el equipo quirúrgico, lo que actualmente limita su generalización.

► **Técnicas combinadas.**

• **Colgajo dorsal ancho con implantes.**

Ha sido una de las técnicas más populares en los años 80 y 90 por su fiabilidad, escasa complejidad y buenos resultados. Consiste en un colgajo miocutáneo de dorsal ancho con un implante mamario o, de manera más excepcional, con un expansor tisular. El colgajo se tuneliza a través de la axila trasladándose la paleta cutánea al tórax, el implante se suele colocar por debajo del músculo para conseguir el volumen y proyección de la mama reconstruida.

Sus principales inconvenientes son: la isla cutánea es de color distinto, textura más gruesa y tamaño limitado; pérdida de volumen por atrofia muscular secundaria; cicatriz en la zona donante con posible asimetría del contorno de la espalda (aunque la mayoría de casos presentan cicatrices aceptables en la línea del sujetador); necesidad de uso combinado con implantes en la mayoría de los casos.

Se suele utilizar en los casos que no se puede realizar una reconstrucción con DIEP y en pacientes irradiadas en las que no es aconsejable realizar expansión tisular.

Para más detalles se recomienda ver el Consenso sobre Reconstrucción Mamaria de la SESPM de septiembre 2007 en Valencia.

■ **Bibliografía.**

1. Goldwyn R. M. How good are our breast reconstructions? *Plast Reconstr Surg* 2004;Supplement 41:114.
2. Shaw WW: Microvascular free flap breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 1984;11:333-41.
3. Allen RJ, Treece P: Deep inferior epigastric perforator for breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 1994;32:32-8.
4. Granzow JW, Levine JL, Chiu ES et al. Breast reconstruction using perforator flaps. *J Surg Oncol*. 2006;94(6):441-54.

► Capítulo 22

Cáncer de mama en el varón.

M. Lorenzo Campos.

Introducción.

El cáncer de mama en el varón es una enfermedad poco frecuente. Para unos su incidencia se mantiene estable, mientras que para otros está en aumento, probablemente en relación con el incremento de la esperanza de vida y una mayor concienciación de la población masculina^{1,2}. Representa aproximadamente el 1 % de todos los cánceres de mama de ambos sexos.

Como datos diferenciadores con el cáncer de la mujer podemos señalar: su incidencia aumenta constantemente con la edad, no tiene, como en la mujer, una distribución bimodal, aunque puede afectar a varones de cualquier edad y la edad de aparición más frecuente se sitúa sobre los 60 años (unos 10 años por encima del cáncer de mama femenino)³. En el 85 % de los casos su diagnóstico es evidente por el examen físico, y como en la mujer su causa es desconocida aunque podemos encontrar un mayor número de factores de riesgo asociados. Es posible encontrar en la historia del paciente antecedentes de traumatismos, alteraciones hormonales que provoquen un desequilibrio en el metabolismo de estrógenos o progesterona como pueden ser las enfermedades testiculares, tumores hipofisarios, enfermedades hepáticas, trabajadores de altos hornos, síndrome de Klinefelter, etc⁴. La ginecomastia aunque presente en el 20-40 % de los casos no se considera un factor de riesgo o precursor del cáncer de mama en el varón⁵.

Como en la mujer también es posible encontrar en el hombre el factor genético o familia. Algunos estudios han demostrado que en el 15% de los varones con cáncer de mama existen parientes de primer grado que lo han sufrido⁶. El diagnóstico de un cáncer de mama en el varón, nos debe hacer considerar el asesoramiento genético dada la alta prevalencia de mutaciones en BRCA2, sobretudo en los casos con una historia familiar de cáncer de mama. En estos varones también estaría indicado el seguimiento periódico. La quimioprevención con tamoxifeno y la mastectomía profiláctica contra-

lateral también podrían entrar en consideración, además de un seguimiento prostático.

Como en la mujer, en el cáncer de mama en el varón son posibles todas las variedades histológicas, aunque en la gran mayoría de los casos son de estirpe ductal infiltrante con receptores de estrógenos y progesterona positivos. El tipo lobulillar, al carecer la mama del hombre de lóbulos, es muy infrecuente y no supera el 1% de todos ellos. Su presencia debería hacernos pensar en el síndrome de Klinefelter y proceder a estudiar el cariotipo del paciente⁵.

Respecto a su pronóstico es similar al cáncer de la mujer -estadio por estadio- Pero lo que ocurre en el varón es que la enfermedad se diagnostica en estadios mas avanzados, lo que aumenta el riesgo de recidivas locales y por tanto un menor tiempo de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. A esto hay que sumarle que muchos varones se diagnostican a edades mas avanzadas que la mujer y ello puede impedir algunos tratamientos más agresivos⁷.

Clínica y Diagnóstico.

Todos los estudios consultados afirman que la mayoría de los cánceres en el varón se presentan como un nódulo subareolar palpable y visible con la exploración clínica⁷⁻⁹; generalmente acompañadas de modificaciones en el complejo areola pezón y fijación de la tumoración a la pared torácica. La afectación ganglionar también está presente en mayor porcentaje de casos que en la mujer.

En el varón, como en la mujer, cualquier tumoración en la mama debería hacernos pensar en el cáncer. Sin embargo, a diferencia de ella, son mas frecuentes otros procesos con los que deberíamos establecer el diagnóstico diferencial: ginecomastia, quistes de inclusión epidérmica, abscesos subareolares, otros tumores como metástasis de carcinomas de próstata, linfomas, etc. Para un correcto diagnóstico de estos procesos y el carcinoma deberíamos seguir los mismos pasos que seguimos en la mujer, es decir, mamografía, ecografía, PAAF o biopsia de aguja gruesa, de vacío o quirúrgica. La PAAF es muy útil por razones anatómicas lógicas, pudiendo sustituir a la biopsia en un gran numero de casos¹⁰.

La mamografía, salvando las diferencias anatómicas evidentes con la mujer, tiene la misma semiología que en ella pero con un valor mas limitado. Nosotros somos más partidarios de completar el estudio con la ecografía y desde que disponemos de la resonancia magnética la aplicamos siempre en los casos confirmados o sugerentes de carcinomas. Con ambas pruebas (ecografía y resonancia) obtenemos una mejor valoración y visualización de la mama afecta, de la contralateral y de la axila. Esto último pensando en la aplicación o no de la técnica del ganglio centinela. En los casos avanzados (T2, N1) procedemos además al estudio de extensión: pruebas de función hepática, ecografía del hígado, gammagrafía ósea, radiografía de tórax o tomografía computarizada del mismo.

Tratamiento.

El tratamiento quirúrgico estándar del cáncer de mama en el varón es la mastectomía; acompañada de la biopsia del ganglio centinela cuando está indicada o de la disección axilar cuando se precisa. Al tratamiento quirúrgico le debe seguir en todos los casos un tratamiento sistémico bien con quimioterapia o/y hormonoterapia¹¹. Todo ello en base a la edad del paciente en el momento del diagnóstico, estadio de la enfermedad y el estado de los receptores. La radioterapia adyuvante tiene las mismas indicaciones que en la mujer¹².

■ Bibliografía.

1. SEER website: www.seer.cancer.gov.
2. Hodgson NC, Button JH, Franceschi D, et al. Male breast cancer: Is the incidence increasing?. *Ann Surg Oncol* 2004;11:751-75.
3. Hill TD, Khamis HJ, Tyczynski JE et al. Comparison of male and female breast cancer incidence trends, tumor characteristics, and survival. *Ann Epidemiol* 2005;15(3):773-80.
4. Auvinen A, Curtis RE, Ron E et al. Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(17):1330-2.
5. Mourão Netto M. Cáncer de Mama en el Hombre. En: Cáncer de Mama; Hernández Muñoz G, Bernadello ETL, Aristodeno Pinotti. Ed/McGraw-Hill. Interamericana. 1998.
6. Hill A, Yagmur Y, Tran KN et al. Localized male breast carcinoma and family history. An analysis of 142 patients. *Cancer*. 1999;86:744-6.
7. Borgen PI, Wong GY, Vlamis V et al. Current management of male breast cancer: A review of 104 cases. *Ann Surg* 1992;215:451-9.
8. Goss PE, Reid C, Pintilie M et al. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer* 1999;85(5):629-39.
9. El Omari-Alaoni H, Lahdiri I, Nejjar I. Male breast cancer. A report of 71 cases. *Cancer Radiother* 2002;6(6):349-51.
10. Westenend PJ, Jobse C. Evaluation of fine-needle aspiration cytology of breast masses in males. *Cancer* 2002;96:101-4.
11. Giordano ST, Valero V, Buzdar AU et al. Efficacy of Anastrozole in male breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2002;25(3):235-7.
12. Chakravarthy A, Kim CR. Postmastectomy radiation in male breast cancer. *Radiother Oncol* 2002;65(2):99-103.

► Capítulo 23

Cáncer de mama y embarazo.

A. Tocino Díaz.

Introducción.

Se define al “cáncer de mama asociado al embarazo (CMAE) ó cáncer de mama gestacional” como aquel que se diagnostica durante la gestación, o durante el primer año tras el parto¹ o en cualquier momento durante la lactancia materna.

Epidemiología.

El cáncer de mama es uno de los cánceres más comúnmente asociados con el embarazo. Es el segundo cáncer más frecuente en el embarazo después del cáncer de cérvix². Se diagnostica en 1 de cada 3000 embarazos. Su incidencia es baja, de 0,2-3,8% de los cánceres de mama en mujeres menores de 50 años. Alrededor del 10% de pacientes con cáncer de mama de menos de 40 años en el momento del diagnóstico estarán embarazadas^{3,4}; en mujeres de edad menor o igual a 30 años sube al 10-20%. Se espera un incremento en su incidencia, debido al aumento de gestaciones en mujeres de mayor edad^{5,6}. El embarazo en sí mismo incrementa el riesgo individual de desarrollo de cáncer de mama, aunque a largo plazo es protector. La paridad aumenta el riesgo de desarrollo de cáncer de mama en mujeres menores de 50 años con mutación BRCA2 (no en el BRCA1); el mayor riesgo ocurre durante los 2 primeros años que siguen al embarazo.

Diagnóstico.

La **presentación clínica** es similar al cáncer de mama en la mujer no gestante: lo más frecuente es el nódulo. Los cambios fisiológicos que acompañan al embarazo o la lactancia (ingurgitación, hipertrofia) pueden dificultar el examen físico y limitar la utilidad de la mamografía. Es por ello frecuente el retraso en el diagnóstico (2 meses o más)⁶⁻¹¹. Un mes de retraso en el tratamiento del tumor primario aumenta el riesgo de metástasis axilares en un 0'9%, y cuando son 6 meses de retraso el riesgo aumenta a un 5'1%¹². El diagnóstico diferencial de

una masa en una mujer gestante o lactante incluye: cáncer de mama, adenoma en lactantes, fibroadenoma, quiste simple, hiperplasia, galactocele, abceso, lipoma, hamartoma y raramente, leucemia, linfoma, tumor phyllodes, sarcoma, neuroma o tuberculosis¹³. El diagnóstico diferencial entre mastitis aguda y carcinomatosa es especialmente difícil durante el periodo de lactancia.

Exploraciones diagnósticas:

- 1. Ecografía:** Identifica las masas sólidas, las adenopatías y es útil para valorar la respuesta a la neoadyuvancia, y dado y que no supone ningún riesgo para el feto se recomienda su uso en la mujer embarazada aun cuando puede ser insuficiente para el diagnóstico de la lesión.
- 2. Mamografía:** No está contraindicada usando protector abdominal. Su sensibilidad está disminuida por el incremento de contenido en agua, alta densidad y pérdida de contraste graso en la mama embarazada o lactante: 63-90%.
- 3. RMN:** Debe evitarse el uso de gadolinio durante el embarazo, ya que atraviesa la placenta y es clasificado como un fármaco en categoría C de la FDA durante el embarazo. Puede usarse como complemento a hallazgos ambiguos en mamografía o eco de mama lactante.
- 4. PAAF/BAG:** Una masa sospechosa debe ser biopsiada para el Diagnóstico definitivo, independientemente de que la mujer este o no embarazada, y a pesar de mamografía/eco negativas. Durante el embarazo y la lactancia es preferible la BAG. Se debe informar al patólogo de que la biopsia procede de una mama gestante/lactante. Hay al menos un caso descrito de fístula de leche tras una core biopsia; inhibir la lactancia en el postparto puede disminuir el desarrollo de fístula de leche¹⁴.

Características Patológicas.

Como en las no embarazadas, la mayoría son carcinomas ductal infiltrante (CDI)^{9,11,15}. El 84% serán poco diferenciados. Suelen presentarse en estadios más avanzados (tumores grandes, afectación ganglionar y metástasis), al parecer por la dificultad y consiguiente retraso en el diagnóstico.

Existe mayor incidencia de cáncer de mama inflamatorio que en la mujer no embarazada⁵. Muchos estudios señalan que los receptores hormonales en pacientes gestantes con cáncer de mama son negativos en un mayor número^{3,9,11,16-24}. El estudio de Bonnier et al¹¹ señala que el 42% de los cánceres de mama en mujeres gestantes son receptor estrógeno (RE) negativo y receptor de progesterona (RP) negativo, versus el 21% en mujeres de la misma edad no gestantes. El estudio de Ishida et al⁹ encuentra en las mujeres gestantes y en las mujeres lactantes el 70% con RE negativo y el 71% con RP negativo, mientras que en las mujeres de la misma edad del grupo control fueron el 39% y el 32% respectivamente.

Respecto a la amplificación del gen HER2 o su sobreexpresión, existe disparidad en los estudios: unos informan de una mayor incidencia y otros informan de una expresión similar a las mujeres con cáncer de mama no embarazadas^{23,25}.

Estadíaie.

Se utiliza el sistema de estadíaie TNM de la AJCC usado también en la no embarazada. Al igual que en la mujer no embarazada, es preciso un cuidadoso examen físico, y en las pacientes con T3, T4, adenopatías clínicamente positivas y/o síntomas, es preciso realizar un cuidadoso estudio de extensión (fundamentalmente pulmón, hígado, hueso y cerebro), normalmente con ecografía o RM sin contraste. En cambio, mujeres asintomáticas y clínicamente con ganglios negativos, no lo precisan, por la baja incidencia de metástasis. La elevación sérica de la fosfatasa alcalina durante el embarazo, debido a la producción placentaria, impide que sea usada como marcador de metástasis óseas.

Monitorización del Embarazo.

Es preciso su seguimiento por un equipo de obstetras especialistas en medicina maternofoetal. Es fundamental datar correctamente la edad gestacional y la fecha prevista para el parto para programar adecuadamente el tratamiento materno. A veces será precisa la amniocentesis para determinar la madurez pulmonar. Debe programarse el parto en función de la madurez y viabilidad fetal.

Tratamiento.

No debería ser retrasado a causa del embarazo. Aunque el aborto puede ser considerado durante la planificación del tratamiento, la interrupción del embarazo no ha demostrado mejorar los resultados^{8,26} y por el contrario puede afectar desfavorablemente a la supervivencia. La mujer debe tratarse igual que si no estuviera embarazada. La continuidad de la gestación no ensombrece el pronóstico de las pacientes, únicamente condiciona ciertas medidas terapéuticas.

► Tratamiento locoregional.

La **mastectomía radical modificada** es la cirugía más frecuente para los estadios I y II y algunos estadios III, cuando la paciente desea continuar su embarazo, evitando la necesidad de radioterapia del tratamiento conservador; la reconstrucción se recomienda diferida.

La **cirugía conservadora** es posible, pero la radioterapia está contraindicada durante el embarazo por el riesgo asociado a la exposición fetal; al final del 2º trimestre o inicio del 3er trimestre, puede realizarse cirugía conservadora y aplazar la radioterapia después del tratamiento sistémico adyuvante^{27,28}.

La quimioterapia neoadyuvante se aplicará a mujeres con presentación del cáncer de mama en estadios avanzados.

Radioterapia: La radioterapia generalmente no se indica en una mujer embarazada por dos tipos de riesgo: teratogenicidad e inducción de procesos malignos en el recién nacido y alteraciones hematológicas. La toxicidad de la radioterapia está en relación con el momento del desarrollo fetal, dosis, intensidad y distribución. Si se realiza entre los nueve primeros días, antes de la implantación, generalmente ocasionará un aborto; si se realiza posteriormente durante la organogénesis provoca malformaciones, y si se realiza después puede provocar retraso en el crecimiento intrauterino, retraso mental e inducción de procesos malignos.

Manejo de la axila: Hay poca experiencia con la biopsia del ganglio centinela en pacientes gestante, debiéndose comentar los potenciales

riesgos del trazador²⁹. La seguridad y la eficacia de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) no ha sido aún probada en el cáncer de mama asociado al embarazo.

• Terapia sistémica.

La mayoría de las mujeres con cáncer de mama gestacional serán candidatas a terapia sistémica. En general, la mujer embarazada recibirá las mismas dosis que la no gestante, ajustando continuamente la dosis al peso materno. Debe evitarse el uso de **metotrexate** durante toda la gestación, por su lenta eliminación del tercer espacio (líquido amniótico) y por su potencial efecto abortivo y teratogénico^{30,31}. El primer trimestre, periodo de organogénesis, es crítico a la exposición de quimioterapia, por lo que debe evitarse, por estar asociada a abortos, recién nacidos muertos, malformaciones congénitas (14-19%) y anomalías cromosómicas. Durante el 2º y 3º trimestre la mayoría de los datos disponibles informan de una baja incidencia de malformaciones, sin embargo se asocia a CIR, prematuridad, y/o bajo peso al nacer, en el 50% de los casos. La quimioterapia debe evitarse 3-4 semanas previas al parto, para evitar la mielosupresión neonatal y las potenciales complicaciones de sepsis y muerte, así como la trombopenia y neutropenia materna. La ciclofosfamida y la doxorubicina se excretan por la leche materna, por lo que está contraindicada la lactancia materna durante la quimioterapia²⁷. El régimen más comúnmente usado es el FAC (fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida). Debe hacerse una evaluación de la función cardíaca materna previo al uso de antraciclinas. Frente a la posible cardiotoxicidad fetal, es preferible el uso de la doxorubicina sobre la idarrubicina o epirubicina. No existen datos suficientes de seguridad sobre el uso de **taxanos** durante el embarazo. La dosis de la quimioterapia durante el embarazo es un aspecto muy complejo, dado el aumento del volumen plasmático, el aumento de la función hepatorenal, la disminución de la concentración de albumina, la disminución de la motilidad gástrica y la posibilidad de que el saco amniótico actúe como un tercer espacio.

El uso de **trastuzumab** durante la gestación puede ocasionar oligo/anhidramnios, distrés respiratorio, múltiples infecciones y enterocolitis necrotizante y fallo orgánico múltiple, por lo que su uso debe considerarse solo cuando las antraciclinas no son efectivas; su uso requiere monitorización del volumen del líquido amniótico y de la función renal fetal durante todo el embarazo. Existe un solo caso informado de mujer tratada durante 11 semanas entre primer y 2º trimestre con **lapatinib**, con recién nacido sano y desarrollo normal en sus 18 meses. La **hormonoterapia** debe diferirse hasta el parto: el tamoxifeno administrado a la mujer gestante esta asociado a corto plazo a sangrado ginecológico, a aborto espontáneo, a malformaciones^{32,33}, a problemas en el parto y a muerte fetal; a largo plazo desconocemos su posible repercusión. **Los antieméticos** (promethazine, ondansetron y droperidol) son considerados seguros en la mujer embarazada; su asociación con dexametasona a largo plazo debe evitarse, por riesgos maternos y fetales. El uso de **factor estimulante de colonias** (G-CSF, GM-CSFS, eritropoyetina) ha sido informado como seguros en estudios no randomizados.

Pronóstico.

- La diseminación de células tumorales al feto es extremadamente rara.
- La supervivencia no se afecta por las semanas de embarazo en que el cáncer es diagnosticado y tratado³⁴.
- Hay estudios en los que el embarazo constituye un factor pronóstico adverso independiente, y otros que observan similar supervivencia en mujeres con cáncer de mama, asociado o no al embarazo, si se igualan en edad, estadio, y otros factores pronósticos. Otros estudios recientes sí encuentran que el embarazo es un factor pronóstico independiente de mal pronóstico. Otros estudios encuentran peor pronóstico en las mujeres diagnosticadas durante la lactación y no durante el embarazo, lo cual parece estar relacionado con los estadios más altos diagnosticados en la lactancia: 2/3 de las mujeres a las que se diagnostica el cáncer durante la lactancia materna morirán por su enfermedad.

Seguimiento.

- El hecho de haber padecido un cáncer de mama asociado al embarazo no modifica el seguimiento clínico posterior.
- Respecto a un embarazo posterior se aconseja esperar al menos 2 años tras el diagnóstico/tratamiento de cáncer de mama infiltrante y 1 año en el intraductal en mujer joven. A las mujeres perime-nopáusicas se les recomienda evitar el embarazo.

■ Bibliografía.

1. Fernandez Cid A. Mastología. 2000;57:711-8.
2. Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, et al. Cancer in pregnancy: a review of the literature: art I. Obstet Gynecol Surv 1996;51:125-34.
3. Nugent P, O'Connell T. Breast cancer and pregnancy. Arch Surg. 1985;120:1221-4.
4. Merkel D. Pregnancy and breast cancer. Semin Surg Oncol. 1996;12:370-5.
5. Gallenberg M, Loprinzi C. Breast cancer and pregnancy. Semin Oncol. 1989;16:369-76.
6. Tretli S, Kvalheim G, Thoresen S. Survival of breast cancer patients diagnosed during pregnancy or lactation. Br J Cancer. 1988;58:382-4.
7. King R, Welch J, Martin JJ, Coulam C. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. Surg Gynecol Obstet. 1985;160:228-32.
8. García Manero M, López García G, Pina Insausti L, et al. Cancer de mama durante el embarazo. Rev Med Univ Navarra. 2008;52:18-24.
9. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. Jpn J Cancer Res. 1992;83:1143-9.
10. Liberman L, Giess C, Dershow D. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. Radiology. 1994;191:245-8.
11. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy J, et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. Int J Cancer. 1997;72:720-7.
12. Nettleton J, Long J, Kuban D. Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. Obstet Gynecol. 1996;87:414-8.
13. Byrd BJ, Bayer D, Robertson J. Treatment of breast tumors associated with pregnancy and lactation. Ann Surg. 1962;155:940-7.
14. Mitre B, Kanbour A, Mauser N. Fine needle aspiration biopsy of breast carcinoma in pregnancy and lactation. Acta Cytol. 1997;41:1121-30.
15. Petrek J, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. Cancer. 1991;67:869-72.
16. Max M, Klamer T. Pregnancy and breast cancer. South Med J. 1983;76:1088-90.
17. Berry D, Theriault R, Holmes F, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. J Clin Oncol. 1999; 17:855-61.
18. Jackisch C, Schwenkhagen A, Louwen F. Breast Cancer in Pregnancy: Proceedings of the American Society of Clinical Oncology. 1995;14:132.
19. Wallack M, Wolf JJ, Bedwinek J, et al. Gestational carcinoma of the female breast. Curr Probl Cancer. 1983;7:1-58.
20. Holdaway I, Mason B, Kay R. Steroid hormone receptors in breast tumors presenting during pregnancy or lactation. J Surg Oncol. 1984;25:38-41.
21. Sutton R, Buzdar A, Hortobagyi G. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. Cancer. 1990;65:847-50.
22. Tobon H, Horowitz L. Breast cancer during pregnancy. Breast Dis. 1993;6:127-34.
23. Elledge R, Ciocca D, Langone G. Estrogen receptor, progesterone receptor and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. Cancer. 1993;71:2499-506.
24. Giacalone P-L, Laffargue F, Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma in pregnancy: a French national survey. Cancer. 1999;86:2266-72.
25. Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Treatment of breast cancer during pregnancy using a standard protocol: update of the MD Anderson experience. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology [serial online]. 2001;20.
26. Bunker M, Peters M. Breast cancer associated with pregnancy or lactation. Am J Obstet Gynecol. 1963;85:312-21.
27. Amalric R, Santamaria F, Robert F, et al. Radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer. Cancer 1982;49:30-4.
28. Kuerer HM, Cunningham JD, Brower ST. Breast carcinoma associated with pregnancy and lactation. Surg Oncol. 1997;6:93-8.
29. Mondt MM, Cuenca RE, Ollila DW, et al. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. Ann Surg Oncol 2007;14:218-21.
30. Shahin M, Sorosky J. The use of antineoplastic agents in pregnancy. In: Yankowitz J, Niebyl J, eds. Drug Therapy in Pregnancy. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
31. Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. Pharmacol Ther. 1997;74:207-20.
32. Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation [letter]. JAMA. 1994;271:1905-6.
33. Tewari K, Bonebrake R, Asrat T. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero [letter]. Lancet. 1997;350:183.
34. Petrek J. Breast cancer during pregnancy. Cancer. 1994;74(suppl 1):518-27.

► Capítulo 24

Tumor phyllodes.

J. M. del Val Gil.

Se trata de una tumoración fibroepitelial poco frecuente, generalmente benigna, de crecimiento rápido, que suele adquirir gran tamaño, de características similares al fibroadenoma pero con un componente de tejido conjuntivo predominante¹.

En 1838, Johannes Müller, en Berlín, describió este tipo de tumoración con el nombre de cistosarcoma phyllodes. Posteriormente, Lee, en 1931, describe un caso de comportamiento metastático¹.

Se presenta con una frecuencia de menos del 1% de todos los tumores de mama. La edad media de presentación suelen ser los 40 años (unos 15-20 años más tarde que los fibroadenomas)².

Características Histológicas.

Es bastante similar al fibroadenoma, y en dependencia de la celularidad estromal, afectación de los bordes de resección, actividad mitótica y atipia celular, se ha elaborado, fundamentalmente por autores como Azzopardi y Salvadori¹, una clasificación de los tumores phyllodes en tres grandes grupos:

- Benignos, similar al fibroadenoma.
- Border-line, situación intermedia.
- Malignos (cistosarcoma phyllodes), atipia celular, actividad mitótica superior a 5 mitosis por cada 10 campos, hipercelularidad del estroma, necrosis tumoral, bordes infiltrados. El único criterio claro de malignidad va a ser la aparición de metástasis sistémica.

Cada uno de estos grupos van a tener un comportamiento distinto en cuanto al pronóstico, recurrencias y sobre todo a la actitud terapéutica a seguir.

Diagnóstico.

Clínicamente se pone de manifiesto como una tumoración firme, bien definida, indolora, móvil, generalmente grande, redondeada o multinodular, de crecimiento rápido, con un tamaño medio de unos 10 cm, la piel no suele estar afectada salvo que exista circulación colateral, y no se suelen palpar adenopatías axilares².

Las técnicas de imagen, mamografía y ecografía, tienen en este caso una importancia secundaria, dando imágenes similares a las que se observan en un fibroadenoma^{2,3}. La resonancia magnética es poco específica. La citología por punción-aspiración con aguja fina (PAAF) es poco específica, los resultados de la biopsia con aguja gruesa (BAG) no son siempre concluyentes y los cortes por congelación no permiten un diagnóstico de seguridad, por lo que la única técnica segura es la biopsia excisional con anatomía patológica diferida³.

Tratamiento.

El tratamiento de elección es el quirúrgico, realizando una adecuada extirpación de la tumoración. Conseguir dicho objetivo significa obtener unos márgenes de tejido mamario sano amplios, generalmente recomendándose de 1-2 cm, 2 mejor que 1, debido a la tendencia que tienen estos tumores a la recidiva local⁴. Hay estudios en los que parece que pueden existir cambios genéticos relacionados con las recidivas.

En cualquier tumorectomía mamaria y en este caso ocurre lo mismo, debemos tener presente la relación existente entre el tamaño tumoral y el de la mama, ya que en algunos casos deberíamos plantearnos la realización de un patrón oncoplastico o una mastectomía simple con reconstrucción. En cuanto a la realización de una linfadenectomía axilar, de entrada no tiene indicación, ya que la afectación axilar se produce en menos del 2% de los casos⁵.

Siguiendo la clasificación histológica de estos tumores, podemos hacer una orientación del tratamiento quirúrgico^{1,5,6}:

► Forma benigna.

Resección local con márgenes libres de 2 cm.

► Forma border-line.

Resección local con margen adecuado o mastectomía simple.

► Forma maligna.

Mastectomía simple con márgenes libres que en ocasiones requerirán la extirpación local de pared torácica. Si se consiguen márgenes adecuados puede ser aceptable la conservación mamaria en casos seleccionados.

Cuando se realiza una mastectomía, se valorará la posibilidad de reconstrucción mamaria inmediata o diferida. En cuanto a las recidivas, en la mayoría de los casos, estaría indicada una mastectomía. Algunos autores hablan de la radioterapia cuando existen factores de alto riesgo de recidiva.

Pronóstico.

El único factor predictivo, estadísticamente significativo, van a ser los márgenes de resección. Los marcadores histológicos tienen un valor limitado.

Existen unos factores predictivos de RECURRENCIA LOCAL⁷ como son: celularidad, atipia celular, actividad mitótica, márgenes afectados, nódulos satélites fibroepiteliales, historia anterior de fibroadenoma, y otros de METASTASIS A DISTANCIA^{4,7}: tamaño de la lesión, necrosis tumoral y gran crecimiento estromal.

Bibliografía.

1. Azzopardi JG: Sarcoma in the breast. In: Benningron J (ed). Problems in breast pathology. Vol 2. Major problems in pathology. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1979, 355-9.
2. Carrillo-Vadillo R, Martínez Valle E, Salinas Martín MV et al. Tumour phyllodes de mama. Revisión de 35 casos. Rev. Senología Patol. Mam. 2007;20 (4):158-61.
3. Jacklin RK, Ridgway PF, Ziprin P, et al: Optimising preoperative diagnosis on phyllodes tumour of the breast. J. Clin. Pathol. 2006;59(5):454-9.
4. Chen WH, Cheng SP, Tzen CY et al: Surgical treatment of phyllodes tumours of the breast: retrospective review of 172 cases. J. Surg. Oncol. 2005;91(3):185-94.
5. Salvadori B, Cusumano F, Del-Bo R et al.: Surgical treatment of phyllodes tumours of the breast. Cancer, 1989;63:2532-6.
6. Reinfuss M, Mitue J, Duda K et al.: The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumour of the breast: an analysis of 170 cases. Cancer, 1996;77(5):910-6.
7. Giri D.: Recurrent challenges in the evaluation of fibroepithelial lesions. Arch. Pathol. Lab. Med., 2009;133(5):713-21.

► Capítulo 25

Enfermedad de Paget del pezón.

M. Prats de Puig, M. Izquierdo Sanz.

En 1840 Velpeau y en 1854 Nelaton hicieron las primeras descripciones parciales del proceso. En 1874 Sir James Paget publica en St Bartholomew's Hospital Reports la asociación en 15 pacientes de una lesión del complejo areola-pezón a un carcinoma de mama subyacente¹. Esta entidad se conoce desde entonces por el epónimo de enfermedad de Paget del pezón (EPP).

Suele aparecer en pacientes mayores de 50 años, con edades medias de aparición de 62 años en mujeres y 69 en varones. En casos excepcionales puede observarse en pacientes jóvenes. La EPP es una entidad infrecuente tanto en varones como en mujeres, que representa menos del 2% del total de cánceres de mama².

Más del 87% de pacientes con EPP tienen un carcinoma de mama subyacente, invasivo o In Situ². En al menos un 30% de los casos la lesión intra-mamaria no se encuentra en la región retro-areolar³.

La enfermedad de Paget se define como una lesión neoplásica del epitelio escamoso de la piel de areola y/o pezón, que presenta unas células de citoplasma amplio y claro con nucleolos aumentados, núcleo atípico desplazado, y que están situadas en la epidermis a lo largo de la membrana basal, que la caracterizan y se conocen como células de Paget.

Clínicamente se manifiesta como una lesión eczematosa o erosiva que no responde al tratamiento convencional (Fig. 25.1).



Figura. 25.1. Enfermedad de Paget del Pezón: erosión y eccema que afecta a areola y pezón

Ante la sospecha clínica de EPP, debe procederse a la exploración completa de mama y axila mediante palpación y obtener, o bien una impronta de la secreción para citología, o bien una biopsia de piel de la zona afecta. Si en las muestras obtenidas se identifican células de Paget, bien por medios convencionales, bien por inmuno-histo-química (IHQ) se puede establecer el diagnóstico de EPP. Esto obliga a realizar un completo estudio loco-regional por imagen con mamografía, ecografía y RM con contraste para verificar si existe enfermedad mamaria subyacente, siendo ésta última obligatoria si se plantea tratamiento conservador. Puede realizarse también escintimamografía con MIBI. Se realizará BAG de cualquier lesión intra-mamaria sospechosa y ecografía axilar con PAAF de cualquier adenopatía sospechosa. Estos tumores suelen sobre-expresar la oncoproteína HER-2/neu.

Cara a su clasificación TNM, cuándo no se demuestra enfermedad más allá del complejo areola-pezón (CAP) se considerará un pTis (aproximadamente 13% EPP), en caso de existir además una lesión intraductal intra-mamaria será carcinoma intraductal intra-mamario asociado a EPP, y en caso de que la lesión mamaria sea infiltrante será carcinoma infiltrante asociado a EPP (en estos casos el porcentaje de tumores de alto grado, el tamaño tumoral y la negatividad a receptores hormonales es significativamente mayor que en la globalidad de pacientes con carcinoma ductal infiltrante⁴, a pesar de ello la supervivencia a los 15 años es del 61%, pues el pronóstico viene únicamente determinado por las características del componente infiltrante, sin modificarse por estar asociado a EPP²).

El tratamiento de la EPP limitada al CAP puede ser una exéresis completa del CAP con margen suficiente de tejido sano, seguida de radioterapia sobre la mama, sin menoscabar la posibilidad de mastectomía simple.

El tratamiento de la EPP asociada a carcinoma intraductal intra-mamario dependerá de la localización de la lesión en la mama, siendo aceptable el tratamiento conservador siempre y cuando incluya la exéresis del CAP, o bien la mastectomía. Las indicaciones de biopsia selectiva de ganglio

centinela (BSGC) serán las mismas establecidas para el carcinoma intraductal no asociado a EPP. La radioterapia es recomendable en caso de tratamiento conservador.

El tratamiento de la EPP asociada a carcinoma infiltrante será el indicado para el tumor infiltrante añadiéndole la exéresis completa del CAP, si es posible hacerlo conservando el seno se podrá realizar un tratamiento conservador sin menoscabo del pronóstico^{5,6} y en caso contrario se procederá a mastectomía. Las indicaciones de BSGC son las mismas que en el carcinoma infiltrante no asociado a EPP. La radioterapia se aplicará siguiendo los criterios habituales para tumores infiltrantes.

■ Bibliografía.

1. Paget J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. St Bartholomew's Hospital Reprints. 1874;10:87-9.
2. Chin-Yau Chen, Li-Min Sun., Anderson B O. Paget Disease of the Breast: Changing Patterns of Incidence, Clinical Presentation, and Treatment in the U. S. Cancer Oct 1, 2006 107;7:1448-58.
3. Kollmorgen D. R., Varanasi J. S., Edge S. B. et al. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. J Am Coll Surg. 1998 Aug;187(2):171-7.
4. Wolber RA, Dupuis BA, Wick MR. Expression of c-erbB-2 oncoprotein in mammary and extramammary Paget's disease. Am J Clin Pathol. 1991;96:243-7.
5. Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, et al. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. Cancer. 2001;91:472-7.
6. Kawase K, Dimaio DJ, Tucker SL, et al. Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. Ann Surg Oncol. 2005;12:391-7.

► Capítulo 26

Tratamiento de las recidivas locales.

C. A. Fuster Diana, E. Canelles Corell, E. Fuster Diana.

La recidiva locorregional en la mama tratada, supone una segunda aparición del cáncer de mama, y se pueden distinguir:

- La **recidiva local después del tratamiento conservador**, que es la reaparición del cáncer en la mama, incluyendo la glándula y la piel.
- La **recidiva local después de la mastectomía**, que es la reaparición del cáncer en la pared torácica homolateral, incluyendo la piel.
- La **recidiva regional o ganglionar**, puede ocurrir tanto en el tratamiento conservador como en la mastectomía, y es la que se produce en las regiones ganglionares homolaterales, bien en la axila, en la cadena mamaria interna, en región supraclavicular o infraclavicular.

Recidiva Local tras Tratamiento Conservador.

La frecuencia de la recaída local a los 10 años, es aproximadamente del 10%, siendo más frecuente en los 5 primeros años.

La forma de presentación más frecuente es la de una tumoración no dolorosa en la mama. Puede pasar desapercibida durante un tiempo al ser confundida con cambios arquitecturales posquirúrgicos o por lesiones fibrosas a consecuencia de la radioterapia. No obstante, es importante la autoexploración mamaria de las pacientes tratadas de forma conservadora, ya que hasta un tercio de las recidivas palpables no se verán en la mamografía (sobre todo en el lecho quirúrgico) hasta pasado un tiempo, debiéndose valorar la indicación de completar el diagnóstico por la imagen con la ecografía y/o resonancia magnética.

El método de detección de la misma es fundamentalmente por mamografía y/o exploración clínica, si bien la resonancia magnética es una técnica muy útil en caso de duda diagnóstica¹.

Las opciones terapéuticas tras en la recaída local tras tratamiento conservador son:

► **Mastectomía.**

Es el tratamiento de elección en la mayoría de los casos, ya que si el tratamiento conservador fue correcto, la mama ya ha recibido radioterapia².

En ocasiones, al efectuar resecciones amplias, no se pueda realizar un cierre primario y se debe recurrir a la utilización de colgajos musculocutáneos, con músculo dorsal ancho, o recto anterior del abdomen.

Cuando se decida realizar reconstrucción inmediata es preferible emplear colgajos, ya que tienen mejores resultados estéticos, y menor número de complicaciones que cuando se realiza la reconstrucción con implantes.

► **Segunda cirugía conservadora.**

Se puede valorar realizar un segundo intento de cirugía conservadora en pacientes seleccionadas, sobre todo si no habían recibido radioterapia tras la cirugía previa, ya que luego se puede completar la cirugía con radioterapia.

El riesgo de una nueva recaída local tras este nuevo intento conservador es más elevado³.

► **Re-irradiación.**

Algunas pacientes pueden tratarse con cirugía y radioterapia intersticial o radioterapia externa del lecho tumoral.

Hay autores que han comunicado buenos resultados con una segunda radioterapia tras la extirpación de la recaída local, administrando 50Gy en 25 fracciones, usando electrones⁴.

► **Cirugía axilar.**

La actitud a nivel de la axila variará según el tratamiento previo:

- Si se realizó linfadenectomía axilar completa, no hay que realizar cirugía axilar, aunque se puede plantear practicar una linfogammagrafía para detectar posibles drenajes homolaterales extraaxilares, o incluso a axila contralateral⁵.
- Si se practicó linfadenectomía axilar selectiva (ganglio centinela), se puede valorar la realización de un nuevo ganglio centinela, o la linfadenectomía axilar completa⁶.

► Tratamiento sistémico.

Los pacientes con enfermedad localmente avanzada o metástasis a distancia, deben ser sometidos a tratamiento sistémico neoadyuvante y valorar el tratamiento quirúrgico según resultados.

Hay pocos datos sobre el papel del tratamiento sistémico en la recaída, pero cuando se administra aumenta la supervivencia.

El tipo de tratamiento sistémico variará según la paciente, las características de la recaída local, el tratamiento previo que hayan recibido y la expresión de receptores hormonales y HER2.

Recidiva Local tras Mastectomía.

Las recaídas locales después de la mastectomía suelen presentarse como uno o más nódulos asintomáticos en la piel o tejido celular subcutáneo de la pared torácica, cerca o sobre la cicatriz de la mastectomía o en los colgajos cutáneos. La mayoría de las recaídas se producen en los tres primeros años después de la cirugía^{7,8}.

También pueden presentarse como recaídas en el pectoral, en la pared torácica, cambios inflamatorios cutáneos, sin masa acompañante y como carcinoma en coraza.

Los factores clásicos y más importantes de incremento del riesgo de recaída local tras la mastectomía son el tamaño del tumor y el número de ganglios afectados, si bien existen otros como la edad y la infiltración linfovascular que también influyen de forma significativa⁹. Los tumores triple negativos se asocian a mayor número de recaídas locales¹⁰.

La recaída local se acompaña hasta en el 40% de los casos de recaída ganglionar a nivel axilar, supraclavicular o cadena mamaria interna, y hasta el 30% de los casos de metástasis a distancia¹¹.

► Cirugía.

El tratamiento siempre que se pueda será quirúrgico, extirpando la lesión con márgenes libres.

En casos de grandes recaídas puede ser necesaria la utilización de diversas técnicas de cirugía oncoplástica y reparadora, requiriendo el empleo de prótesis para reconstruir defectos de la pared torácica y la utilización de colgajos musculocutáneos¹².

Se ha descrito la realización de biopsia selectiva del ganglio centinela en la cirugía de la recaída local, con buenos resultados¹³.

► Radioterapia.

En pacientes no irradiadas previamente, la radioterapia de la pared torácica y las áreas ganglionares es una buena opción para el control locorregional, minimizando el riesgo de nuevas recaídas. La dosis empleada habitualmente es de 50 Gy, y dosis mayores no mejoran el control local, salvo en grandes recaídas, mayores de 4cm, donde la administración de 60 Gy si que lo mejora¹⁴.

Existen pocos datos de pacientes re-irradiadas por una recaída local en área de mastectomía, ya irradiada previamente. Hay publicaciones que informan de buen control de la enfermedad, con disminución de nuevas recidivas y con escasos efectos secundarios¹⁵.

► Tratamiento sistémico.

El tratamiento sistémico con quimioterapia, hormonoterapia y/o anticuerpos monoclonales dependerá de las características individuales de cada caso.

Recidiva Ganglionar o Regional.

La recaída en los ganglios linfáticos regionales homolaterales (axila, mamaria interna, supraclavicular e infraclavicular), puede suceder tras la mastectomía y tras el tratamiento conservador.

Se puede producir de forma aislada o asociada a una recaída local y/o metástasis a distancia.

La primera manifestación clínica suele ser una masa asintomática a nivel de la axila o fosa supraclavicular. En escasas ocasiones se presenta como una masa paraesternal subcutánea, por afectación directa desde los ganglios mamarios internos. Pocos pacientes refieren síntomas como edema del brazo, alteraciones neurológicas o dolor, debidas a infiltración del plexo braquial¹⁶.

El riesgo de recidiva ganglionar a nivel axilar depende de la técnica quirúrgica meticulosa y de la extensión de la linfadenectomía¹⁷, y es muy poco frecuente si la cirugía fue correcta.

La recaída axilar después de cirugía axilar selectiva (ganglio centinela), es mucho menos frecuente

de la que cabría esperar por el porcentaje de falsos negativos comunicados inicialmente, y en un reciente metanálisis con casi 15.000 pacientes con ganglio centinela negativo, el porcentaje de recaída axilar fue del 0.3%, con un seguimiento medio de 34 meses¹⁸.

El tratamiento en este tipo de paciente debe ser individualizado.

Las recaídas axilares únicas pueden tratarse con cirugía radical asociada o no a radioterapia.

También las recaídas únicas a nivel de la cadena mamaria interna, con afectación de la pared costal pueden tratarse con exéresis amplia de la lesión y reconstrucción del defecto con prótesis y colgajos, asociando o no radioterapia.

El tratamiento sistémico variará según las características individuales de cada paciente.

■ Bibliografía.

1. Mumtaz H, Davison T, Hall-Ctargs MA, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and conventional triple assessment in locally breast cancer. *Br J Surg* 1997;84:1147-51.
2. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, et al. Breast recurrence following conservative surgery and radiation: patterns of failure, prognosis and pathological findings from mastectomy specimens with implications for treatment. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:833-42.
3. McCreedy DR, Chapman JA, Wall JL et al. Characteristics of local recurrences following lumpectomy for breast cancer. *Cancer Invest* 1994;12:568-73.
4. Deutsch M. Repeat high-dose external beam radiation for in breast tumor recurrence alter previous lumpectomy and whole breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:687-91.
5. Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH. Lymphatic mapping and sentinel node harvesting in patients with recurrent breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(10):1076-81.
6. Intra M, Trifirò G, Galimberti V, et al. Second axillary sentinel node biopsy for ipsilateral breast tumour recurrence. *Br J Surg*. 2007 Oct;94(10):1216-9.
7. Jager JJ, Volovics L, Schouten LJ, et al. Locoregional recurrences after mastectomy in breast cancer: Prognostic factors and implications for postoperative irradiation. *Radiother Oncol* 1999;50:267-75.
8. Carreno G, del Casar JM, CorteMD, et al. Local recurrence after mastectomy for breast cancer: Analysis of clinicopathological, biological and prognostic characteristics. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102:61-73.
9. E. Yildirim. Locoregional recurrence in breast carcinoma patients. *EJSO* 2009;35:258-63.
10. Kyndi M, Sorensen FB, Knudsen H et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: The Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1419-26.
11. Andry G, Suci S, Vico P, et al. Locoregional recurrence after 649 modified radical mastectomies: incidence and significance. *Eur J Surg Oncol* 1989;45:476-85.
12. Galbis Caravajal JM, Sales Badía G, Fuster Diana C et al. Cirugía oncoplástica en tumores de pared torácica. *Clin Transl Oncol*. 2005;7(8):351-5.
13. Karam A, Stempel M, Cody HS 3rd et al. Reoperative sentinel lymph node biopsy after previous mastectomy. *J Am Coll Surg*. 2008; 207(4): 543-8.
14. Schwaibold F, Fowble BL, Solin LJ et al. The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:299-310.
15. Laramore GE, Griffin TW, Parker RG et al. The use of electron beams in treating local recurrence of breast cancer in previously irradiated fields. *Cancer*. 1978;41:991-5.
16. Recht A, Pierce SM, Abner A, et al. Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 1991;9:988-96.
17. Fisher B, Wolmark N, Bauer M. et al. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant histological node nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981;152:1717-24.
18. Van der Ploeg IMC, Nieweg OE, Van Rijk MC et al. Axillary recurrence after a tumour- negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature. *EJSO* 2008;34:1277-84.

► Capítulo 27

Tratamiento del cáncer de mama metastásico.

M. Centelles Ruíz, I. Machengs Bruquetas, P. Valero Jiménez, K. Villadiego López.

En la actualidad menos del 10% de pacientes que padecen cáncer de mama son diagnosticadas con enfermedad metastásica. Sin embargo, una elevada proporción de pacientes en estadio II, III y algunas en estadio I presentarán diseminación a distancia a lo largo de su evolución.

El cáncer de mama metastásico es una situación clínica incurable aunque no es infrecuente obtener remisiones completas. En algunos casos especiales, cuando la lesión es única, es posible la curación tras las terapias loco regionales y quimioterapia.

La filosofía del tratamiento consiste en prolongar la supervivencia de la paciente ofreciéndole la máxima calidad de vida, o lo que es lo mismo, tratar de cronificar una situación clínica que por naturaleza es aguda y con un pronóstico infausto.

Para ello hemos de considerar que el tratamiento ha de ser individualizado, valorando las características biológicas de la paciente, así como los factores pronósticos de la enfermedad y los factores predictivos de la respuesta a las diferentes terapias.

Se consideran de mal pronóstico la sobreexpresión del HER2, la negatividad de los receptores hormonales, la afectación visceral y un intervalo libre de enfermedad inferior a 2 años.

En el tratamiento de la enfermedad avanzada cabe distinguir:

1. Hormonoterapia.
2. Bifosfonatos.
3. Quimioterapia.
4. Bioterapia.

Hormonoterapia.

La terapia hormonal debe considerarse como el tratamiento inicial para la paciente postmenopáusica con tumor que expresa receptores estrogénicos y/o de progesterona, sobre todo si la

enfermedad afecta solo a huesos y tejidos blandos, consideradas las metástasis de mejor pronóstico.

En las pacientes postmenopáusicas, los fármacos de elección son los inhibidores de la aromatasas letrozol (2,5 mg/día vo) y anastrozol (1 mg/día vo) y a la progresión valorar un inhibidor esteroideo como exemestano (25 mg/día vo) o un antiestrógeno como tamoxifeno (20 mg/día vo) o fulvestrant (250 mg/28 días vía IM)¹.

En las pacientes premenopáusicas el tratamiento de elección es tamoxifeno, sólo o asociado a agonistas de la LHRH; la asociación mejora las respuestas y la supervivencia². Si la paciente ya ha recibido tamoxifeno en adyuvancia y hace menos de un año, una opción a valorar sería la combinación del agonista de la LHRH y un inhibidor de la aromatasas, efectuando previamente un estudio del perfil hormonal mediante determinación de los niveles de FSH y ecografía transvaginal.

Debe tenerse en cuenta si en la fase de tratamiento adyuvante recibieron tratamiento antiestrogénico y el tiempo transcurrido desde que finalizó dicho tratamiento.

En los casos de metástasis consideradas de mal pronóstico, como son las metástasis pulmonares linfagíticas, hepáticas o en el SNC, no deben recibir inicialmente terapia hormonal.

Bifosfonatos.

Es aconsejable asociar bifosfonatos a la quimioterapia u hormonoterapia en pacientes con metástasis óseas, habiéndose demostrado una disminución del número de fracturas y mejoría evidente del dolor óseo. El más utilizado es el zoledronato, a dosis única de 4 mg iv. cada 3-5 semanas, pudiéndose utilizar también pamidronato e ibandronato².

Quimioterapia.

El tratamiento quimioterápico es el de elección cuando el tumor no expresa receptores hormonales, o se ha hecho resistente a la terapia hormonal y hay progresión de la enfermedad. La quimioterapia se hace más necesaria cuando las lesiones son sintomáticas y viscerales. Hay varias sustancias citotóxicas que han demostrado eficacia en el control de las metástasis y en el aumento de la

supervivencia: taxanos, antraciclinas, gemcitabina, vinorelbina, sales de platino y ciclofosfamida, fundamentalmente.

Hay diversas maneras de enfocar la enfermedad metastásica hormonorresistente:

1. Utilización de dos sustancias activas de forma secuencial y a dosis plenas: En este caso suelen asociarse antraciclinas y taxanos³. Las antraciclinas se administran cada 21 días en 4 ciclos, seguido de taxanos. En el caso de paclitaxel, la administración será semanal a 80 mg/m² y en caso de docetaxel, cada 21 días y a dosis 75-100 mg/m².

2. Quimioterapia quincenal haciendo una “densificación” de dosis, pero sin aumentar toxicidades⁴: La estrategia terapéutica con la quimioterapia a “dosis densas” es muy eficaz en su efecto citotóxico al adaptarse mejor al ritmo de crecimiento de las células neoplásicas. El esquema paclitaxel a 150 mg/m² combinado con gemcitabina 2.500 mg/m² ha demostrado una alta eficacia y tolerancia⁵.

3. Monoquimioterapia: La evolución de la enfermedad permite en ocasiones efectuar diversas líneas consecutivas de tratamiento con un solo fármaco, principalmente antraciclinas, taxanos, capecitabina y vinorelbina, entre otros.

4. Poli-quimioterapia: Se asocian de preferencia antraciclinas y/o taxanos con otras drogas. Los esquemas clásicos son el FAC y el FEC (fluoracilo, adriamicina o epirubicina y ciclofosfamida), docetaxel o paclitaxel asociado a antraciclinas o a otros fármacos como capecitabina, gemcitabina o vinorelbina.

5. Quimioterapia unida a moléculas diana (trastuzumab, lapatinib, bevacizumab): En las pacientes HER2 positivas el tratamiento de elección es trastuzumab asociado a quimioterapia, tal como se explica más adelante. En cada paciente trataremos de utilizar el régimen que se adapte mejor a su situación clínica y al fenotipo de su tumor.

Bioterapia y Nuevas Drogas.

► Trastuzumab.

Deben considerarse dos situaciones clínicas diferentes. Por un lado las pacientes con tumores que

poseen amplificación del oncogen **HER2** ó **c-erb-2** y por otro las enfermas que no lo expresan.

El receptor **HER2** se encuentra amplificado en aproximadamente un 25% de las pacientes con cáncer de mama, confiriendo un aumento de metástasis y una reducción del tiempo a la progresión y de la supervivencia global.

Se considera un tumor **HER2** positivo si es 3+ por inmunohistoquímica y se considerará **HER2** negativo si por inmunohistoquímica es negativo ó 1+. Cuando por inmunohistoquímica (IHQ) sea 2+ se deberá practicar el test de hibridación **In Situ** (FISH) para comprobar si está amplificado o no.

Los pacientes con tumores **HER2** positivo se benefician del tratamiento con trastuzumab, un anticuerpo monoclonal anti **HER2**, bien en monoterapia o en combinación con un quimioterápico.

El tratamiento recomendado consiste en asociarlo a taxanos, aunque existen otras opciones terapéuticas evaluadas, como son la asociación de trastuzumab con vinorelbina, gemcitabina, capecitabina o sales de platino, con los que ha demostrado un efecto sinérgico^{6,7}.

En pacientes **HER2** negativos no está indicado el tratamiento con anti **HER2**.

► Lapatinib.

Es un inhibidor oral dual reversible del dominio tirosinkinasa (TK) de **EGFR** y **HER2**. Una ventaja potencial de lapatinib comparado con los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el dominio extracelular de **HER2** como el trastuzumab, es la inhibición de la fosforilización de la forma truncada, llamada **HER2p95**, que carece de dominio extracelular pero mantiene actividad tirosinkinasa. Lapatinib junto con capecitabina, en las pacientes resistentes a trastuzumab consigue valorables tasas de respuesta. La conjunción de fármacos duplica el tiempo a la progresión sobre la utilización de capecitabina en monoterapia⁸.

El esquema recomendado es asociado o asociarlo a capecitabina 2000 mg/m² días 1-14 cada 21 días o en monoterapia. La dosis de lapatinib es de 1.250 mg/día.

En el ensayo pivotal fase III (EGF1051), se observó clara actividad en pacientes con metástasis

cerebrales gracias a su peso molecular bajo, lo que le permite atravesar la barrera hematoencefálica y abre las expectativas en pacientes con metástasis cerebrales, unas de las localizaciones dónde tienen mayor tendencia a metastatizar.

Aún compartiendo ambos fármacos (lapatinib y trastuzumab) la diana **HER2**, tienen mecanismos de acción complementarios y es posible que juntos sean más activos que en monoterapia.

• **Bevacizumab.**

Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que se une al VEGF (vascular endotelial growth factor). Este fármaco ha mostrado resultados positivos en primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastático en combinación con paclitaxel semanal o docetaxel cada tres semanas^{9,10}.

Dos de los esquemas más activos actualmente y con una toxicidad moderada emplean el bevacizumab 10 mg/Kg./2s unido a paclitaxel 90 mg/m²/ días 1, 8 y 15 cada 28 días, o bien cada 3 semanas a dosis de 7,5 -15 mg/Kg asociado a docetaxel 75-100 mg/m². Con estas combinaciones se consigue duplicar el tiempo a la progresión (12 vs. 6 meses) y aumentar la supervivencia al año.

Un problema adicional es la falta de factores predictivos para seleccionar qué pacientes se podrían beneficiar más de este tratamiento.

Recientes estudios están valorando la utilidad de nuevos fármacos como el pemetrexed y el oxaliplatino, en mujeres que ya habían recibido tratamiento con antraciclinas y/o taxanos.

■ **Bibliografía.**

1. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozol (Femara) vs. tamoxifen as first-line therapy of menopausal women with advanced breast cancer: results phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;21:2101-9.
2. Klijn J. G. M, Blamey R. W, Boccardo F, et al. Agonist Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *Clin Oncol* 2001;19:343-53.
3. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003;21:588-92.
4. Fornier M and Norton L. Dose-dense adjuvant chemotherapy for primary breast cancer *Breast Cancer Res.* 2005;7(2):64-9.
5. Colomer R, Llombart-Cussac A, Lluch A, et al. Biweekly paclitaxel plus gemcitabine in advanced breast cancer: phase II trial and predictive value of HER2 extracellular domain. *Ann Oncol* 2004;15(2):201-6.
6. Jackisch C. Her2 positive metastatic breast cancer: Optimizing trastuzumab-based therapy. *Oncologist* 2006;11:34-41.
7. Collea RP et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) and carboplatin (Cb) can be administered with trastuzumab (H) in patients with metastatic breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2008; Abstract 6118.
8. Geyer CE, Foster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2 positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43.
9. Sachdev JC, Jahanzed M. Evolution of bevacizumab-based therapy in the management of breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2008;8(5):402-10.
10. Ardavanis A. Bevacizumab (BEV) and paclitaxel (PAC) every two weeks as first-line treatment for advanced breast cancer (ABC). Preliminary results. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2008; Abstract 4121.

► Capítulo 28

Fertilidad y cáncer de mama.

R. Fábregas Xaudaró, V. Coroleu Lletget.

Este último siglo se ha caracterizado por una revolución sociológica de la mujer que ha dejado atrás las ataduras de la procreación para conquistar el mundo laboral. Esto ha provocado un cambio en las pautas habituales de reproducción que sin duda impactan en la aparición de la enfermedad o en el planteamiento de los tratamientos.

La primera consecuencia de éste cambio sociológico es el retraso en la edad de la maternidad. Actualmente en España el primer embarazo ocurre como media a los 29,2 años (INE 2009) mientras que a principios del siglo XX ésta edad era alrededor de los 19 años. Por otra parte la maternidad retrasada se acompaña de un incremento lógico en los tratamientos de anticoncepción y de esterilidad que de alguna manera también podrían impactar en la salud femenina.

También el progreso del siglo actual nos ha proporcionado un bienestar sanitario lo que ha incrementado la esperanza de vida (87 años en la mujer occidental) y la mejora de los tratamientos de enfermedades graves como el cáncer de mama. En consecuencia las mujeres que padecen esta enfermedad sobreviven mucho más y con una calidad mucho mejor.

Se produce, por lo tanto, una situación compleja en la que el retraso en la gestación puede provocar que mujeres que no han satisfecho su capacidad reproductiva puedan sufrir un cáncer de mama que les provoque un retraso o impedimento en su proyecto de maternidad. La elevada supervivencia de éstas pacientes permite plantear esta posibilidad, aunque se plantean problemas debido a la esterilidad provocada por la terapia oncológica.

Anticoncepción.

La anticoncepción hormonal apareció en la década de los 60 y su aplicación se ha instaurado con facilidad debido a las ventajas sociológicas que comporta en a la mujer de hoy en día. Aunque el concepto básico de anovulación provocada no ha variado, si que se han modificado las dosis, las propiedades farmacológicas y las formas de aplicación.

Los estudios de seguimiento y de efectos a largo plazo se han realizado con los fármacos de primera generación y están en seguimiento los preparados mas modernos de dosis más bajas.

Se ha comprobado un discreto incremento en el riesgo de cáncer de mama en usuarias (RR=1,24 CI: 1,15-1,33) aunque limitando la edad de riesgo principalmente a las que inician la terapia antes de los 20 años y por tiempo prolongado. Se ha observado también, que a los diez años de abandonar los anticonceptivos el riesgo se iguala a las no usuarias. Este riesgo es débil y no contraindica su prescripción^{1,2}. En mujeres con riesgo familiar por mutación del **BRCA**, se observa un débil incremento en las **BRCA1** (RR= 1,33 (1,11-1,60)) mientras que no se ha demostrado este riesgo en las **BRCA2**³. En mujeres que han sufrido un cáncer de mama la OMS contraindica el uso de anticoncepción hormonal, por lo que en éstos casos es preferible la utilización de DIU^{1,4-6}.

Tratamiento de la Esterilidad.

Dos factores de riesgo para la aparición de cáncer de mama son el retraso en la primera gestación y la nuliparidad o la baja paridad. Ambos están relacionados con la esterilidad y por lo tanto son un sesgo en los estudios que intentan asociar los tratamientos de la misma con el cáncer de mama. Por otra parte no existen estudios prospectivos y aleatorios que relacionen los tratamientos de esterilidad con el cáncer de mama^{1,7}.

Los estudios que comparan la aparición de cáncer de mama en la población general y en las pacientes sometidas a tratamientos de fertilidad no muestran diferencias significativas en la incidencia, si se tienen en cuenta los parámetros de nuliparidad, edad de inicio de la primera gestación y edad de aparición del cáncer. Hasta hoy los estudios realizados comparando grupos de pacientes estériles que han realizado tratamiento y que no han realizado, no demuestran un incremento significativo de cáncer de mama. Por lo tanto no parece existir un factor adverso de los tratamientos de fertilidad en la aparición del cáncer de mama⁷⁻¹².

Gestación tras un Cáncer de Mama.

Estudios de seguimiento en pacientes que han sobrevivido a un cáncer de mama han demostrado

que no hay un empeoramiento del pronóstico de éstas pacientes. Por el contrario en varios de ellos se demuestra una mejora en la supervivencia aunque éste efecto podría deberse a que son casos seleccionados y de mejor pronóstico ya que no han tenido recaídas precoces.

Los embarazos suelen tener un mayor riesgo de aborto, de prematuridad o de bajo peso al nacimiento así como una mayor frecuencia de hemorragias uterinas posnatales. Sin embargo la frecuencia de éstas complicaciones no es muy elevada y la gestación puede autorizarse bajo un control obstétrico adecuado^{13,14}.

Se recomienda, de todas formas, concluir los tratamientos indicados para el tratamiento de la neoplasia y esperar un tiempo prudencial. En éste punto los autores no están de acuerdo si deben ser muchos o pocos años. Tampoco hay contraindicación para una eventual lactancia tanto por la mama sana como por la enferma en casos de tratamiento conservador.

Antes de autorizar la gestación se recomienda un control del estado general y un estudio de imagen de las mamas. Durante la gestación se realizarán controles físicos mamarios y ocasionalmente ecografía en el caso de descubrir anomalías.

Preservación de la Fertilidad.

Cuando una mujer es sometida a quimioterapia y/o hormonoterapia por un cáncer de mama, su fertilidad queda comprometida dado que se produce una toxicidad gonadal más o menos permanente en relación a la capacidad genésica de la paciente.

A mujeres jóvenes que desean la maternidad una vez superada su patología oncológica se les puede plantear varias maniobras destinadas a la preservación de su fertilidad^{15,16}:

1. Análogos GnRH concomitantes a la quimioterapia: Algunos estudios parecen demostrar cierta protección de los ovarios si se aplica ésta maniobra preventiva. Su acción radica en que impide que los folículos entren en diferenciación y además disminuye la vascularización ovárica. En estos trabajos se observa una rápida recuperación funcional ovárica tras la finalización de la quimioterapia¹⁵.

2. Criopreservación de embriones: Consiste en la

obtención de ovocitos de la paciente mediante punción ecodirigida de folículos tras una estimulación ovárica. Esta estimulación suele requerir entre 2 y 6 semanas. Los ovocitos son fecundados in vitro por espermatozoides y congelados en la fase de blástula. Es el método más eficaz de preservación de fertilidad. Tiene una tasa alta de embarazo que es de un 27% por embrión transferido. Requiere que la paciente tenga pareja o acepte un semen de donante y que no exista contraindicación para la estimulación ovárica.

3. Criopreservación de ovocitos: El método más efectivo para congelar ovocitos es la denominada vitrificación. Esta consiste en la congelación ultra rápida de los ovocitos obtenidos por punción ecográfica. De ésta manera se minimiza el daño celular al evitar la formación de cristales. La tasa de embarazo por ovocito vitrificado es actualmente sensiblemente menor a la del embrión congelado. Oscila alrededor del 6%. La ventaja de ésta técnica frente a la congelación embrionaria es que no se requiere una pareja. También se necesita realizar una estimulación ovárica.

4. Criopreservación de tejido ovárico: Consiste en la extracción de fragmentos del córtex ovárico. Se requiere el acceso a cavidad abdominal ya sea con laparoscopia o bien por laparotomía. Se recomienda realizar un estudio histológico pre y postcongelación para descartar la presencia de células neoplásicas. Posteriormente, ante el deseo gestacional, se realiza un trasplante ortotópico en el abdomen o heterotópico (subcutáneo). Este método no retrasa demasiado el inicio de tratamiento oncológico ni requiere estimulación ovárica. Sin embargo la tasa de embarazos es menor y se produce una pérdida del 50% de los folículos primordiales en el momento del trasplante.

Actitud ante la Fertilidad.

La función de todo médico que trate pacientes con cáncer de mama en edad fértil debería ser la de informar sobre los efectos potenciales de los tratamientos oncológicos sobre su fertilidad y la posibilidad de una gestación posterior al tratamiento de su enfermedad. Sin duda deberá valorarse el riesgo propio de la enfermedad y su pronóstico. Es recomendable antes de iniciar cualquier

tratamiento, realizar un estudio básico de función ovárica solicitando una analítica (FSH, LH, Inhibina B, estradiol) y realizando una ecografía ginecológica. Estas pacientes deberán ser remitidas a unidades de reproducción con capacidad para la preservación de fertilidad y con carácter de urgencia.

Solamente el conocimiento de los médicos senólogos de la existencia de éstas técnicas de preservación de la fertilidad puede permitir a la mujer afecta de un cáncer de mama una atención rápida que permita completar su deseo gestacional y por lo tanto permitir una mejor calidad de vida.

■ Bibliografía.

1. Giménez M. J., Cusido M., Fábregas R. Consenso cáncer de mama y fertilidad. *Rev Senologia Patol Mam* 2009;22:137-143.
2. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346:2025-32.
3. Grubbs DA., Hartmann LC., Cerhan JA., et al. Risk of Breast Cancer With Oral Contraceptive Use in Women With a Family History of Breast Cancer. *JAMA* 2000;284:1791-8.
4. A A Kubba FRCOG MFFP. Breast cancer and the pill. *J R Soc Med* 2003;96:280-3.
5. Reid RL. Hormonal Contraception and Breast Cancer: Keeping Perspective. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:207-9.
6. Potashnik G., Lerner-Geva L., Genkin L., et al. Fertility drugs and the risk of breast and ovarian cancers: results of a long-term follow-up study. *Fertil Steril* 1999;71:853-9.
7. Ricci E, Parazzini F, Negri E., et al. Fertility drugs and the risk of breast cancer. *Human Reproduction* 1999;14:1653-5.
8. Venn A., Watson L, Bruinsma F., et al. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. *Lancet* 1999;354:1586-90.
9. Klip H., Burger CW., Kenemans P., Van Leeuwen F. Cancer risk associated with subfertility and ovulation induction: a review. *Cancer Causes & Control* 2000;11:319-44.
10. Gauthier E., Paoletti X., Clavel-Chapelon F. and the E3N group. Breast cancer risk associated with being treated for infertility: results from the French E3N cohort study. *Hum Reprod* 2004;19:2216-21.
11. Salhab M., Al Sarakbi W., Mokbel K. In vitro Fertilisation and breast cancer risk: A review. *Int J Fertil* 2005;50:259-66.
12. Jensen A., Sharif H., Svare E. Risk of Breast Cancer After Exposure to Fertility Drugs: Results from a Large Danish Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev* 2007;16:1400-7.
13. Gemignani ML, Petrek JA. Pregnancy After Breast Cancer. *Cancer Control* 1999;6(3):272-6.
14. Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect". *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(3):818-23.
15. Recchia F., Saggio G., Amiconi G. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. *Cancer* 2006;106:514-23.
16. Maltaris T., Weigel M., Mueller A., et al. Cancer and fertility preservation: fertility preservation in breast cancer patients. *Breast Cancer Research* 2008;10:1-11.

► Capítulo 29

Carcinoma inflamatorio.

M. Prats de Puig, J. Ma Tello Jaria.

El carcinoma inflamatorio se clasifica en el TNM como una entidad separada (T4d) desde 1986 y se define como una entidad clínico-patológica caracterizada por eritema difuso de la mama -afectando 1/3 o más de su piel-, frecuentemente sin masa palpable subyacente^{1,2}. Es la forma más grave del cáncer de mama y tal vez por sus características biológicas pueda pensarse en una enfermedad diferente. Es fundamental conocerlo y sospechar para evitar retrasos diagnósticos con consecuencias no sólo médicas y éticas, sino médico-legales.

Aunque la presencia histológica de invasión de los linfáticos dérmicos por carcinoma invasivo corrobora el diagnóstico de carcinoma inflamatorio, este requisito no es imprescindible. La invasión linfática dérmica, en ausencia de los típicos signos clínicos de mastitis carcinomatosa no es suficiente para establecer un diagnóstico de carcinoma inflamatorio^{1,2}.

En 1816 Bell ya reconoció el valor pronóstico de los signos inflamatorios "cuando hay color púrpura y dolor alrededor del tumor es muy mal inicio..". En 1889 Bryant demostró la presencia de émbolos de células neoplásicas en los linfáticos dérmicos. A esta forma se le había denominado carcinoma mastoides, mastitis carcinomatosa (Klotz 1869), carcinoma agudo (Leitch 1909). En 1924 Lee-Tannenbaum acuñan el término carcinoma inflamatorio, que perdura hasta la actualidad.

Su frecuencia se estima entre el 1 y el 5% aunque en el Norte de África la incidencia es bastante más alta: por ejemplo en Túnez se ha descrito hasta un 55%, aunque actualmente, con un aumento de la calidad de vida, mejores criterios diagnósticos y medios de detección precoz ha bajado la incidencia hasta el 10%³.

Desde las primeras descripciones se demostró una evolución notablemente agresiva, con un pronóstico ominoso utilizando cirugía y/o radioterapia, con una supervivencia media de menos de 15 meses y tasas de recaída local superiores al 50%.

Tras el advenimiento de la quimioterapia la supervivencia a los 5 años era menor al 5%, estas cifras han mejorado notablemente mediante el enfoque y tratamiento multidisciplinarios de esta entidad, y especialmente el reconocimiento, diagnóstico y tratamiento precoces, hasta llegar a casi un 40% de supervivencia a los 5 años en la actualidad⁴. La media de edad al diagnóstico tiende a ser menor que la de las mujeres diagnosticadas con carcinoma de mama localmente avanzado.

Se ha descrito que un IMC (índice de masa corporal) alto puede ser un factor de riesgo⁴.

En cuanto al aspecto biológico es de gran interés para establecer el diagnóstico diferencial con procesos semejantes. Se caracteriza por el tiempo de duplicación celular muy corto con gran dispersión y falta de cohesión celular, no existiendo en los casos más puros auténtica formación tumoral.

Debe establecerse en primer lugar la diferenciación con el carcinoma localmente avanzado: un tumor que incluso puede ser de crecimiento lento con poca capacidad de metastatización que le permite un crecimiento local hasta la infiltración e invasión cutáneas. En algunas series poco rigurosas con los criterios de selección pueden estar incluidas algunas de estas formas.

Desde un punto de vista molecular suelen ser tumores que tienen una mutación de la p53, sobre-expresión y o amplificación del HER2, sobre-expresión de E-Cadherina, sobre-expresión de RhoC GPTasa, sobre-expresión de factores pro-angiogénicos, no suelen expresar receptores de estrógenos y progesterona y tampoco el gen LIBC⁴⁻⁶.

Los receptores hormonales pueden ser positivos alrededor del 35%.

Actualmente se ha demostrado que aunque no expresen receptores estrogénicos existe activación de la vía estrogénica (expresión de GPR30) en casi un 50%, sugiriendo un posible papel importante del tratamiento anti-hormonal en este subgrupo de mujeres⁷. En las que presentan positividad para el HER2, se pueden beneficiar de añadir Trastuzumab al tratamiento sistémico⁸. El pronóstico de la enfermedad depende fundamentalmente de la presencia o no de metástasis al inicio (peor) y de la positividad a receptores estrogénicos (mejor)^{4,5}.

La respuesta patológica completa tras neoadyuvancia no mejora la supervivencia, aunque sí el período de supervivencia libre de enfermedad⁵.

Se postula que el carcinoma inflamatorio de mama tiene un perfil genético determinado, compartiendo fenotipo con formas agresivas del carcinoma de mama convencional (carcinomas que tienen baja supervivencia libre de enfermedad)^{9,10}. Esto abre nuevas puertas a la investigación¹¹.

En cuanto a los síntomas sorprende que el inicio a los mismos se remonta a 1'5-2'5 meses y en algunos casos existe solamente dolor. En cuanto a los signos es de destacar el enrojecimiento que se describe como azulado o amoratado, erisipeloide pero sin reborde, con edema y piel de naranja y sin tumoración. En el 91% de los casos se encontraron ganglios positivos, en el 13% ganglios supraclaviculares. En cuanto a la bilateralidad existe un 2% de casos sincrónicos y un 28% de metacrónicos.

En la **mamografía** aparece un engrosamiento de la piel, incremento elevado de la densidad glandular y un patrón linfangítico. El tumor muchas veces no es visible en los casos típicos, y a veces se aprecian microcalcificaciones^{4,12,13}.

Por **ecografía** los hallazgos son parecidos, predominando el edema y engrosamiento cutáneo y con aumentos difusos de la refringencia glandular. En ocasiones es posible identificar alguna masa tumoral concreta y es muy eficiente para evaluar la axila, identificando adenopatías y permitiendo su estudio percutáneo con más eficacia que otras técnicas^{4,12,13}.

La **resonancia magnética** de mama muestra también edema, engrosamiento cutáneo, distorsiones arquitecturales, realce tumoral con curva de lavado y adenopatías. A veces se objetiva retracción de pezón, y pueden identificarse adenopatías en la cadena mamaria interna. No parece tener gran eficacia en la predicción de respuesta al tratamiento neoadyuvante en este contexto^{4,12,13}.

Aún y así parece que la resonancia es la técnica más eficaz para detectar lesiones en el parénquima mamario, incluso superior al rendimiento de la PET/TAC, aunque esta última es muy útil para el estudio de extensión y la detección de metástasis. Este último punto es importante, pues al menos un 20% de las pacientes ya presentan metástasis en el momento del diagnóstico^{4,12,13}.

► **Criterios diagnósticos mínimos:**

- Eritema mamario de inicio rápido, en al menos 1/3 del seno Y Edema y/o piel de naranja.
- Y/o aumento de temperatura del seno con o sin masa palpable subyacente.
- Duración de los síntomas inferior a 6 meses.
- Confirmación AP de carcinoma invasivo.

► **Criterios anatomopatológicos:**

- Biopsia con aguja gruesa para confirmar carcinoma.
- Altamente recomendable realizar una biopsia cutánea (al menos 2 “punch”) en toda paciente que cumpla criterios clínicos.
- Realizar determinación de HER2 y receptores hormonales en todos los casos.

► **Diagnóstico por la imagen y estadificación:**

- Mamografía diagnóstica y ecografía mamaria, axilar y de ganglios regionales a todas las mujeres con sospecha de CI.
- La RM no se recomienda de rutina. El panel recomienda su uso en casos en que no se detecten lesiones parenquimatosas mediante ecografía y mamografía.
- Todas las mujeres con CI deben estadificarse con TC y gammagrafía ósea.
- La evidencia sobre la utilidad del PET/TC no es suficiente para recomendar su uso rutinario en la estadificación de las mujeres con CI.

► **Manejo:**

- Se recomienda un tratamiento multidisciplinario.
- Se debe ofrecer quimioterapia primaria basada en antraciclinas y taxanos a todas las mujeres con CI. Se usará tratamiento anti-HER2 en las mujeres con enfermedad HER2 positiva. La monitorización de la respuesta al tratamiento primario debe combinar la exploración física con los medios de imagen.
- La única cirugía que se puede ofrecer a estas mujeres tras el tratamiento neoadyuvante es la mastectomía radical modificada.
- La reconstrucción mamaria es una opción que puede recomendarse a las mujeres con CI que han recibido cirugía radical. De todos modos se desaconseja la reconstrucción inmediata.
- La radioterapia post-operatoria se recomienda, con una dosis acumulada a ser escalada hasta 66Gy en el subgrupo de mujeres de menos de 45 años, con márgenes quirúrgicos cercanos o afectados, más de cuatro ganglios afectados tras quimioterapia primaria, o que han demostrado una pobre respuesta al tratamiento sistémico primario.

Tabla 29.1. Recomendaciones del panel de expertos.

La **termografía** cuando es positiva permite objetivar el componente inflamatorio lo que es útil para monitorizar la respuesta a los tratamientos e incluso- como se ha publicado- elegir el momento adecuado para la aplicación de los mismos.

Es importante reseñar que muchos de los hallazgos por imagen son superponibles a los que se encuentran en una mastitis, siendo difícil el diagnóstico basado únicamente en la imagen.

En cuanto al diagnóstico diferencial, puede plantear problemas con la mastitis aguda puerperal y los casos más difíciles de diferenciar son las comedomastitis en la ectasia ductal de la mujer perimenopáusica. El diagnóstico de seguridad debe obtenerse mediante la obtención de muestras histológicas, bien sea por punción con aguja fina o gruesa, bien con una biopsia incisional o “punch” de piel. En caso necesario puede recurrirse a la punción o biopsia ganglionar pues las adenopa-

tías no participan del componente inflamatorio.

Desde el punto de vista de la anatomía patológica, no existe una forma típica, y si bien se había hablado de tumores más indiferenciados se han descrito prácticamente todos los tipos histológicos.

A partir de Haagensen y vistos los resultados obtenidos, **se establece categóricamente la inoperabilidad de inicio**, pues la intervención se acompaña de un elevadísimo porcentaje de recidiva local y nula supervivencia.

La radioterapia sola tampoco mejora los resultados. **La evidencia de que la problemática principal radica en la fácil generalización del proceso hace que hoy día se inicie el tratamiento por una quimioterapia que a la vez disminuye el carácter inflamatorio local y la posibilidad de metástasis generales.** Tras valoración de la respuesta a la misma, se prosigue con un tratamiento local, cirugía y/o radioterapia y se prosigue con tratamiento

sistémico si procede hormonoterapia o un anti-cuerpo anti HER2. La cirugía debe ser una mastectomía radical modificada, intentando obtener unos colgajos de piel generosos sin que se comprometa el cierre primario. La evidencia actual es que añadir la radioterapia mejora el control local y a distancia, aunque dada la particular biología de esta entidad, con una replicación celular muy rápida se tiende a regímenes hiperfraccionados acelerados (incluso aplicación dosis-densa dos veces al día), se aplica sobre la pared torácica y cadenas axilar, supra-clavicular, infra-clavicular y mamaria, llegando a los 66Gy. En una reciente reunión de consenso de expertos se ha elaborado una lista de recomendaciones que reproducimos por su utilidad práctica (Tabla 29.1 (Véase pág. 106)). Con estos tratamientos combinados y secuenciales se ha obtenido una constante mejora en los resultados, pero la gravedad del proceso justifica continuos ensayos de nuevos protocolos y se ha justificado por ejemplo la quimioterapia intraarterial, la adición de inmunoterapia, etc.. Últimamente parece promisorio el uso del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) como diana, igual que los tratamientos anti-angiogénicos^{8,11}.

En el estado actual de los conocimientos es importante en primer lugar tener claro el concepto de carcinoma inflamatorio para un diagnóstico inicial correcto, que permita enfocar su tratamiento de una forma multidisciplinar, combinada y secuencial.

■ Bibliografía.

1. L. H. Sobin, M. K. Gospodarowicz, Ch Wittekind. UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. Wiley-Blackwell. 2010.
2. Edge, S. B.; Byrd, D. R.; Compton, CC. Et al. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed, Springer New York, 2010.
3. Boussen H, Bouzaïene H, Ben Hassouna J, et al. Inflammatory breast cancer in Tunisia: epidemiological and clinical trends. *Cancer*. 2010 Jun 1;116(11 Suppl):2730-5.
4. Dawood S. Biology and management of inflammatory breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010 Feb;10(2):209-20.
5. Sutherland S, Ashley S, Walsh G, et al. Inflammatory breast cancer-The Royal Marsden Hospital experience: a review of 155 patients treated from 1990 to 2007. *Cancer*. 2010 Jun 1;116(11 Suppl):2815-20.
6. Dawood S, Merajver SD, Viens P, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol*. 2010 Jul 5. [Epub ahead of print]
7. Arias-Pulido H, Royce M, Gong Y. et. al. GPR30 and estrogen receptor expression: new insights into hormone dependence of inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Nov 10. [Epub ahead of print].
8. Yamauchi H, Ueno NT. Targeted therapy in inflammatory breast cancer. *Cancer*. 2010 Jun 1;116(11 Suppl):2758-9.
9. Bièche, I, Lerebours F, Tozlu S, et al. Molecular profiling of inflammatory breast cancer: identification of a poor-prognosis gene expression signature. *Clin Cancer Res*. 2004 Oct 10; 6789-95.
10. Van Laere S, Beissbarth T, Van der Auwera I, et al. Realpse-free survival in breast Cancer patients is associated with a gene expression signature characteristic for imflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2008 Nov;14(22):7452-60.
11. Overmoyer BA. Inflammatory breast cancer: novel preoperative therapies. *Clin Breast Cancer*. 2010 Feb;10(1):27-32.
12. Le-Petross CH, Bidaut L, Yang WT. Evolving role of imaging modalities in inflammatory breast cancer. *Semin Oncol*. 2008 Feb;35(1):51-63. Review.
13. Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac H., et al. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Jun;109(3):417-26. Epub 2007 Jul 26. Review.

► Capítulo 30

Perfiles genéticos en cáncer de mama. Microarrays.

T. Checa Ruíz, M. Izquierdo Sanz, J. Isern Verdum, J. M. Yglesias Cornet.

Las pacientes que se benefician de un tratamiento adyuvante con quimioterapia o tratamiento hormonal se identifican mediante unos criterios como: edad, tamaño tumoral, estado ganglios linfáticos, grado, tipo histológico y estado de los receptores; pero estos criterios son imperfectos. Pacientes que precisan ser tratados, no lo son, y otras pacientes son tratadas innecesariamente. Es necesario mejorar la evaluación pronóstica¹⁻³.

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

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

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

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

MammaPrint®.

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

Van de Vijver et al identificaron 70 genes (MammaPrint®) que permitían clasificar los tumores en buen y mal pronóstico. El pronóstico no dependía del estado de los ganglios. El 97% de los tumores de buen pronóstico eran positivos al receptor de estrógeno. El MammaPrint® se determina en tejido en fresco y congelado⁴.

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

50'6% en el grupo de mal pronóstico. La supervivencia global a 10 años fue del 94'5% en el grupo de buen pronóstico y 54'6% en el grupo de mal pronóstico⁵.

Cuando se comparó el MammaPrint® versus los criterios de Sant Gallen y versus los criterios del NIH en pacientes con ganglios negativos, los pacientes se clasificaron de bajo riesgo en el 40% de los casos con MammaPrint®, en el 15% con los criterios de Sant Gallen y en el 7% con los criterios del NIH. Las pacientes de bajo riesgo por la firma genética tenían una mayor supervivencia libre de metástasis que las clasificadas por los criterios de Sant Gallen y del NIH; y las pacientes de alto riesgo por firma genética tenían una mayor tasa de metástasis⁵. En el estudio MINDACT, cuando MammaPrint® resultaba de bajo riesgo y la valoración según criterios pronósticos tradicionales era de alto riesgo clínico, y no se administró tratamiento adyuvante con quimioterapia, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue del 92%⁶.

Oncotype DX®.

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

Se basa en la detección de 21 genes de 250 estudiados en 447 pacientes procedentes de estudios aleatorizados de largo seguimiento correspondientes a pacientes tratadas por cáncer de mama estadios I y II, ganglios negativos y receptores estrogénicos positivos, candidatas a ser tratadas con tamoxifeno. El estudio se realizó en el ARN extraído de los bloques de las piezas tumorales fijados en parafina o formol. Se utilizaron 16 genes relacionados con la recidiva tumoral, entre los que se detectaron genes de proliferación, genes de invasión, genes de familia HER2, genes estrogénicos y otros 5 genes de referencia. Los niveles de expresión fueron medidos por un algoritmo cuantitativo dando un resultado entre 0 a 100 que se denomina “**recurrence score**” (RS). El RS permite estratificar a las pacientes en tres niveles de riesgo de recidiva: riesgo bajo (RS < 18), riesgo medio (RS 18-30) y riesgo alto (RS ≥ 30). Cuatro estudios⁸⁻¹¹ han permitido validar el test.

En pacientes con un RS elevado (de alto riesgo) el uso de la quimioterapia mostraba un impacto estadísticamente significativo tanto en el control local como en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. Este beneficio de la quimioterapia era muy bajo o nulo en las pacientes que presentaban un RS de bajo riesgo. El grupo de riesgo intermedio no obtenía un gran beneficio con la quimioterapia adyuvante, pero la dificultad en la estimación del efecto no excluía un posible beneficio clínico. Las pacientes clasificadas en riesgo bajo, medio y alto, presentaron unas tasas de recurrencias a distancia a 10 años de 6'8%, 14'3% y 30'5% respectivamente, independientemente de la edad y del tamaño tumoral. También predice la supervivencia global. Se ha validado para valorar la probabilidad de recurrencia a distancia en pacientes con cáncer de mama, con ganglios negativos, receptores hormonales positivos en tratamiento con tamoxifeno⁸.

Rotterdam Signature Test.

Está basado en la investigación de la expresión genética y fue inicialmente desarrollado por el Erasmus MC/Daniel den Hoed Cancer Center de Rotterdam^{9,12}. Consiste en un microarray de 76 genes de los que ninguno se solapa con los test Oncotype-DX® ni con el MammaPrint®.

El perfil del test Rotterdam Signature ha sido específicamente estudiado en pacientes afectas de cáncer de mama ganglios negativos sin tener en cuenta ningún otro factor, a diferencia de los test anteriores. La preparación de la muestra es parecida al MammaPrint® precisando tejido fresco y no permite su realización en core biopsias¹³. El desarrollo se realizó a partir de un estudio de 286 pacientes que se clasificaron según la presencia cuantificada de receptores hormonales. Un total de 209 pacientes fueron receptores positivos RE(+) y 77 pacientes receptores negativos RE(-).

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

Test Genéticos comercializados	MammaPrint®.	Oncotype DX®	Avaria H/I test	MapQuant Dx®
► Laboratorio	Agendia	Genomic Health	Biotheranostics	Ipsogen
► Tipo de ensayo	70 genes	21 genes	Ratio de 2 genes HOXB13/IL17R	Grado Genético
► Tejido	Fresco o congelado	Fijado formol, con parafina	Fijado formol, con parafina	Fresco o congelado
► Técnica	DNA microarrays	Q-RT-PCR	Q-RT-PCR	DNA Microarrays
► Indicación	Ayudar en el pronóstico, pacientes < 61 años, estadio I-II, ganglios negativos, tamaño < 5 cm.	Predecir el riesgo de recurrencia en pacientes con RE positivo, ganglios negativos, tratados con tamoxifeno, para identificar pacientes de bajo riesgo de recurrencia que pueden no necesitar quimioterapia adyuvante.	Clasificar los pacientes RE positivo en bajo y alto riesgo de recurrencia. Predecir buena y mala respuesta a la hormonoterapia.	En tumores invasivos, RE +, grado II, reclasificarlos en grado I y en grado III.
► Evidencia	III	II	III	III
► FDA	Si	No	No	No
► Disponible	Europa y USA	Europa y USA	USA	Europa

Tabla 30.1. Tests Genéticos Comercializados²¹.

Theros (Avaria H/I Test).

Breast Cancer Gene Expression Ratio (Biotheranostics Inc San Diego, CA). Es un test cuantitativo basado en la técnica de RT-PCR y en la ratio de los dos genes HOXB13 y IL17R (H/I)^{14,15}. Los genes fueron descubiertos utilizando técnicas de tests de oligonucleótidos en material fresco y posteriormente validados con técnicas de RT-PCR en el mismo material, es decir en muestras de tejido tumoral. La ratio H/I puede predecir una recaída/metástasis en pacientes RH (+) tratadas con tamoxifeno. Dos estudios han demostrado que el hecho de ser clasificadas como de bajo riesgo o alto riesgo en la expresión de ambos genes, da como resultado un 17 % o un 25% de recurrencia a 10 años respectivamente^{16,17}.

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

MapQuant Dx® Genomic.

MapQuant Dx® Genomic de Ipsogen determina el grado basándose en el índice de grado genómico

(GGI), que mide directamente la expresión de los 97 genes que mejor caracterizan a los tumores de grado alto vs bajo grado. GGI fue descubierto por los investigadores en el Instituto Jules Bordet (Bruselas, Bélgica) y ISREC (Lausanne, Suiza). Una cuestión fundamental clínica es como tratar el 50% de los tumores de mama diagnosticadas hoy en día como grado intermedio. El MapQuant Dx puede resolver la clasificación de un 80 % de los casos diagnosticados como “grado 2” en tumores “grado 1” o “grado 3”. Técnica que potencialmente nos puede permitir ahorrar tratamientos no indicados de quimioterapia adyuvante en muchas pacientes al año¹⁸.

Estudios sobre la Utilidad Clínica de los Tests Genéticos.

Muchas pacientes diagnosticadas de cáncer de mama sin invasión axilar y con receptores hormonales positivos, son sobretratadas con quimioterapia, pudiendo haber sido tratadas exclusivamente con tratamiento hormonal. (Tabla 30.1)

En la actualidad se están desarrollando dos estudios prospectivos de utilidad clínica: el TAYLOR para el OncotypeDX® en USA¹⁹ y el MINDACT para el MammaPrint® en Europa²⁰.

El primer estudio que evalúa la integración de los tests genéticos en la práctica clínica, en vistas a tomar una decisión terapéutica individualizada para cada paciente, es el estudio **TAYLOR (Trial Assigning Individualized Options for Treatment)**¹⁹. Este estudio incluye pacientes con axila negativa, receptores estrogénicos positivos y HER2 negativo, que recibirían quimioterapia según las recomendaciones de las guías clínicas. Las mujeres incluidas son estratificadas según la valoración del riesgo de recidiva o “recurrence score” (RS) del OncotypeDX®:

• **RS inferior a 11.**

Reciben tratamiento hormonal exclusivamente.

• **RS entre 11 y 25.**

Son aleatorizadas a recibir quimioterapia más hormonoterapia (rama control) o bien hormonoterapia exclusiva (rama experimental).

• **RS superior a 25.**

- Reciben quimioterapia y hormonoterapia.
- El segundo estudio promovido por el Breast International Group (BIG) con el título **MINDACT (Microarray in Node-Negative & 1-3 positive nodes, May Avoid Chemotherapy)**²⁰, para validar la firma de 70 genes MammaPrint y demostrar la superioridad del perfil genético molecular sobre los criterios clínicos y patológicos utilizados habitualmente para indicar, o desaconsejar, un tratamiento quimioterápico en pacientes de buen pronóstico, sin invasión ganglionar axilar y con receptores de estrógenos positivos. Los objetivos primarios del estudio MINDACT son:
 - Demostrar la superioridad de la firma genética sobre los factores pronósticos convencionales clínicos y patológicos, habitualmente utilizados para asignar las categorías de riesgo en las enfermas sin invasión axilar.
 - Comparar un esquema de quimioterapia con docetaxel y capecitabina, posiblemente asociado a un aumento de la eficacia y reducción de las toxicidades a largo plazo, con los esquemas que utilizan antraciclinas.
 - Determinar la mejor estrategia hormonal, comparando siete años de letrozol con la secuencia de dos años de tamoxifeno seguidos de cinco años de letrozol.

- Demostrar la igualdad de supervivencia en los dos brazos del estudio que en el grupo basado en MammaPrint® para decidir el tratamiento incluye menos pacientes tratadas con quimioterapia.

Las pacientes clasificadas de bajo riesgo no reciben quimioterapia adyuvante. Cuando se presenten discordancias entre los parámetros clínicos y patológicos y el perfil genético, son aleatorizadas entre uno u otro criterio para recibir, o no, tratamiento adyuvante. Los resultados iniciales de la fase piloto presentados en el European Breast Cancer Conference Barcelona 2010 a partir de los primeros 800 pacientes, concluyeron en que el estudio es factible, que la proporción de casos discordantes es la esperada de aproximadamente el 27 %. El estudio continúa y se modificó para incluir pacientes ganglios positivos entre 1-3.

Conclusiones.

Las pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento adyuvante son identificadas por criterios clínicos y patológicos, como: edad, tamaño tumoral, estado de los ganglios axilares, tipo histológico y grado, estado de los receptores, etc.

Pero estos criterios son imperfectos, hay pacientes que precisan ser tratadas y no lo son, y pacientes que son tratadas innecesariamente. Se debe mejorar los criterios y establecer un tratamiento individualizado. Antes de tomar una decisión se debe tener en cuenta:

- Siguen estando vigentes los factores pronósticos clínico patológicos, siendo imprescindibles para determinar el pronóstico y decidir el tratamiento adyuvante adecuado.
- Los receptores hormonales y el HER2 son factores predictivos validados. La topoisomerasa IIa esta pendiente de validación clínica.
- En un futuro próximo los marcadores biológicos como: p53, ki67, ciclinas, PAI-1, células tumorales circulantes periféricas, y micrometástasis en médula ósea, se tendrán en cuenta.
- La clasificación pronóstica y predictiva se mejorará con la nueva clasificación molecular y los

test genéticos.

- Son muy importantes para validar su utilidad predictiva los estudios prospectivos TAYLOR y MINDACT (en pacientes sin afectación axilar, pacientes de bajo riesgo por MINDACT y de alto riesgo clínico, que no realizaron tratamiento adyuvante con quimioterapia, la SLE fue del 92%).
- En pacientes con afectación axilar, es necesario esperar los estudios en curso para valorar la utilidad de los test genéticos.
- Es necesario que toda mujer afecta de un cáncer de mama sea evaluada por un Comité de Tumores o Unidad de Patología Mamaria Interdisciplinaria.

Estamos en la era de la medicina personalizada, cada paciente en función de sus características clínicas y biológicas, recibirá un tratamiento individualizado.

■ Bibliografía.

1. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al: Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3817-27.
2. Eifel P, Axelson JA, Costa J et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001;(93):979-89.
3. Kallioniemi A. Editorial. *NEJM*. 2002;347:2067-8.
4. Van de Vijver M.J., HE Y.D., Van't Veer, L.J. et al: A Gene-Expression Signature as a Predictor of Survival in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2002;25:347:1999-2009.
5. West, M., Blanchette, C., Dressman, H. et al. Predicting the clinical status of human breast cancer by using gene expression profiles, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2001;98:11462-7.
6. Rutgers E, Piccart M, Delaloge S, et al. The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: first results of the pilot phase. *EJC, Supp Vol 8, Nº 3, March 2010, page 188.*
7. Paik S, Shak S, Tang, G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative patients. *N Engl J Med* 2004;351:2817-26.
8. Gruvberger S, Ringner M, Chen Y, et al. Estrogen receptor status in breast cancer is associated with remarkably distinct gene expression patterns. *Cancer Res* 2001;61:5979-84.
9. Wang Y, Klijn J, Zhang Y, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005;365:671-9.
10. Cronin M, Sangli C, Liu ML et al. Analytical Validation of the Oncotype Dx Genomic diagnostic test for recurrence prognosis and therapeutic response prediction in node negative, estrogen receptor positive breast cancer. *Clinical Chemistry* 2007;53:1084-91.
11. Habel LA, Shack S, Jacobs M K et al. A population based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node negative patients. *Breast Cancer Research* 2006;8(3):R25.
12. Foekens J, Atkins D, Zhang Y, et al. Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1665-71.
13. Loi S, Piccart M, Sotiriou C. The use of gene-expression profiling to better understand the clinical heterogeneity of estrogen receptor positive breast cancers and tamoxifen response. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;61:187-94.
14. Bogaerts J, Cardoso F, Buyse M, et al. Gene signature evaluation as a prognostic tool: challenges in the design of the MINDACT trial. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:540-51.
15. Harbeck N, Jakesz R. Sant Gallen 2007: Breast cancer treatment consensus report. *Breast Care* 2007;2:130-4.
16. Ma XJ, Hilsenbeck S, Wang W, et al. The HOXB13:IL17BR expression index is a prognostic factor in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4611-9.
17. Ma X, Wang Z, Ryan P, et al. A two-gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Cancer Cell*. 2004;5:607-16.
18. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, et al. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol*. 2007 Apr1;25(10):1239-46.
19. National Cancer Institute. The TAILORx Breast Cancer Trial. www.cancer.gov/clinicaltrials/digestpage/TAILORx. Diciembre 2007.
20. Breast International Group. TRANSBIG.MINDACT. www.breastinternationalgroup.org/TRANSBIG/MINDACT. Diciembre 2007.
21. Sotiriou C, and Pusztai L. Gene expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:790-800.

▷ **Clinical Practice Manual for Breast Disease**

EDITION 2010



Sociedad Española
de Senología y Patología Mamaria

Spanish Society of Senology and Breast Diseases

■ Editorial Committee

- Alfonso Modolell Roig
- M^a Dolors Sabadell Mercadal

■ Contributing Authors

- **Aguinaga Aizcorreta, M^a Teresa**
Instituto Oncológico de San Sebastián. San Sebastián.
- **Algara López, Manel**
Hospital de la Esperanza y del Mar. Barcelona.
- **Álvarez Benito, Marina**
Hospital Reina Sofía. Córdoba.
- **Ara Pérez, Carmen**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.
- **Arbona Rovira, Ana**
Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia.
- **Ardiaca Bosch, Carmen**
Institut d' Histopatologia Ardiaca S. L.
- **Balmaña Gelpí, Judith**
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
- **Barreto Martín, Pilar**
Universidad de Valencia. Valencia.
- **Basilio Bonet, Eduardo**
Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona.
- **Bayo Lozano, Eloísa**
Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.
- **Bellet Ezquerro, Meritxell**
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
- **Bermejo de la Heras, Begoña**
Hospital Clínico Universitario. Valencia.
- **Bosch Campos, Ana**
Hospital Clínico Universitario. Valencia.
- **Canelles Corell, Enrique**
Consortio Hospital General Universitario. Valencia.
- **Carrera Portusach, Sonia**
Institut d' Oncología Corachan, IDOC. Barcelona.
- **Centelles Ruíz, Margarita**
Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona.
- **Checa Ruíz, Teresa**
Institut d' Oncología Corachan, IDOC. Barcelona.
- **Córdoba i Cardona, Octavi**
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
- **Coroleu Lletget, Ventura**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.
- **Cortadellas Rosel, Tomàs**
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
- **Cusidó Gimferrer, Maite**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.
- **Del Val Gil, José María**
Hospital General Obispo de Polanco. Teruel.
- **Domínguez Casares, María Asunción**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.

- Màxim Izquierdo Sanz
- Miguel Prats de Puig

- **Ejarque Sanahuja, Belén**
Parc de Salut Mar. Hospital del Mar. Barcelona.
- **Fabra Pañella, Gemma**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.
- **Fábregas Xauradó, Rafael**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.
- **Fernández-Cid Villasenín, Carmen**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.
- **Fierro Barrabés, Gemma**
Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.
- **Fuster Diana, Carlos A.**
Consortio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia.
- **Fuster Diana, Enrique**
Consortio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia.
- **Giménez Climent, M^a Julia**
Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia.
- **González Casado, Begoña**
Clínica Guimón. Bilbao.
- **Iglesias García, Pablo**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.
- **Iglesias Martínez, Edelmíro**
Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.
- **Isern Verdum, Josep**
Hospital de Sant Pau. Barcelona.
- **Izquierdo Sanz, Màxim**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.
- **Lluch Hernández, Ana**
Hospital Clínico Universitario. Valencia.
- **Lorenzo Campos, Miguel**
Hospital Torrecárdenas. Almería.
- **Machengs Bruquetas, Ignacio**
Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona.
- **Madroñal Lleyda, Caterina**
Institut d' Oncología Corachan, IDOC. Barcelona.
- **Mallafré Mercadé, Mónica**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.
- **Maristany Daunert, María Teresa**
Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona.
- **Martínez Lorenzo, Mercedes**
Institut d' Oncología Corachan, IDOC. Barcelona.
- **Masià Ayala, Jaume**
Hospital de Sant Pau. Barcelona.
- **Merck Navarro, Belén**
Instituto Valenciano de Oncología. Valencia.
- **Modolell Roig, Alfonso**
Institut d' Oncología Corachan, IDOC. Barcelona.

- **Muñoz García, Julia**
Hospital Infanta Cristina, Badajoz.
- **Palacios Calvo, José**
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.
- **Piñero Madrona, Antonio**
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.
- **Pons Sanz, Vanesa**
Hospital Clínico Universitario. Valencia.
- **Prats de Puig, Miguel**
Clínica Planas. Barcelona.
- **Prats Esteve, Miquel**
Universidad de Barcelona. Barcelona.
- **Rodríguez Bruzos, Eva**
Institut d' Oncología Corachan, IDOC. Barcelona.
- **Sabadell Mercadal, M^a Dolors**
Parc de Salut Mar. Hospital del Mar. Barcelona.
- **Sanz i Buxó, Judit**
Institut d'Oncología Corachan, IDOC. Barcelona.
- **Sentís Crivillé, Melchor**
Corporació Sanitaria Parc Taulí. Sabadell.
- **Serrano García, María**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.
- **Suárez Hernández, María Jesús**
Hospital Galdakao-Usansolo. Bizkaia.
- **Tello Jaria, José María**
Institut d'Oncología Corachan, IDOC. Barcelona.
- **Tresserra Casas, Francesc**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.
- **Tocino Díaz, Ana**
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.
- **Torres Tabanera, Mercedes**
Grupo Hospital de Madrid. Madrid.
- **Valero Jiménez, Pedro**
Hospital Infanta Luisa. Sevilla.
- **Vázquez Albadalejo, Carlos**
Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia.
- **Vázquez Macías, Silvia**
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.
- **Vega Bolívar, Alfonso**
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.
- **Vicente García, Francisco**
Hospital de Navarra. Navarra.
- **Villadiego López, Kenny**
Hospital Universitari Sagrat Cor. Barcelona.
- **Yglesias Cornet, Josep María**
Institut d'Oncología Corachan, IDOC. Barcelona.

Preface.

The Executive Board of the Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) requested us to compile an up-to-date clinical guide, with the latest advances in breast pathology, to replace the previous one. We are grateful to the Society's President, Dr. Carlos Vázquez Albaladejo, for entrusting us with such an important commission.

As work progressed on this publication it became increasingly apparent that it was becoming more a manual than a guide, for this reason it has been titled "A Senology Clinical Practice Manual". Compiling the Manual has been a laborious process which has signified a considerable amount of time and effort on the part of the coordinators. Nevertheless, we have enjoyed our work which has involved our working as a team and has strengthened the bonds of friendship that link us.

Moreover, the enthusiasm and speed of the authors in composing their chapters has meant that we have been able to put the Manual together in record time. All those who participated in the Manual were aware they were collaborating with the SESPM which was the fundamental cause of their motivation. Many other members of the Society, experts in breast pathology, could also have participated although unfortunately, for questions of space, it was not possible to include them. As a result, we ask for both their indulgence and constructive criticism.

It has given us great satisfaction that, for the first time, the Manual has been simultaneously edited in Spanish and English. We would like to thank Stephanie Lonsdale Anning for her contribution to the English translation.

We are very grateful to Ana Turanzo Jiménez and Marta Machengs Esteve for their logistic support in preparing the Manual for the 29th National Congress of Spanish Society of Senology and Breast Pathology and the 16th World Congress of the Senologic International Society.

We sincerely hope that the Manual will serve as a day to day work of reference for all those involved in breast pathology.

Dr. Alfonso Modolell Roig

Dra. M^a Dolors Sabadell Mercadal

Dr. Màxim Izquierdo Sanz

Dr. Miguel Prats de Puig

Contents

▶ Chapter 1	118	▶ Chapter 16	177
Breast pathology units.		Clinical follow-up in breast cancer.	
▶ Chapter 2	122	▶ Chapter 17	179
Anamnesis. Clinical exploration.		Oncological nursing. Breast unit.	
Risk factors.		Day hospital. Oncological research.	
▶ Chapter 3	126	▶ Chapter 18	181
Diagnostic imaging.		Psychological treatment in breast cancer.	
▶ Chapter 4	131	▶ Chapter 19	185
Methods of needle diagnosis.		Prophylaxis and treatment of lymphedema.	
▶ Chapter 5	133	▶ Chapter 20	189
Cytological study of the breast and regional lymph nodes.		Genetic counselling for familial and hereditary breast cancer.	
▶ Chapter 6	135	▶ Chapter 21	192
Benign breast pathology.		Immediate and delayed breast reconstruction.	
Benign lesions and proliferations without atypia.		▶ Chapter 22	195
▶ Chapter 7	139	Male breast cancer.	
Pre-invasive lesions. Carcinoma “In Situ”.		▶ Chapter 23	196
▶ Chapter 8	141	Breast cancer and pregnancy.	
Anatomopathological classification.		▶ Chapter 24	200
▶ Chapter 9	144	Phyllodes tumour.	
Therapeutical implications of the new molecular classification of breast cancer.		▶ Chapter 25	202
▶ Chapter 10	146	Paget disease of the nipple.	
Tnm 2010 classification.		▶ Chapter 26	203
▶ Chapter 11	152	Treatment of locoregional recurrence.	
Prognostic and predictive factors.		▶ Chapter 27	206
▶ Chapter 12	158	Metastatic breast cancer treatment.	
Surgical treatment. Primary surgery.		▶ Chapter 28	208
Neoadjuvant surgery. Sentinel node.		Breast cancer and fertility.	
▶ Chapter 13	161	▶ Chapter 29	211
Radiotherapy.		Inflammatory carcinoma.	
▶ Chapter 14	166	▶ Chapter 30	214
Chemotherapy and biological treatment in early breast cancer.		Genetic profiles in breast cancer. Microarrays.	
▶ Chapter 15	170		
Adjuvant hormonal treatment in breast cancer.			



Introduction.

Over the years, one objective of the Executive Board of the Spanish Society of Senology and Breast Pathology (Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, SESPM), has been to publish a Clinical Guide aimed at professionals involved in breast healthcare. The latest version of this guide appeared in 2004 under the presidency of Professor Dominguez Cunchillos and, until quite recently, has been available on the SESPM web to members of the society and the general public.

Towards the end of 2009 it was decided to update the guide and incorporate all the new knowledge with respect to the areas of prevention, diagnosis and treatment of breast disease that had been acquired in the last five years.

A group of society members coordinated by Dr. Alfons Modolell, and a publishing committee composed of Dr. Maria Dolores Sabadell, Dr. Miquel Prats de Puig and Dr. Máximo Izquierdo, have created, in record time, this new guide which I am honored to introduce. In total, more than sixty specialists have contributed with their professional knowledge and skills to make this new edition possible.

Senology is a transversal, multimodal specialty which brings together all the professions involved in breast care. It implies the integration of multiple facets ranging from the classic areas of diagnosis and treatment to the more recent acquisitions of imaging, psycho oncology, rehabilitation and genetic counseling, without forgetting oncology nursing, which is becoming an increasingly relevant issue.

This publication has greater aspirations than to be just a guide, for this reason it is titled a Clinical Practice Manual for Breast Cancer Disease and is in keeping with other recent work from the SESPM such as the Selective Sentinel Node Biopsy Consensus (2007); the Breast Reconstruction Consensus (2008); and the Fertility and Breast Cancer Consensus (2009), and I would like to take the opportunity to highlight the generosity and commitment of those members of the SESPM who have been involved.

With these initiatives the objective of the SESPM is that all women in Spain will have the same opportunities, with the proper means, to be correctly attended whatever their geographic location within the country. At the moment, early diagnosis, appropriate treatment for each case, advanced technology, and personalized therapy are all contributing to raise the breast cancer survival rate to figures that are comparable with the most highly advanced countries in the developed world. The collaboration of specialists from distinct medical and scientific fields within the Breast Units and Committees in the health centers, and the assistance of some Medical Insurance Companies and Health Counsellors (Consejerías de Salud), have been fundamental in reaching these objectives.

As a result, I believe that while we must carry on further in our pursuit of improved results derived from daily care, we should congratulate ourselves on the SESPM latest publication, the 2010 updated version of the Senology Clinical Practice Manual.

Dr. Carlos Vázquez Albaladejo
Presidente Sociedad Española de Senología
Presidente Sociedad Internacional de Senología

► Chapter 1

Breast pathology units.

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

Introduction.

The term senology was coined by Professor Charles M. Gros in 1965 with the view to obtaining a global study of the normal and pathological breast in order to solve a number of issues, particularly breast cancer. The current Senology Units are a consequence of his outstanding work. From its foundation in 1980, the Spanish Society of Senology and Breast Pathology (Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, SESPM), has been involved in the issue of breast cancer and has been responsible for a number of different actions. In 1997, the SESPM carried out pioneer work in establishing minimum conditions for the accreditation of hospital Breast Units, work that is yet to be fully completed. At present, although these units are considered absolutely necessary, there is no official body to define, homologate, regulate or control them. Such a state of affairs justifies the updating of the norms which stipulate the accreditation of the units and which are presented in this manual.

As a guarantee of assistance quality, the SESPM plays a significant role in the definition, development and control of the units. It is necessary to bear in mind, however, that this it is not the only factor involved in breast healthcare.

The final objective of the SESPM is to obtain excellent results in the diagnosis and treatment of breast cancer, benign pathology and general preventive breast healthcare. All of which is achieved through studies, research, teaching and information applied to medical care. Whilst the Senology Units are the most advanced form to obtain such results, it is necessary to have a realistic perspective, and accept that at other levels of attention there exist difficulties to reach the objectives required. These are: information and basic education of the general public, primary care, and specialized care as steps prior to the highly specialized and fully equipped Breast Units.

- The most basic level corresponds to the information and education of the general public without which it would be impossible to obtain the collaboration needed to reach the objectives. In this sense, it is important that an efficient and structured plan be formulated by the SESPM.
- In general, women go first of all to their Primary Health Care Center to find a solution to minor problems, and to obtain advice and, if necessary, support in order to take part in early prevention campaigns. At this level, the doctor should be aware of the appropriate protocols and have some knowledge of risk prevention and general care, in order to encourage both the participation of the population in early prevention campaigns and health education for women. Moreover, the doctor should be aware of the latest therapeutic and diagnostic developments, and the fact that many patients after hospital discharge, or those terminally ill, will be attended by their General Practitioner. As a result, the General Practitioner should be provided with a broad standard of training and backup from the SESPM through courses, ongoing training and the endorsement of a homologated diploma.
- The contribution to breast pathology of different specialists who are not totally dedicated to senology is a possibility to take into account. A function of the SESPM is to offer training to these doctors so that their knowledge is up-to-date and they are able to give their patients adequate care. There should also be specific recognized training, to a certain degree tutored, to differentiate their basic specialty training which would be considered as insufficient if not accompanied by continuous updating.
- In theory, the Breast Units are the most sophisticated areas and where the excellent quality of assistance is most observed. A series of norms has been established to achieve this although it is not regulated in a homologated, accepted or controlled manual. As a result, we have based in this manual on the updating of the accreditation norms of the SESPM units. We would, moreover, like to take the opportunity to review the principal models to be found internationally.

The European Model-Eusoma (European Society of Mastology).

In 2000, EUSOMA published “The Requirements of a Specialist Breast Unit”¹. A revision appeared in the fourth edition of “The European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer” of the European Commission. The guidelines had a significant impact in various European countries and caused some differing of opinions between Senology specialists concerning the appropriate accreditation of Breast Units. In 2004, the Hamburg Statement², concurring with the Florence Statement³ concerning the improvement of Breast Cancer care, emphasized the importance of multi-disciplinary participation in the units. EUROPA DONNA, the European organization for the defense of the patient, which has its own group within the European Commission organigram, was also in agreement. EUROPA DONNA considers the specialized and accredited Breast Units as very important entities in order to ensure that all the women in the European Union receive the best care and treatment possible.

Consequently, in 2006 EUSOMA drew up and implemented an accreditation protocol⁴ for Breast Units with the following fundamental requisites:

1. From both a functional and organizational perspective, the Breast Unit should be an independent entity.
2. The casuistic aspect should be sufficient to ensure an adequate level of expertise of all the specialists involved. As a result, EUSOMA considers that a minimum of 150 new breast cancer cases should be attended annually.
3. Patient care should be carried out by personnel specialized in each of the disciplines.
4. It is of great importance that in all the areas concerned the work is performed with a multi-disciplinary team.
5. The Breast Unit should provide all the necessary care: prevention, genetic studies, diagnosis and treatment of primary tumors as well as advanced illness and palliation.
6. Patient support.

7. A data base recording attendance for the last five years should be maintained and periodically revised. A re-accreditation is carried out every five years.

The North-American Model.

The National Accreditation Program for Breast Centers (NAPBC)⁵ is made up of a consortium of national, professional organizations dedicated to improving quality and to monitoring results of the care of patients with breast diseases. Multiple professional associations are involved: American Board of Surgery (ABS), American Cancer Society (ACS), American College of Surgeons (ACOS), American Society of Breast Disease (ASBD), American Society of Breast Surgeons (ASBS), American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Society of Plastic Surgeons (ASPS), American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), College of American Pathologists (CAP), Association of Cancer Executives (ACE), Association of Oncology Social Work (AOSW), The Joint Commission (JC), Society of Surgical Oncology (SSO), Oncology Nursing Society (ONS), National Consortium of Breast Centers (NCBC).

The Breast Units that have been accredited by the NAPBC⁵ should offer the following services to their patients:

1. Multi-disciplinary teams which co-ordinate optimum care and available treatment options.
2. The development of quality protocols for prevention, early diagnosis, evaluation, pretreatment, hospitalization, optimum treatment, rehabilitation, follow-up, relapse control, back-up, and palliatives.
3. Complete information, health education and support for cancer patients.
4. Data base of quality indicators for all the diagnostic and treatment processes.
5. Monitoring and continuous improvement of patient care.
6. Information concerning clinical trials and new treatment options.
7. The NAPBC⁵ has established twenty seven quality standards which cover the areas mentioned in section 2.

The NAPBC recognizes the complete accreditation of the Breast Unit when it fulfills 90% of the quality standards (twenty four or more). In addition, any recommendations for improvement must be carried out within twelve months.

The Breast Units that do not fulfill 75% of the quality standards will not receive any kind of accreditation. They may be re-evaluated twelve months later, provided the recommendations for improvement in the observed deficiencies have been performed.

It is of interest that the NAPBC⁵, in contrast to the EUSOMA, does not consider that a fixed yearly number of new breast cancer cases to be a necessary requisite for accreditation.

The strict requirements for the EUSOMA protocol, with respect to a casuistic minimum of new breast cancer cases per year, is based on two concepts.

1. The level of expertise of the specialists integrated in the Breast Units is directly proportional to the number of patients they attend.
2. The best cost / efficiency ratio which can justify the granting of equipment, structure and personnel to the Breast Unit.

Nevertheless, from the point of view of specialists from both the European Union and the international arena, this last requirement appears to be excessively strict and discouraging for many centers that meet the majority of the quality standards.

Accreditation of Breast Units by the SESPM.

In 1997 the Spanish Society of Senology was a world pioneer in that it established minimum quality requirements for the accreditation of hospital Breast Units. With the experience gained, and taking into account the information from the literature, the Committee has established the following:

- According to the dictionary, to accredit is to give assurance that a person or entity has the appropriate faculties to carry out a given task. Accreditation, therefore, endorses the unit involved and is a guarantee by the Society of its quality.
- The Breast Unit Accreditation Committee of the SESPM considers that its objective is to ensure that attention for Spanish breast cancer patients,

senological preventive measures and breast health campaigns meet the highest quality standards and fulfill two objectives:

1. Universality: the quality processes in the diagnosis and treatment of breast cancer should be accessible to all Spanish women irrespective of the geographic location of their homes.

2. Uniformity: the stipulated indicators of quality should be the same for all the Breast Units in the country.

- The SESPM Accreditation Committee considers that there exists a direct relationship between the level of expertise of the various specialists in the Breast Units and the casuistic factor of yearly cases. Nevertheless, the objective of the Committee is to certify that the final product of the diagnosis and treatment processes of the units reaches maximum standards of quality and excellence, irrespective of the total number of annual patients.
- As a result, and with respect to evaluation, the Committee considers the following requirements to be the most important:
 1. Multi-disciplinary teams working together with frequent meetings.
 2. Accredited continuous training for all the specialists in the Breast Unit (courses, SESPM meetings, Masters in Senology / Mastology, etc..).
 3. Up-to-date protocols for the diagnosis, treatment and follow-up of breast cancer patients.
 4. An active role in the areas of benign breast pathology, the prevention and early diagnosis of cancer, and genetic studies.
 5. Back-up for the patient in the form of: health education, information, psycho-social support and breast health campaigns.
 6. The establishment of the Unit's own data base in which all the quality indicators will be recorded.

SESPM Accreditation Procedure.

► Accreditation committee structure.

This will be made up of three Society members

who have been designated by the Board. One of which will act as coordinator. Members of the Board are permitted to take part. At present, Dr. Eduardo Basilio Bonet, Dr. Edelmiro Iglesias Martínez and Dr. Miguel Prats Esteve have been appointed.

► Application for accreditation.

All procedures are carried out using the Accreditation Committee's link which may be found on the Society's website. Access is restricted to members. All the pertinent information, drafts and a questionnaire (which should be completed) are to be found on this link. Irrespective of the documents required, Table 1.1 shows the quality indicators which should be present. Whilst not all of them may be called upon at the onset of the accreditation process, it is suggested that the Units incorporate them into their data bases for reasons of re-accreditation.

Within one month the Committee will issue a report that will either confirm that the conditions have been met or will indicate the percentage which are lacking. In the latter case, the Unit will be given a time limit to present the necessary documentation. If, by the end of the process a number of conditions have been fulfilled, but not all, an "ongoing accreditation" will be granted which will be reviewed after one year. In the case that the accreditation has not been accepted the Unit may begin the process again once it has overcome its limitations, the Society being on hand to give any necessary assessment. If, from the initial application, the Committee considers that the Unit meets the required conditions a visit to the Unit will be programmed.

► Committee visit to the unit.

The visit will be carried out by at least two members. Following an established protocol they will be present at a clinical session. They will also revise clinical records, contrasting them with the documentation provided. At the same time they will explain the Unit's rights and obligations to the Society.

► Accreditation.

If the final report is favorable it will be submitted

the Board which will issue the corresponding diploma. The accreditation is valid for three years and is renewable by the re-accreditation process. See Fig. 1.1 (See pag. 122).

► Delays	
First visit	Before 14 days
Pathological anatomy diagnosis (PA)	From 10 to 12 days
Surgical biopsy	< 15 days
From PA to surgery (as first treatment)	From 15 to 30 days
Initiation of post-surgery CH	3 weeks
Initiation of RT (without CH)	4 weeks
► PA prognosis prior to treatment	85-90%
► Conservative treatment	60%
► Sentinel node	
Identification	90%
False negatives	< 5%
► Committee treatment decision	100%
► Minimum axillary emptying	10 lymph nodes
► Local relapse 5 years post- conservative treat.	< 5%
► Local relapse 5 years post-surgery CDIS	< 10%
► Local relapse 5 years post-mastectomy	< 5%
► Recurrence 5 years post-emptying axillary. N+	< 5%
► Recurrence 5 years post-emptying axillary. N-	< 3%
► Continuous out-patient education	> 10 hours/year

Table 1.1. Proposed quality indicators.

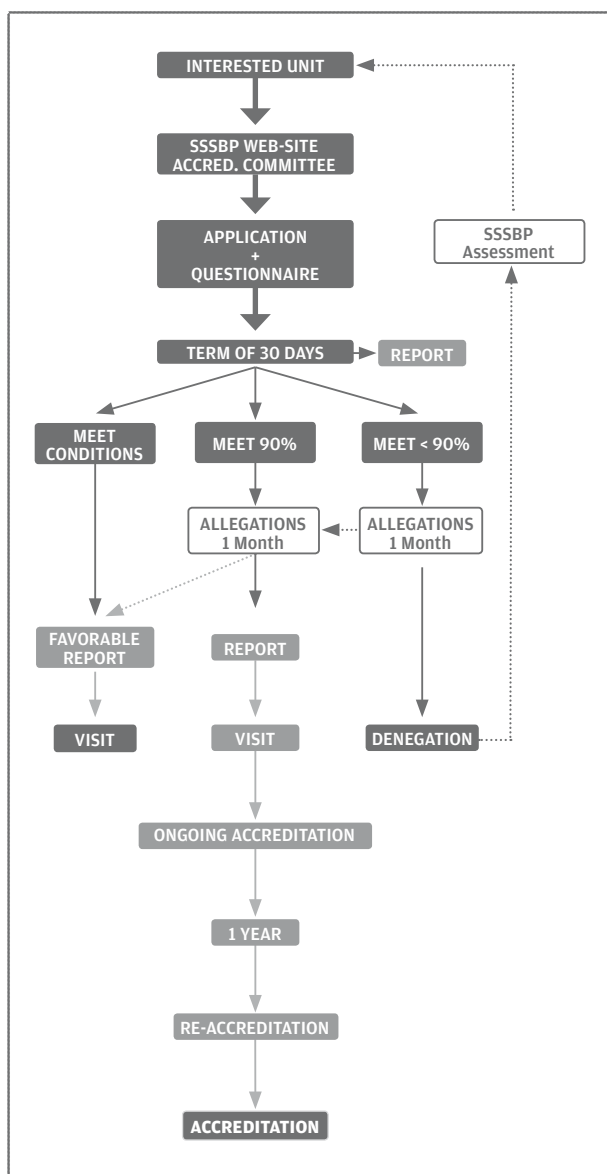


Figure 1.1.

References.

1. Blamey RW. Eusoma: The requirements of a specialist breast unit. *European Journal of Cancer* 2000;36:2288-93.
2. The Hamburg Statement: the partnership driving the European agenda on breast cancer. *European Journal of Cancer* 2004;40(12):1810-1.
3. Cataliotti L, Costa A, Daly PA et al. Florence Statement on Breast Cancer, 1998. Forging the way Ahead for More Research on and Better Care in Breast Cancer. *European Journal of Cancer* 1999;35(1):14-5.
4. Blamey R. W., Cataliotti L. EUSOMA accreditation of Breast Units. *European Journal of Cancer* 2006;42:1331-7.
5. <http://accredited.breastcenters.org>.

► Chapter 2

Anamnesis. Clinical exploration. Risk factors.

O. Córdoba i Cardona.

Anamnesis.

The structure and performance of an anamnesis for a breast pathology patient is common medical practice (family, medical, surgical and gynecological antecedents, motive for consultation, and current illness). Nevertheless, attention should be paid to the following aspects.

► Family Antecedents.

It is particularly important to take note of the closeness of the family relationship and the age when the neoplasias were diagnosed. On occasions it may be useful to draw up a family tree in order to detect, or rule out, family groupings.

► Surgical Antecedents.

If any breast biopsy has been carried out it should be well described, including the type (excisional surgery is not the same as core biopsy), patient's age and the result. On occasions, the original lamellas and paraffin block may be required in order to confirm a diagnosis or complete the study (for example by carrying out immuno-histochemistry). In the case of plasty augmentation, the patient's age when the implant was inserted, the surgical approach for the type of prosthesis employed, the prepectoral, retropectoral or subfascial localization, and the increase or corrections carried out with the patient's own fat should be noted. In the case of diminished plasties it is important to note whether or not a free flap nipple reconstruction was performed and the kind of technique used.

► Gynaecological Antecedents.

Data which modify the risk of breast cancer is of special interest. Particularly the age of menarche and menopause, age of first child, number of births, duration of breast-feeding, anovulant treatment, hormonal DIU or hormone replacement therapy (type and duration). In the case of pregnancy, the date of the last menstruation,

completed length of pregnancy and probable birth date should be recorded.

► Current illness.

The moment the symptoms and signs first appeared and their variations, or associated variations, with the menstrual cycle should be recorded. It is of great importance to discover whether auto-explorations have been carried out and how often, the last time an exploration was performed by a qualified person, and the last mammography done (what kind, when and the result).

Physical Examination.

Inspection: This should be first carried out with the patient sitting in front with the arms at the body's side (adduction), later with the arms raised laterally (abduction) and finally with hands on hips. Asymmetry, retraction, edema (orange peel skin) and erythema should be looked for.

Palpitation: With the patient still sitting, both breasts are examined with the fingers palpitating the breast, gently and then more firmly, towards the thoracic wall. Next the tail of Spencer and the axillary mass should be palpitated. The examination should be repeated with the patient lying supine and the arms in abduction. Finally, the nipples should be squeezed in order to detect secretions. For all tumors the characteristics shown in Table 2.1 should be outlined.

Risk Factors.

Multiple risk factors have been described. Nevertheless, the most important, those which may substantially vary the incidence of breast cancer, are the most difficult to modify.

► Congenital risk factors.

The genetic load is the risk factor most likely to increase the possibility of suffering breast cancer. In some cases the risk can be as high as 90% although the percentages vary greatly depending on the population studied. The known hereditary factors, explained in Chapter 20, only account for 50% of those breast cancers occurring in family groupings. (Table 2.2) (See pag. 125).

► Laterality	Left or right.
► Localization	Upper-outer quadrant (UOQ)
	Upper-inner quadrant (UIQ)
	Lower-inner quadrant (LIQ)
	Lower-outer quadrant (LOQ)
	Pure subareolar quadrant union (PSQU)
	External quadrant union (EQU)
	Upper quadrant union (UQU)
	Internal quadrant union (IQU)
	Lower quadrant union (LQU)
► Nipple distance	In millimetres
► Size	In millimetres (avoid horticultural comparisons)
► Consistency	Rock-hard
	Elastic
	Spongy
	Soft
	Increased density
► Shape	Spherical
	Oval
	Flattened
	Star-shaped
	Irregular
	Polylobulated
► Limits	Well-defined
	Poorly-defined
► Sensitivity	Painful
	Tender
	Painless
► Retractions	Skin (describe localization whenever it differs from the tumour)
	Nipple
► Skin infiltration	

Table 2.1. Breast mass characteristics.

► Breast irradiation.

Therapeutic doses (radiotherapy) carry a risk of breast cancer whilst diagnostic ones (mammography) do not. The most significant example of therapeutic irradiation is that of the thoracic wall (mantle type) which is used in the treatment of Hodgkin's Lymphoma. The increased risk is directly proportional to the dosage received.

The latent risk is for five years and may last up to twenty five¹.

► **Breast pathology.**

• **Breast cancer.**

Patients diagnosed with infiltrating ductal carcinoma (IDC) or ductal carcinoma **In Situ** (DCIS) and treated with surgery present a greater risk of developing a new cancer in the breast operated on (around 10%). Diagnosis of breast cancer and DCIS also carry an increased risk for the contra-lateral breast although this does not justify a mastectomy in the absence of other related factors².

• **Lobular carcinoma In Situ (LCIS).**

An increase of relative risk in the order of 5-8. The risk is greater when LCIS is diagnosed during the pre-menopause³, and is bilateral, and particularly for the breast where the lesion has been detected.

• **Atypical ductal hyperplasia (ADH).**

Carries a relative risk of 2-4. The risk is greater if it is diagnosed during the post-menopause and following ten years³.

• **Non-proliferative benign lesions.**

They only increase risk in a minor way in patients with family history⁴.

• **Breast density.**

Is an independent risk factor and decreases sensitivity of mammography⁵.

► **Hormonal risk factors**

• **Hormone replacement therapy (HRT).**

A large number of studies have related HRT with an increase of risk for breast cancer^{6,7}. Epidemiological studies have described an increase of risk of breast cancer in all hormonal treatments (tibolone, estrogens or estrogens associated with gestagens), the latter being associated with a higher risk⁸. The prospective studies that have been performed show an association between breast cancer and treatment with estrogens plus gestagens⁹ but not with estrogens alone¹⁰ or tibolone¹¹. This may be the result of the early termination of the studies due to an increased cardiovascular risk.

• **Oral contraception (OC).**

This moderately increases the risk of breast cancer in a population that, due to its age, is already at a low risk. It decreases some years after discontinuing the treatment^{12,13}. The difference in products and ways of administration do not appear to have an effect on the risk of breast cancer, although data are limited.

• **Menarche and menopause.**

Early onset of menstruation and late menopause slightly increase the risk of breast cancer 2.8% for every year the menopause is delayed, the risk being eliminated with time.

► **Reproductive history.**

Full term pregnancy is a protective factor for breast cancer¹⁴. It decreases risk, particularly when the pregnancy occurs in young women, and its effect is enhanced with the number of pregnancies. The protective effect does not appear to be as marked in pregnant women with the mutation BRCA which has led to varying results in different studies^{15,16,17}. Induced or spontaneous abortion has no effect on breast cancer risk in both the general population¹⁸ and BRCA mutation carriers¹⁹.

► **Breastfeeding.**

Most studies show that breastfeeding, in addition to the protective effect of pregnancy, has been shown to decrease the risk of breast cancer. Each year of lactation decreases the risk by 4.7% that is added the 7% decrease conferred by each pregnancy²⁰.

► **Obesity.**

Obesity increases the risk of post-menopause breast cancer because it elevates the action of the peripheral aromatase on the androgens, thus increasing circulating estrogens, especially estradiol not linked to proteins.

► **Physical activity.**

Breast cancer risk is decreased by physical activity, irrespective of body mass index (BMI)²¹, especially in postmenopausal women²². This decrease is significantly marked in patients with family history²³ and BRCA1 and BRCA2 mutation carriers²⁴.

► Diet and alcohol.

Diet may partially explain the differences in the incidence of breast cancer amongst different countries. It is possible that both the quantity and the quality of lipid type play a critical role in carcinogenesis²⁵. Alcohol slightly, and progressively, increases the risk. Relative risk (RR) is 1.32 with an intake of 35-44 g per day²⁶.

► Age.

Women aged over 50 have a higher risk of suffering breast cancer (RR 6.5) with respect to those under 50. The increase is progressive: greater age, greater risk. Nevertheless, the incidence peak of breast cancer is around 60 years as, from then on, other causes of death appear and decrease the total number of new breast cancer cases.

1.	Hereditary Syndrome of breast and ovarian cancer. Caused by the mutation of two genes, BRCA1 and BRCA2. The risk of breast cancer varies-it has been calculated that for patients aged less than 65 years it is around 65% for BRCA1 and 45% for BRCA2 carriers.
2.	Li-Fraumeni Syndrome. Due to alteration of the genes TP53 and CHEK2 there is a marked predisposition to sarcomas. Patients who survive show a high risk of breast cancer, approximately 90%.
3.	Cowden Syndrome. Affects the TP53 gene and there is a predisposition for breast cancer, thyroid cancer, and multiple hamartoma.
4.	Lynch Syndrome. An illness with a dominant autosomal inheritance that leads to a predisposition for cancer, particularly colon cancer, and also of the endometrium and, less frequently, the breast.
5.	Multi-allelic factors. Eight genes have been recently described which individually, and depending on the affectation of one or two alleles, imply an exponential risk increase for breast cancer.

Table 2.2. The main hereditary syndromes associated with breast cancer.

■ References.

1. Travis LB, Hill DA, Dores GM, et al. Breast Cancer Following Radiotherapy and Chemotherapy Among Young Women With Hodgkin Disease. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2003;290(4):465-475.
2. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20(8):1319-1329.
3. Collins LC, Baer HJ, Tamimi RM, et al. Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia: results from the Nurses' Health Study. *Cancer* 2007;109(2):180-187.
4. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353(3):229-237.
5. Olsen AH, Bihrmann K, Jensen MB, et al. Breast density and outcome of mammography screening: a cohort study. *Br J Cancer* 2009;100(7):1205-1208.
6. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000;283(4):485-491.
7. Chen WY, Manson J E, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006;166(9):1027-1032.
8. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362(9382):419-427.
9. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-333.
10. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(14):1701-1712.
11. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359(7):697-708.
12. Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(4 Suppl):S5-22.
13. Rosenberg L, Zhang Y, Coogan PF, et al. A Case-Control Study of Oral Contraceptive Use and Incident Breast Cancer. *American Journal of Epidemiology* 2009; 169(4):473-479.
14. Reeves GK, Pirie K, Green J, et al. Reproductive factors and specific histological types of breast cancer: prospective study and meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100(3):538-544.
15. Lee E, Ma H, McKean-Cowdin R, et al. Effect of reproductive factors and oral contraceptives on breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers: results from a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(11):3170-3178.
16. Milne RL, Osorio A, Ramon YC, et al. Parity and the risk of breast and ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2009.
17. Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer* 2005; 117(6):988-991.
18. Michels KB, Xue F, Colditz GA, et al. Induced and spontaneous abortion and incidence of breast cancer among young women: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2007; 167(8):814-820.
19. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(8):535-544.
20. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360(9328):187-195.
21. Schmidt ME, Chang-Claude J, Slinger T, et al. Physical Activity and Postmenopausal Breast Cancer. *Methods Inf Med* 2009; 48(5).

22. Schmidt ME, Steindorf K, Mutschelknauss E et al. Physical activity and postmenopausal breast cancer: effect modification by breast cancer subtypes and effective periods in life. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(12):3402-3410.
23. Peters TM, Schatzkin A, Gierach GL, et al. Physical activity and postmenopausal breast cancer risk in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(1):289-296.
24. Pijpe A, Manders P, Brohet RM, et al. Physical activity and the risk of breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2009.
25. Escrich E, Solanas M, Moral R, et al. Are the olive oil and other dietary lipids related to cancer? Experimental evidence. *Clin Transl Oncol* 2006; 8(12):868-883.
26. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer-collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58, 515 women with breast cancer and 95, 067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002; 87(11):1234-1245.

► Chapter 3

Diagnostic imaging.

M. Álvarez Benito, M^a T. Maristany Daunert, M. Sentís Crivillé, B. Ejarque Sanahuja.

Introduction.

In recent years there have been some significant advances regarding diagnostic imaging in breast disease. Without doubt the most important has been the incorporation within multidisciplinary teams of the figure of the radiologist specialized in breast imaging.

Mammography.

Mammography continues to be the most important image method employed in the study of breast disease and is, at present, the only technique accepted for breast cancer screening. It is also the first to be used in patients aged over 35 years in the case of clinical suspicion of breast cancer. The sensitivity of mammography to detect breast cancer is 74-95% (lower in patients with dense breast tissue), and its specificity, given the overlap between benign and malignant pathological findings, is 80-90%.

The standard mammography consists of two mammographic views for each breast, cranio-caudal (CC) and oblique (OBL). There are, however, other complementary mammographic views which may be carried out to improve visualization or for the interpretation of abnormalities detected in the standard views or by physical examination such as: localized, magnified, lateral, and strict compressions.

Full-field direct digital mammography has considerably improved image quality, above all in patients with dense breasts, and made it easier to detect subtle lesions such as microcalcifications. It also permits the application of other technologies such as computer-assisted diagnosis (CAD) or tomosynthesis.

The main indications for mammography are the following:

• Breast cancer screening.

In asymptomatic patients in order to diagnose breast cancer at an early stage. In Spain, as in most European countries, screening programs have been set up at population level so that the majority of the

women concerned have access to mammography, irrespective of their socio-economic status or place of residence. Breast cancer screening has given rise to a great deal of controversy and dispute in the literature, most of which concerns the age of initiation, possible side effects and its efficiency¹. In Europe, the recommended age to initiate screening programs is at 45-50 years. In a similar fashion to any other technique, mammography is not risk-free and there is always the possibility of false positives and negatives, overdiagnosis, etc. Nevertheless, when mammography and screening programs are performed in optimal conditions and quality standards are kept, the benefits considerably outweigh the possible risks. It has also been shown that these programs signify an increase in the detection of early stage tumors, a decrease in breast cancer mortality, and an improvement in the quality of life of the diagnosed patients as they allow less aggressive treatments².

Study of patients over 35 years with symptoms or over 30 years with family history. Mammography is the first imaging method to be employed in patients aged over 35 years who present breast symptoms. In many of these cases it is necessary to complement the study with breast ultrasound. On the other hand, whilst in younger patients with breast symptoms an ecography is the first technique used, it should be accompanied by a mammography if there are any suspicious signs in the ultrasound or physical examination, or when the ecography does not reveal any abnormality³.

Regarding mammography interpretation, the most widely used is that of the Breast Imaging Reporting And Data System (BI-RADS). This system was created by the American College of Radiology in order to unify both the interpretation and the terminology used in the mammography report, thus aiding communication between radiologists and clinicians. It includes recommendations concerning the organization and content of the report and the specific lexicon to describe breast density and breast findings.

According to BI-RADS breast lesions are classified into three principal groups: nodules and masses, microcalcifications, and asymmetrical densities / architectural distortions.

► MASSSES	LIMITS		CIRCUMSCRIBED	
			DARKENED	
			MICROLOBULATED	
			INDISTINCT	
	SHAPE		SPICULATED	
			ROUNDED	
			OVAL	
			LOBULAR	
		IRREGULAR		
► CALCIFICA-TIONS	SHAPE	TYPICALLY BENIGN	THICKENED	
			DYSTROPHIC	
			ROUNDED	
			WHITE-WASHED	
			SPOTTED	
		INTERMEDIATE	AMORPHOUS	
			HETEROGENEOUS THICKENING	
			FINE PLEOMORPHIC	
		HIGHLY SUSPICIOUS	FINE LINEAL	
	FINE BRANCHING			
	DISTRIBUTION		DIFFUSE	
			GROUPED	
			REGIONAL	
			LINEAL	
SEGMENTED				
► DISTORSION				
► SPECIAL CASES			FOCAL ASYMMETRY	
			ASYMMETRIC BREAST TISSUE	
► ASSOCIATED FINDINGS			CUTANEOUS RETRACTION	
			NIPPLE RETRACTION	
			CUTANEOUS THICKENING	
			TRABECULAR THICKENING	
			CUTANEOUS LESION	
			LYMPHADENOPATHY	
			ARCHITECTURAL DISTORSIONL	
			MICROCALCIFICATIONS	

Table 3.1. Bi-rads classification of breast findings.

These lesions may appear isolated or combined and, on occasions, may present associated findings such as skin retraction or thickening, nipple retraction, or lymphadenopathy (Table 3.1).

CATEGORIES	ASSESSMENT	CLINICAL MANAGEMENT RECOMMENDATIONS	LESION	% OF MALIGNITY
0	INCOMPLETE	Necessary to complete diagnosis	• Complementary tests needed to establish characteristics.	?
1	NEGATIVE	Continue routine screening	• No findings.	0
2	BENIGN FINDING	Continue routine screening	• Benign calcifications*. • Fatty nodules**. • Calcified nodules.	0
3	PROBABLY BENIGN FINDING	Short term follow-up at 6 months, for 1 to 2 years	• Non-palpable, asymmetric focal density with interposed fat. • Solid circumscribed nodule. Round, oval or slightly lobular. • Cluster of punctated.	<2
4	SUSPICIOUS ABNORMALITY A B C	Biopsy	• Nodules with round, oval or lobular form; ill-defined, microlobular or darkened contour. • Microcalcifications with amorphous, pleomorphic or heterogeneous morphology in any distribution.	30-70
5	HIGHLY SUSPICIOUS	Biopsy	• Spiculated nodule in any form. • Nodule with irregular morphology and any contour. • Lineal or branched microcalcifications with lineal distribution.	>95
6	KNOWN, BIOPSY-PROVEN MALIGNANCY	Therapeutic planning Treatment control	• Carcinoma histologically confirmed. More tests performed for locoregional staging. • Monitoring response to primary systemic treatment.	100

*Benign calcifications: ductal, liponecrosis or clear center, vascular, dermal, from sutures, dystrophic, rounded.

**Fatty nodules: galactoceles, oil cysts, lipomas, hamartomas.

Tabla 3.2. Bi-rads categories and recommendationd.

The most interesting aspect of this system is, without doubt, the inclusion of various categories to classify breast findings, each one associated with a determined malignancy probability and a specific handling recommendation (Table 3.2)⁴.

Breast Ultrasound.

Following mammography, ecography is the most commonly used technique in the study of breast pathology. Recent improvements in technical quality have signified its consolidation as a complementary method to mammography and it has acquired a significant role as a guide in interventional procedures and staging of the regional lymph nodes in breast cancer.

In order to carry out a breast ultrasound high frequency linear probes are employed, and all the quadrants, with longitudinal and transversal cuts, are examined with emphasis on the abnormal area that is either palpable or which has been detected by

other imaging methods such as mammography or magnetic resonance. Other technological advances, for instance sonoelastography, may improve characterization of the lesions.

The most important indications for breast ultrasound are:

• Complementing mammography.

To improve the detection and characterization of breast lesions. In patients with dense breasts the combined use of mammography and breast ultrasound considerably increases sensitivity in the detection of malign lesions. Until quite recently, the principal indication for an ultrasound in the case of a breast nodule was merely to differentiate between a simple cyst or solid nodule. Nowadays, however, advances in technical quality and interpretation permit an improved characterization of solid nodules and their respective management⁵.

- **Initial study in young patients.**

In patients younger than 35 years with palpable abnormalities, or younger than 30 years with family antecedents, a breast ultrasound is the first test to be performed. However, if the findings are suspicious, or the palpable abnormality is not confirmed, the study should be completed with a mammography.

- **As a guide for interventional procedures.**

Given its availability, convenience for patient and radiologist, lack of ionizing radiation, and the possibility to work in real time, the use of breast ultrasound has been extended to image-guided interventional procedures. As mentioned in another chapter of this guide, it is widely being employed in percutaneous breast biopsies, the pre-surgical placement of guide wires, the positioning of pre-neoadjuvant markers, and the injection of radiotracers, for the selective sentinel node biopsy techniques (ROLL, SNOLL, drainage, and surgical study)⁶.

- **Locoregional staging in breast cancer.**

Ecography has played a significant role in the evaluation of regional lymph nodes (axillary, supra- and infra-clavicular, and the internal mammary chain) due to the fact that it not only allows their identification, but also evaluates their characteristics. As a consequence, it is possible to predict the probability of them being affected. Metastatic lymph nodes tend to show cortical thickening which may be diffuse, nodular or multi-nodular, reaching a final stage where they lose the central fatty hilum. On the other hand, percutaneous cyto-histological studies of suspicious lymph nodes permit the confirmation of their pretreatment affectation.

The latest version of the BI-RADS has included a section to standardize and unify the breast ecography report in a similar manner to that proposed for mammography.

Magnetic Resonance Imaging.

The capacity of resonance to detect additional tumour foci that have not appeared in other conventional methods, such as mammography or breast

ultrasound, has made it the most sensitive method for breast cancer diagnosis. Whilst its sensitivity is practically 100% for infiltrating ductal carcinoma it may be somewhat lower for ductal carcinoma **In Situ** and infiltrating lobular carcinoma. Resonance specificity is not very high, varying between 37-97% in published series, due to the fact that there is an overlap between malignant and benign lesions. Nevertheless, it has been shown that when used in combination with other imaging methods, and by experienced radiologists, the specificity of resonance increases.

There are a number of study protocols most of which are characterized by the acquisition of volumetric images before and after the administration of an intravenous paramagnetic contrast (gadolinium). Different imaging processes are then performed such as the subtraction of images with and without contrast and contrast uptake curves. The main indications for resonance include the following:

- **Locoregional staging in breast cancer patients.**

Breast resonance has been shown to be superior to other methods in terms of evaluation of tumor size, multi-focality and multi-centricity, the existence of extense intraductal component, affectation of neighbouring structures such as the areola-nipple complex and thoracic wall, and affectation of the contralateral breast⁷.

- **Study in patients with a high breast cancer risk.**

Included within this group are patients with a genetic risk of suffering breast cancer, or those who received thoracic radiotherapy in their youth (Hodgkin's disease).

- **Search for hidden tumors.**

In patients with an axillary metastasis that is positive for breast cancer, and in those where conventional methods have not shown the primary tumour, breast resonance permits the identification of the focus or breast tumor in 75-86% of the cases, thus orientating the patient's treatment.

- **Systemic neoadjuvant treatment monitoring.**

Resonance has been shown to be the most exact method to monitor the response to systemic neoadjuvant treatment and to predict a complete pathological response.

- **Suspicion of breast prosthesis rupture.**
- **Breast cancer patients who have received conservative surgery.**

Resonance is superior to conventional methods in distinguishing post-surgical changes or the fibrosis of a possible tumour relapse.

- **Others:** Breast secretion etc.

With respect to the interpretation of the studies, the most recent version of the BI-RADS includes a section on breast resonance. It permits the evaluation of morphological aspects (form, outline, distribution, internal contrast) and functional or kinetic ones (contrast uptake rate, concentration of contrast in the lesion over time, contrast wash-out speed etc.) Malignant lesions tend to be characterized by an irregular shape, spiculated or ill-defined contour, and fast, intense contrast uptake with a swift wash-out. Given the fact that there is an overlap between benign and malignant findings, any new finding detected by resonance that may influence the patient's management should be confirmed histologically. At times, re-evaluation by conventional methods such as mammography or breast ultrasound (second-look) can help to identify these new foci and allow breast biopsy to be performed more easily. Additional foci that have been only visualized by resonance should have a biopsy performed with this technique⁸.

Performance Algorithms.

The best results of breast imaging are obtained when distinct methods, including percutaneous biopsy, are used either sequentially or in an integrated manner. There are a number of algorithms available which propose the combined use of imaging techniques depending on the patient's age, presence or not of clinical evidence, family or personal antecedents, and the findings observed in the methods performed. The aim of these algorithms is to either disregard the existence of a pathologic condition or histologically confirm a possible tumour. In the case of a histological confirmation of a breast tumour, certain diagnostic procedures should be performed, fundamentally breast resonance and regional lymph node evaluation by ultrasound, in order to obtain an exact loco-regional staging (Fig. 3.1-3.2)⁹.

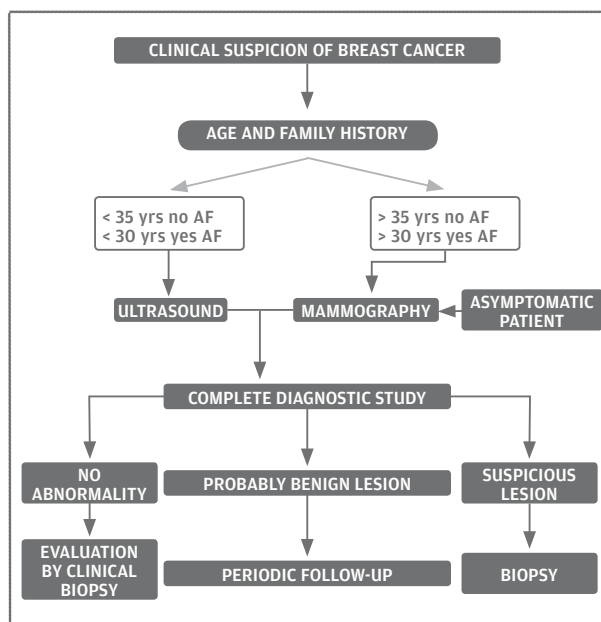


Figure 3.1.

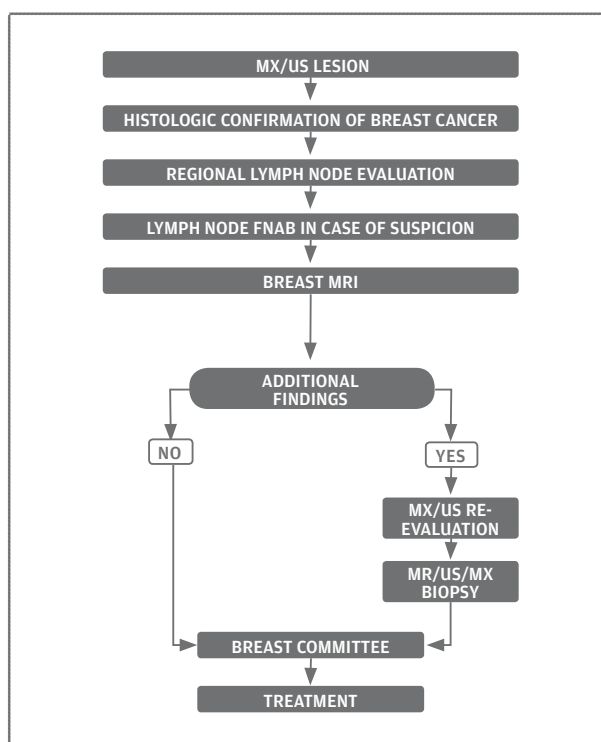


Figure 3.2.

■ References.

1. Smith RA, Duffy SW, MPhil RG, et al. The randomized trials of breast cancer screening: What have we learned?. *Radiol Clin N Am* 2004;42:793-806.
2. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Office for official publications of the European Communities 2006.
3. Silverstein MJ, Lagios M, Recht A, et al. Image-detected breast cancer: state of the art diagnosis and treatment". *J Am Coll Surg* 2005;201:586-97.
4. American College of Radiology: Illustrated Breast Imaging Reporting And Data System (BI-RADS). Reston, VA: American College of Radiology 2003.
5. Lee C. H. Problem solving imaging of the breast. *Radiol Clin N Am* 2004;42:919-34.
6. Comstock CR. US-guided Interventional Procedures. *Breast Imaging: RSNA Categorical Course in Diagnostic Radiology* 2005.
7. Fischer U, Zachariae O, Baum F, et al. The influence of preoperative MR of the breast on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2004;14 (10):1725-31.
8. Camps J, Sentis M, Ricart V, et al. Utilidad de la resonancia magnética en la evaluación local del cáncer de mama. Impacto en el cambio de actitud terapéutica en una serie prospectiva de 338 pacientes. *Revista de Senología y patología mamaria* 207;20:53-66.
9. Servicio Andaluz de Salud. Recomendaciones en el manejo diagnóstico de las lesiones mamarias. Sevilla: Tecnographic SL 2003.
10. Bibliografía- webs:
 - ACR Practice Guideline for the Performance of Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Breast (online)
 - [http://www.acrc.org/SecondaryMainMenuCategories/quality safety/guidelines/breast/mri breast.aspx](http://www.acrc.org/SecondaryMainMenuCategories/quality%20safety/guidelines/breast/mri%20breast.aspx), Amended 2006
 - ACR Practice Guideline for the Performance of Screening Mammography(online) [http://www.acrc.org/SecondaryMainMenuCategories/quality safety/guidelines/breast/screening mammography.aspx](http://www.acrc.org/SecondaryMainMenuCategories/quality%20safety/guidelines/breast/screening%20mammography.aspx), Amended 2006
 - ACR Practice Guideline for the Performance of a Breast Ultrasound Examination(online) [http://www.acrc.org/SecondaryMainMenuCategories/quality safety/guidelines/breast/us breast.aspx](http://www.acrc.org/SecondaryMainMenuCategories/quality%20safety/guidelines/breast/us%20breast.aspx), Revised 2007
 - ACS Breast Cancer Facts and Figures 2007-2009(online) <http://www.cancer.org/downloads/STT/BCFF-Final.pdf>
 - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer Screening and Diagnosis Guidelines V.1.2007(online) [http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast-screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast_screening.pdf)
 - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer Risk Reduction v.1.2007 [http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast risk.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast_risk.pdf)

► Chapter 4

Methods of needle diagnosis.

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

Needle Techniques.

► Fine needle aspiration (FNA).

A widely used technique for diagnosis which provides a sample of cells for cytological analysis^{1,2}.

Technique and Results: It is generally performed by aspiration with 21-23G needles and a syringe. After checking that the tip of the needle is inside the lesion, entering and withdrawing movements are made, maintaining the aspiration, in order to obtain a representative sample. Once the needle has been withdrawn the material obtained is handled according to the laboratory recommendations. In order to obtain optimum results it is extremely important to have an experienced cytopathologist. Sensitivity is not homogeneous (70%-90%) as false negative results are frequent. Histological confirmation should always be obtained in cases of atypia, suspicious or positive malignancy as there is a possibility of false positive results (1% - 2%).

Indications: It is indicated for the evaluation of palpable cysts, the differentiation between solid and cystic lesions, the cytological study of palpable findings and axillary lymph nodes.

► Core needle biopsy (CNB).

A widely used technique for the histological diagnosis of palpable and non-palpable breast lesions²⁻⁸.

Technique and Results: Automatic or semi-automatic instruments are used with Tru-Cut, or similar, needles, 14G or of greater caliber, with which three to five cylinders of tissue are extracted under local anesthesia. Reliability of diagnosis is extremely high (more than 95%) in lesions of low histological complexity (generally nodules). In most cases, it is possible to distinguish intraductal carcinoma (DCIS) from infiltrating ductal carcinoma (IDC) allowing easier surgical decision-making. It has its limitations with complex lesions (micro-calcifications, architectural distortion and

papillary lesions) mainly due to errors related with sample taking (false negatives) or histological infra-evaluation in atypical hyperplasia or CDI. In a similar manner to the FNA, complications are uncommon.

Indications: It may be employed in all palpable and non-palpable lesions of intermediate or high suspicion (BIRADS categories 4 and 5) and in selected cases of probably benign lesions (BIRADS category 3) as an alternative to follow-up. It has shown a high diagnostic performance in axillary and supraclavicular lymphadenopathy.

► **Vacuum-assisted biopsy (VAB).**

A technique recently developed as an alternative to CNB in lesions that are histologically complex^{2,9,10}.

Technique and Results: Its mechanism is based on the combination of cutting and aspiration in order to obtain continuous, adjacent samples of a greater quantity and quality than CNB. Depending on whether the withdrawal is internal (contained in the needle support) or external (in an independent module) two types of system are used with needle calibers ranging from 7 to 14G. A larger sample size significantly, but not completely, reduces the rate of infra-evaluation and false negatives in comparison with CNB. It also permits the complete extirpation of the radiological lesion and increases the exactness of diagnosis in complex lesions. The insertion of markers may be necessary in order to localize the lesion site in case later surgical extirpation is called for. Possible complications are similar to those of CNB although there is a higher probability of haematoma and bleeding which can be controlled with local compression.

Indications:

- **Diagnostic:** It is the preferred technique for complex lesions, in particular micro-calcifications, architectural distortion, and complex cystic lesions. In biopsies for micro-calcifications their presence should be confirmed by radiography of the samples.
- **Therapeutic:** Extirpation of benign / probably benign nodules up to 3 cm.

Guides For Needle Technique.

The use of the image technique which best identifies the lesion, whether palpable or not, is recommended.

► **Ultrasound.**

For lesions visible with ultrasound, due to reasons of real-time control, lower cost and greater comfort for the patient. It is generally used as a guide for FNA and CNB of nodules. VAB can be performed when it is indicated.

► **Stereotaxy.**

For lesions that are only visible in mammography (mainly VAB for micro-calcifications). For a faster process and greater image resolution, the use of digital equipment on an prone or vertical table is recommended.

► **Magnetic Resonance.**

Indicated for lesions that can not be localized with ecography or mammography. For this type of lesions the use of VAB, due to its more exact diagnosis, is indicated.

Preparation of the Patient, Material and Care After Needle Diagnosis.

► **Preparation of the patient.**

No specific preparation is required for any of the techniques. In spite of contradictory data, it is recommended that treatment be adjusted in patients under anticoagulant therapy prior to performing a CNB or VAB. A protocol of written, informed consent should be provided by each center.

► **Material.**

In addition to the specific needle equipment for each technique the following is required:

- **Sterile material:** as the procedures are carried out in sterile conditions (principally CNB and VAB) it is necessary to have available sterile gauzes and clothes (with and without fenestration), antiseptics, a sterile cover for the ecography (if appropriate) and gloves.
- **Local anesthetic:** (with and without vasoconstrictor): not required for FNA although used for all CNB and VAB cases. It is applied with a 5-10 cc syringe and a 21-23G needle, in VAB longer needles may be necessary. A small cut in the skin may have to be made with a scalpel blade number 11.

- **Post-intervention material:** for FNA only a sterile cover on the puncture site. For CNB and VAB, however, bags of ice and adhesive stitches are generally required.
- **Material to collect the samples:** slides for FNA and containers with saline and formalin for CNB and VAB. If radiography is to be carried out on the samples then adequate radiolucent material is needed to place the cylinders.
- **Post-intervention care.**

Once the needle has been withdrawn, the place of entry and insertion should be compressed with an intensity and duration relative to the technique performed, in order to avoid the appearance of haematoma. In CNB, and particularly VAB, a compression dressing and ice bag is placed under the patient's brassiere. The patient is informed of any possible complications that may occur and the corresponding recommendations, and also how the centre will communicate the results of the intervention. In case of pain, analgesics containing acetylsalicylic acid are not recommended. If adhesive stitches have been used the patient may remove them 72 hours later.

■ References.

1. Lopez JA, Saralegui I, G de Iturraspe C et al. Punción Aspirativa con Aguja Fina (PAAF) de lesiones no palpables: aspectos técnicos, indicaciones y valor diagnóstico (revisión de 1.000 casos). *Rev Senología y Patol Mama*. 1997;10(3):161-73.
2. Apesteguía Ciriza L, Iribar de Marcos M, López Ruíz JA et al. *Procedimientos Intervencionistas de la Mama*. 1ª ed. Madrid: SEDIM; 2009.
3. Liberman L. Percutaneous image-guided core breast biopsy. *Radiol Clin N Am* 2002;40:483-500.
4. Meyer JE, Smith DN, Lester SC et al. Large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions. *JAMA* 1999;281:1638-41.
5. Liberman L. Percutaneous Imaging-Guided Core Breast Biopsy: State of the Art at the Millennium. *AJR*. 2000;174 1191-9.
6. Vega Bolivar A, Alonso Bartolome P, Ortega Garcia et al. Ultrasound-Guided Core Needle Biopsy of Non-Palpable Breast Lesions: a Prospective Analysis in 204 Cases. *Acta Radiol*. 2005;46:690-5.
7. Youk JH, Kim EK, Kim MJ, et al. Sonographically guided 14-gauge core needle biopsy of breast masses: a review of 2,420 cases with long-term follow-up. *AJR* 2008;190:202-7.
8. Schueller G, Jaromi S, Ponhold L, et al. US-guided 14-gauge core-needle breast biopsy: Results of a validation study in 1352 cases. *Radiology* 2008;248(2):406-13.
9. Kettritz U, Rotter K, Schreier I et al. Stereotactic Vacuum-Assisted Breast Biopsy in 2874 Patients. A Multicenter Study. *Cancer* 2004;100:245-51.
10. Jackman RJ, Marzoni FA Jr, Rosenberg J. False-negative diagnoses at stereotactic vacuum-assisted needle breast biopsy: long-term follow-up of 1280 lesions and review of the literature. *AJR* 2009;192:341-51.

► Chapter 5

Cytological study of the breast and regional lymph nodes.

M. A. Domínguez Casares, G. Fabra Pañella, C. Fernández-Cid Villasenín, M. Serrano García, F. Tresserra Casas.

Cytology is a non-aggressive, key technique in the diagnosis of malign breast tumors. Cytological smears are obtained via needle-aspiration, generally orientated by image or secretions. Observation of the smears leads to the study of background substance, the cellular material making up the distinct breast structures, and other elements that may be present. Taken as a whole, these characteristics should provide a diagnosis of benignity, hyperplasia, suspicion or malignancy¹⁻¹⁰.

Diagnosis of Benignity.

Within the field of benign pathology the most common and cytologically evident processes are:

► Fibrocystic mastopathy.

The background substance is albuminous, clean and homogeneous. The following may be observed: foamy cells from cystic formations, free nuclei which correspond to myoepithelial and connective cells, ductal cells which tend to form large plaques and may correspond to hyperplasia focal points, and apocrine cells.

► Papilloma.

A benign tumor that tends to manifest itself through discharge flowing from a single pore of the nipple. There is a hemorrhagic or serous-sanguineous fluid background substance with ductal cells in a pseudopapillary arrangement and foamy hemosiderin-laden macrophages. The nuclei are normochromatic and, on occasions, with nucleoles. The nuclear membrane is evident and the cytoplasm is well conserved.

► Fibroadenoma.

A mixed benign tumor (ductal and connective tissue) in which a serous or serofibrinous background substance may be observed. There are ductal cells which appear grouped together in large, well ordered plaques. The cells have oval nuclei of varying chromatin.

The cytoplasm is scarce and irregular with dispersed borders. Bipolar naked hyperchromatic nuclei may also be seen.

Diagnosis of Epithelial Hyperplasia.

An increase in the cell number due to a rise in proliferative activity is known as hyperplasia. It is characterized in a cytological study by an increase in cellularity. The cells form highly cohesive, superimposed plaques, or dense groups, made up of a double population: epithelial and myoepithelial cells. There is moderate atypia, cells appear with increased nucleus size, irregular chromatin, and micronuclei (Fig. 5.1). Hyperplasia may be associated with other breast pathologies such as fibroadenoma. For a cytological diagnosis of hyperplasia it is necessary to take into account such clinical data as the patient's age, personal and family antecedents, and radiological results. An exeresis is recommended to complete the study.

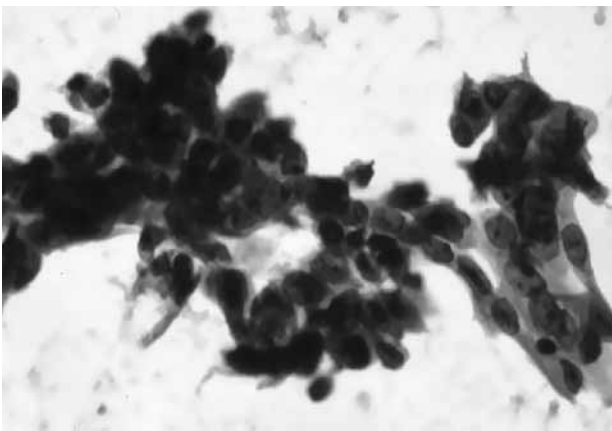


Figure 5.1. Dense plaque with superposition, discrete nucleocytoplasm alteration with the presence of micronuclei.

Diagnosis of Suspicion.

In cytology a suspected diagnosis occurs when there do not exist sufficient criteria to diagnose malignancy. Lack of material and cellular degeneration are the two principle motives to arrive at such a conclusion.

Irregular grouping and atypical cells, the presence of nucleoli, and the absence of naked bipolar nuclei can be found in the smears. In the case of a suspected malignancy diagnosis a biopsy, which will generally confirm it, is recommended.

Diagnosis of Malignancy.

In the majority of cases, a cytological diagnosis of malign lesions is one of compatibility, nevertheless, there are circumstances which, due to the morphology and cellular disposition, allow a certain tumor orientation in cases of clinical suspicion (co-related to image tests) and non-suspicion.

Ductal carcinoma is the most common diagnosis although the morphological characteristics observed in the smears may serve to distinguish between concrete histological types, particularly in cases such as Paget's carcinoma, papillary, medullary, and lobular carcinoma. In the smears certain malignancy criteria may be observed, these include a dirty background due to cellular necrosis and malign ductal cells which form dense, badly ordered groups or isolated cells. The latter have large, irregularly formed nuclei with pleomorphism and anisokaryosis.

The chromatin is dense and badly distributed which can strengthen the nuclear membrane. Prominent nucleolus, and occasionally atypical mitotic figures, may be seen. In most cases the cytoplasm is scarce and irregular.(Fig. 5.2)

Paget's carcinoma is generally diagnosed by a nipple imprint. A dirty, inflamed background is observed containing characteristic, large sized cells with considerable vacuolated cytoplasm which ejects the large, hyperchromatic nucleus.

Papillary carcinoma may present a discharge in which numerous groups of cells in a pseudopapillary arrangement, in addition to atypical, isolated cells with pleomorphic, increased size nuclei, are identified. The cytoplasm is vacuolated and ejects the nucleus towards the periphery. Together with these atypical cells appear hemosiderophages. A differential diagnosis between nipple adenoma and papilloma should be established where atypical cytology is practically inexistent.

Medullary carcinoma shows increased cellularity with a tendency to dehiscence. The cells are large with marked pleomorphism and prominent nucleolus. The cytoplasm tends to be abundant, well conserved, and may form syncytial groups. The presence of mature lymphocytes, plasma cells and tumor cells is characteristic.

Lobular carcinoma is characterized by cells with a tendency to dehiscence, a predomination of isolated cells (on occasions in Indian file with nuclear molding), in small sized groups, or in the shape of acini. The cytoplasm is clear, badly defined and may have inclusions within the vacuolas. The nuclei are hyperchromatic and irregular.

In addition to the above-mentioned there may also be diagnosed less frequent varieties of cancer such as: squamous cell carcinoma, metaplastic carcinoma, tubular carcinoma, sarcoma, lymphoma, and metastasis of primary tumors in other organs.

On occasions, cytological smears may permit immunocytochemical techniques for the detection of prognostic and predictive factors for breast cancer.

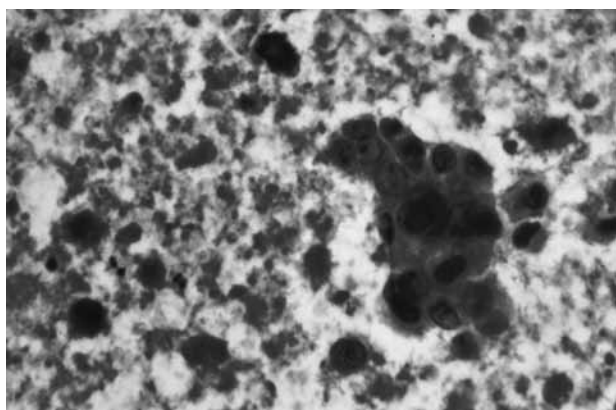


Figure 5.2. Extension with a dirty background and groups of cells with granular cytoplasm, large nuclei, irregular form and macronucleoles.

Cytological Study of the Lymph Node.

A cytological study using fine needle aspiration (FNA), generally with an ecographic guide for the suspect node, is the least invasive method with a low morbidity, high specificity and positive predictive value^{11,12}.

Lymph node cytology (LN) shows the presence of mature lymphocytes to a greater or lesser degree, according to the technique applied, plus other cell populations such as germinal center precursor cells. The observation of epithelial cells is compatible with lymph node metastasis. The quantity of these cells tends to be related to the size of the metastasis. In the case of doubt, and technique permitting, immunocyte histochemical methods may be applied to the smear or cellular block.

The cytological LN study is of particular importance with regard to the technique for selective sentinel node biopsy (SSNB). In those patients with a negative cytology that generally shows reactive processes, the primary tumor, if the characteristics permit, will be submitted to SSNB. If the results are positive a complete axillary lymphadenectomy (AL) should be performed.

The intra-operative analysis of the LN should be carried out with a cytology study using an imprinting or scraping technique. In the case of a positive result, an AL should also be carried out.

References.

1. Fernandez-Cid A, López Marin L, Citopatología ginecológica básica. Masson-Salvat: Barcelona, 1993.
2. Kini SR, Color atlas of differential diagnosis in exfoliative and aspiration cytopathology. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, 1999.
3. Bibbo M, Comprehensive cytopathology. WB Saunders: Philadelphia, 1997.
4. Masood S, Cytopathology of the breast. William W. Johnston ASCP vol 5: Chicago, 1996.
5. Zakour H, Wells C. Diagnostic cytopathology of the breast. Churchill Livingstone: London, 1999.
6. Kocjan G, Bourgain C, Fassina A, et al. The role of breast FNAC in diagnosis and clinical management: a survey of current practice. Cytopathology 2008;19:271-8.
7. Abati A, Simsir A. Breast fine needle aspiration biopsy: prevailing recommendations and contemporary practices. Clin Lab Med 2005;25:631-54.
8. Stanley MW, Sidawy MK, Sanchez MA et al. Current issues in breast cytopathology. Am J Clin Pathol 2000; 113 (Suppl 1): S49-75.
9. Sanchez MA, Stahl RE. Fine-needle aspiration of the breast. Pathology 1996; 4: 253-86.
10. Zakowski MF. Fine-needle aspiration cytology of tumors: diagnostic accuracy and potential pitfalls. Cancer Invest 1994;12:505-15.
11. Alkuwari E, Auger M. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients. A study of 115 cases with cytologic-histologic correlation. Cancer (Cancer Cytopathol) 2008;114:89-93.
12. Koelliker SL, Chung MA, Mainiero MB, et al. Axillary Lymph Nodes: US-guided fine-needle aspiration for initial staging of breast cancer. Correlation with primary size tumor. Radiology 2008;246:81-9.

► Chapter 6

Benign breast pathology. Benign lesions and proliferations without atypia.

R. Fábregas Xaudaró, C. Ara Pérez.

Introduction.

Benign breast pathology is made up of a wide group of diseases with their own clinical characteristics, diagnosis and treatment. It may be divided into six large groups¹:

- Developmental abnormalities.
- Functional disorders.
- Inflammatory disease.
- Pseudotumoral disease.
- Proliferative lesions.
- Benign tumors.

Diagnosis of all of the above requires the following:

1. Anamnesis
2. Examination: Inspection and clinical examination of breast and nodal areas.
3. Imaging: Mammography, breast ultrasound, galactography, ductoscopy, magnetic resonance imaging.
4. Cytological and / or pathological study.

Developmental Abnormalities.

These are the result of an alteration in the mechanisms which regulate the development of the mammary gland during organogenesis and puberty. The incidence is of 25% including milder forms.

- Changes in size and number: Supernumerary breasts and nipples, agenesis, hypertrophy, hypotrophy, atrophy, macrothelia, microthelia etc.
- Changes in shape, position, weight, density and pigmentation.

Diagnosis: Breast inspection and examination should lead to a diagnosis, on occasions image tests may be needed to rule out any underlying pathology.

Treatment: Consider Plastic Surgery.

Functional Disorders.

► **Cyclical Mastalgia (Premenstrual sore breast syndrome).**

Breast swelling that appears three to five days prior to menstruation, with an increase in breast volume and sensation of pain that disappears with the onset of menstruation. The physiopathological basis is believed to be a hormonal imbalance between estrogens and progesterone. Diagnosis is based on patient's reported symptoms. Whilst examination and imaging tests do not confer relevant data they do help to rule out any other kind of lesion.

An explanation of the processes involved to the patient is generally sufficient and, in most cases treatment is not required. Dietary advice includes the elimination of methylxanthines (coffee, cocoa, tea, cola, mate, etc.), the increase in intake of vitamins A, B and E and the decrease of fats. Evening primrose oil may alleviate symptoms.

Some cases may need hormonal treatment such as locally applied progesterone (10% in a cream) or the oral administration of progestin in the second phase of the cycle.

► **Breast pain (Non-cyclical Mastalgia).**

One of the most reported symptoms in breast clinics is breast pain.

Pain originating in the breast may be due to: Benign tumors, inflammatory processes, cysts, and cancer.

Pain irradiated to the breast includes: Intercostal neuralgia, muscular, tendinous or joint processes, and postural issues.

Psychogenic pain is derived from the fear of the possibility of having a serious illness.

Diagnosis is based on imaging (mammography and/or ecography) to diagnose or rule out breast pathology. A specialist should be consulted in relation to specific causes of pain.

Treatment consists of:

- Pain secondary to breast processes: Specific treatment.
- Extramammary pain: Orthopedic treatment or physiotherapy.
- Psychogenic pain: Psychotherapy.

Inflammatory Processes.

• Galactophoritis.

Galactophoritis is the inflammation of the galactophoric ducts, it may be acute or chronic, in the latter it may form fistulae.

Clinical diagnosis: Reddened, edematous and painful nipple and areola. If there is an abscess a subareolar, indurated mass is felt.

Imaging: Significant alterations or pathological findings are not generally observed. Ductal dilations may be seen (ecography). When there is an abscess there may be a greater focal density (radiology) or irregular, anecogenic, subareolar image (ecography)².

Treatment: Antibiotics and anti-inflammatory medication. If the abscess persists despite treatment then surgical drainage may be carried out.

Recurrent, chronic, suppurative galactophoritis: this fistulizing condition should be surgically treated with profound debridement and the complete extirpation of the affected duct, abscess, and fistulized area.

• Mastitis.

• Acute Mastitis.

Non-puerperal acute mastitis is extremely rare. Acute mastitis related to breast-feeding is more frequent. The most common germs are the staphylococci and streptococci.

Diagnosis: 39-40°C fever with chills, pain, erythema, and lymphangitis.

Mammography (to be avoided initially): An increase in the parenchymal density, dermal thickening and affected anterior fat lamina.

Ecography (first choice): An area showing an increase in echogenicity in diffuse mastitis.

Treatment: Anti-thermal and anti-inflammatory medication, locally-applied heat, antibiotic treatment for 7 to 10 days.

• Chronic mastitis.

Chronic mastitis tends to be residual to acute mastitis due to an unopened or badly drained abscess, or insufficient antibiotic treatment.

It could also be a manifestation of a systemic illness, an immune reaction or an idiopathic process. It manifests itself clinically by a hardened painful area with tight, somewhat reddened, warm skin. A differential diagnosis should be performed including carcinomatous mastitis.

Treatment consists of obtaining an antibiogram and administering the appropriate antibiotic. If necessary, a complete debridement of the woody, multiple-abscessed area should be performed.

• Abscesses.

These are collections of pus, which appear within a mastitis or galactophoritis due to inadequate or delayed treatment, or because of the formation of an abscess taking place within the natural evolution of the process.

Diagnosis is by breast ultrasound. An ecography may also be therapeutic by permitting the complete drainage of the abscess and the acquisition of a sample to be cultivated. Abscesses that can not be drained with ultrasonic guidance should undergo surgical debridement. Posterior antibiotic treatment, according to the antibiogram, is administered in all cases.

Pseudotumoral Processes.

• Ductectasia

Duct ectasia is an excessive dilation of the galactophorous ducts. It is often characterized by a green-yellow discharge from the nipple.

Diagnosis is carried out by cytology of the discharge, ecography, galactography and / or ductoscopy. Treatment is not required unless the discharge is spontaneous and copious (surgery) or in the case of complications such as galactophoritis and abscesses.

• Mammary fat necrosis.

This consists of a necrosis of the breast fat related to a previous trauma or surgical intervention. It appears clinically as hard, dense, well-defined nodule that may at times be painful. There may also be skin retraction. A differential diagnosis should be performed including breast cancer.

Diagnosis: Traumatic antecedent of the patient, imaging (breast ultrasound and mammography with characteristic findings). A biopsy may be necessary in some cases for diagnosis and when the pain does not cease with therapeutical measures.

Proliferative Lesions.

Within this group fibrosis, adenosis, cysts, and mammary dysplasias can be found.

► Cysts.

Smooth, well-defined, mobile nodules that, in the case of rapid growth, may be painful.

Diagnosis: ecography showing a well-defined nodule without interior echoes.

Treatment: expectant management. In the case of pain puncture evacuation is sufficient. Internal proliferations should be surgically treated.

► Dysplasias.

Proliferations of the connective and epithelial tissue.

Diagnosis: Clinical (pseudonodular areas), mammography and ecography with needle biopsy.

Treatment is not required. Creams with 10% progesterone, or in some cases, oral progestins, may be used for painful dysplasias.

Benign Tumors.

Benign tumors manifest themselves as a palpable nodule, pain, nipple discharge or a change in the breast morphology. Their diagnosis is important in order to rule out malignancy³.

On occasions there may be no symptoms and they are discovered by a mammography or ecography performed for other reason.

Diagnosis: Clinical examination, mammography, ecography, needle biopsy and eventual biopsy, ductoscopy / galactography.

► Classification

See Table 6.1.

► Intraductal papilloma.

This is an intraductal exophytic proliferation. It usually provokes an single duct, bloody or serous secretion. Diagnosis is performed by cytology of the discharge and ductoscopy and / or galactography. Treatment should be surgical.

► Fibroadenoma.

The most common benign tumor. Correct diagnosis is performed by breast ultrasound and needle biopsy. Treatment consists of follow-up and, in the case of growth or pain, surgical excision.

► Fibroadenolipoma (Hamartoma).

Tumors formed by fibrous, glandular and lipid tissue. Diagnosis is performed by ecography and needle biopsy. Treatment consists of control and surgery is only required in the case of growth.

► Benign Phyllodes Tumor.

Fibroadenomatoid tumors with clefts in their interior. As they grow continuously it is necessary to extirpate them. They have a greater risk of local recurrence than the other benign tumors.

► Lipoma

Tumors formed by lipocytes. Except for cosmetic reasons surgical treatment is unnecessary.

► 1. Benign parenchymal breast tumors
Nipple adenoma
Papillary lesions:
• Single papillomas
• Multiple papillomas
Adenomas:
• Tubular
• Apocrine
• Pleomorphic
• Others
► 2. Mixed benign breast tumors
Fibroadenoma
Fibroadenolipoma (Hamartoma)
► 3. Stromal and skin benign breast tumors
Stromal:
Fibroma, Lipoma, Leiomyoma, Angiomas, Fibrous Histiocytoma
Neural:
Neurofibroma, Neurinoma, Traumatic Neuroma, Abrikossoff's Tumor
Epidermal:
Seborrheic Hyperkeratose, Papilloma, Molluscum, Melanotic Alterations, Sebaceous Cyst, Sebaceous Adenoma, Areolar Adenoma and Mixed Tumors

Table 6.1. Classification of benign breast tumors.

■ References.

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

► Chapter 7

Pre-invasive lesions. Carcinoma "In Situ".

M. Izquierdo Sanz.

In 1932 Broders¹ coined the term carcinoma In Situ, it was not, however, until 1990 that Tava-soli² differentiated between atypical hyperplasia and carcinoma In Situ considering that the latter should have an associated diameter greater than 2 mm. The Pathological Institute of the United States Armed Forces carried out a classification of ductal carcinoma In Situ (DCIS) dividing it into high and low grades with and without necrosis. In intraductal hyperplasia the presence of necrosis does not affect diagnosis.

The following anatomopathological characteristics permit the establishment of three degrees of DCIS:

- Grade I presents neither nuclear atypia nor intraluminal necrosis.
- Grade II presents either nuclear atypia or necrosis, but not both together.
- Grade III presents both histopathological alterations.

The pathologist's report should indicate the type of DCIS, its grade, extension of size and margin state (positive, negative, and margin distance). Due to its prognostic and therapeutic implications the study of the free margin is very important. When the free margin is only 1 mm there is a possibility of residual disease in 43% of the cases; when it is less than 1 mm there is a possibility in 76% of the cases³.

Evaluation of the margin is very important. Radiotherapy does not compensate for inadequate margins⁴, margins less than 1 mm are related to a high rate of recurrence even with radiotherapy. Radiotherapy with margins greater than 10 mm does not confer any benefits⁵. 50% of the recurring lesions are invasive^{6,7}.

In 1999 Silverstein established the Van Nuys⁸ Prognostic Index (VNPI) which was based on the size, margin, and histology of the lesion. In 2003 it was modified by adding age⁹.

	1	2	3
► Size (mm)	< 16	16 - 40	> 40
► Margin (mm)	>9	1-9	< 1
► Hystology	Non-high grade without necrosis	Non-high grade with necrosis	High grade
► Age	> 60	40-60	< 40

Table 7.1. Van Nuys Prognostic Index (VNPI) 2003.

When the 2003 index gives a rating of 4-5-6 a tumorectomy alone may be performed; when it is 7-8-9 radiotherapy should be added to tumorectomy; and when the rating is 10-11-12 a mastectomy should be performed. (Table 7.1)

With the 1999 index a rating of 3-4 indicates only a tumorectomy; for 5-6-7 radiotherapy should be added; and with 8-9 a mastectomy should be performed.

Ductal hyperplasia and DCIS classification have been modified as a result of the studies carried out by Dr. Tavasoli^{10,11} and endorsed by the 2005¹² St. Gallen Consensus. The concept of ductal intraepithelial neoplasia (DIN) has now been introduced.

DIN1a refers to intraductal hyperplasia; DIN1b refers to atypical, flattened, monomorphic intraductal hyperplasia; DIN1c refers to non-flattened and non-monomorphic intraductal hyperplasia and to carcinoma In Situ Grade I; DIN II refers to carcinoma In Situ Grade II; and DIN III refers to carcinoma In Situ Grade III.

This classification has led to a significant change in treatment as non-flattened, non-monomorphic intraductal hyperplasia is now treated as a carcinoma In Situ Grade I.

Patients who present an atypical intraductal hyperplasia and a carcinoma In Situ have a greater risk of developing a contralateral carcinoma¹³.

Estrogen receptors are present in DCIS between 55%-76%; in lobular carcinoma In Situ (LCIS) between 93.8%-100%; and in atypical ductal hyperplasias at 100%^{14,15}.

The term lobular neoplasia was suggested by Haagensen in 1978 and included atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma In Situ¹⁶. The term lobular intraepithelial neoplasia was added in 2003¹⁷ and was subdivided into lobular hyperplasia without atypia (LIN1), atypical lobular hyperplasia (LIN2), and LCIS (LIN3).

Patients with LCIS have a risk of developing breast cancer between 5.4 and 12 (1%/year). It is not a pre-malign lesion but one that indicates the risk of developing an invasive cancer as much in the ipsilateral breast as in the contralateral, the most frequent being ductal carcinoma. It is not necessary to obtain unaffected margins. It is not a contra-indication for conservative treatment¹⁸. These patients are candidates for chemoprevention treatment with Tamoxifen, Raloxifene or Aromatase Inhibitors¹⁹.

■ References.

- Broders A C. Carcinoma In Situ contrasting with benign infiltrating epithelium JAMA 1932;99:1670-4.
- Tavasoli F A, Norris HJ. A comparison of the results of long term follow up of atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. Cancer 1990;65:518-29.
- Silverstein M J, Gierson E D, Colburn W J et al. Can Intraductal Breast Carcinoma be excised completely by local excision? Clinical and pathologic predictors. Cancer 1994;73(12):2985-9.
- Chan K C, Knox W F, Sinha G et al. Extent of excision margin width required in breast conserving surgery for ductal carcinoma In Situ. Cancer 2001;91(1):9-16.
- Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma In Situ of the breast. N Engl J Med 1999;340(19):1455-61.
- Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A et al. Fifteen year results of breast conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma In Situ of the breast. J. Clin. Oncol. 1996;14:754-63.
- Silverstein M J, Barth A, Poller D N et al. Ten year result comparing to excision and radiation therapy for ductal carcinoma In Situ of the breast. Eur. J. Cancer 1995;31:1425-7.
- Silverstein MJ. The University of Southern California/ Van Nuys prognostic Index for ductal carcinoma In Situ of the breast. Am J Surg 2003;186 (4):337-43.
- Silverstein MJ. The University of Southern California/ Van Nuys prognostic Index for ductal carcinoma In Situ of the breast. Am J Surg 2003;186 (4):337-43.
- Tavasoli F A. Ductal Carcinoma In Situ: Introduction of the concept of Ductal Intraepithelial Neoplasia. Mod. Pathol 1998;11(2):140-54.
- Tavasoli F. A. Ductal Intraepithelial Neoplasia of the breast. Virchows Arch. 2001;438:221-7.
- Viale G. Histopathology of Primary Breast Cancer. The Breast 2005, vol14, suppl 1.
- Adepoju L J, Symmans W. F., Babiera G. V. et al. Impact of concurrent proliferative high risk lesions on the risk of ipsilateral breast carcinoma recurrence and contralateral breast carcinoma development in patients with ductal carcinoma In Situ treated with breast conserving therapy. Cancer. 2006;106:42-50.
- Claus EB, Chu P, Howe CL et al. Pathobiologic findings in DCIS of the breast: morphologic features, angiogenesis, HER2/neu and hormone receptors. Exp Mol Pathol. 2001;70:303-16.
- Bur ME, Zimarowski MJ, Schnitt SJ et al. Estrogen receptor immunohistochemistry in carcinoma In Situ of the breast. Cancer. 1992;69:1174-81.
- Haagensen CD, Lane N, Lattes R et al. Lobular neoplasia (so called lobular carcinoma In Situ) of the breast. Cancer 1978;42:737-69.
- Tavasoli F A, Devilee P. Pathology & Genetics. Tumours of the breast and female genital organs. 3rd ed. Lyon: IARC Press 2003.
- Rosen PP, Senie R, Schottenfeld D et al. Noninvasive breast carcinoma: frequency of unsuspected invasion and implication for treatment. Ann Surg 1979;189:377-82.
- Liebens F, Cardinael S, Schillings AP et al. Current management of lobular In Situ neoplasia. JBR-BTR 2008;91:166-7.

► Chapter 8

Anatomopathological classification.

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

Malign infiltrating breast tumors may be epithelial, mesenchymal or mixed; they can also be lymphoproliferative processes or the metastasis of tumors from other organs¹⁻⁶.

Epithelial Tumors.

► Infiltrating ductal carcinoma (IDC).

The most frequent histological type. It is characterized by a cellular proliferation that, to a greater or lesser degree, is made up of tubules surrounded by a single cell thread with varying degrees of atypia (Fig. 1). The tubules have a basal membrane and a layer of myoepithelial cells which are found between the epithelial cells and basal membrane in normal breast ducts. IDC is often linked with intraductal carcinoma. Its cells express E-cadherin which can be immunohistochemically determined in order to differentiate IDC from other histological types. IDC may be associated with other histological forms.

► Infiltrating Lobular Carcinoma (ILC).

The second most common histological type. On many occasions it is multi-centered and bilateral. It is characterized by a proliferation of small, round-nuclear cells forming an indian file which concentrically encircles the conserved mammary ducts (Figure 8.1).

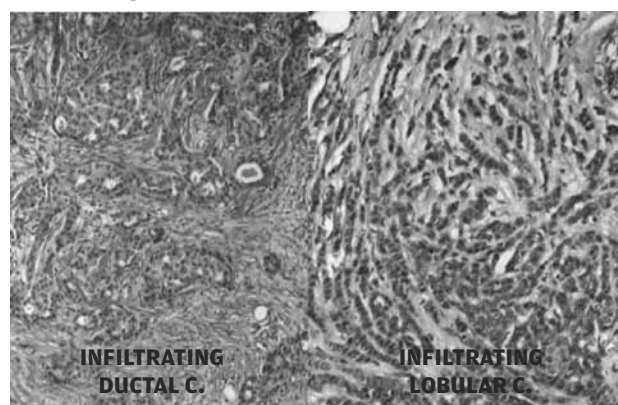


Figure 8.1. Histological aspect of infiltrating ductal and lobular carcinoma.

It is frequently associated with lobular carcinoma **In Situ**. According to the architectural pattern it is classified as solid or classic, alveolar or pleomorphic. Lobular carcinoma cells do not express E-cadherin.

► Tubular carcinoma.

A histological variation with an excellent prognostic due to the fact that more than 90% of the tumor forms tubules. Many of these have partial contour angulation which results in a tear-shaped morphology (Fig. 8.2). The stroma is desmoplastic and a number of the tubules presents collagen elastosis and calcifications. Immunohistochemical techniques, which show the myoepithelial cells absent in tubular carcinoma such as: smooth muscle actin, the proteins S-100 and p63, the smooth muscle myosin heavy chain (SMMHC), calopin, and cytokeratin 5, should be employed to perform differential diagnosis with sclerosing ductal lesion.

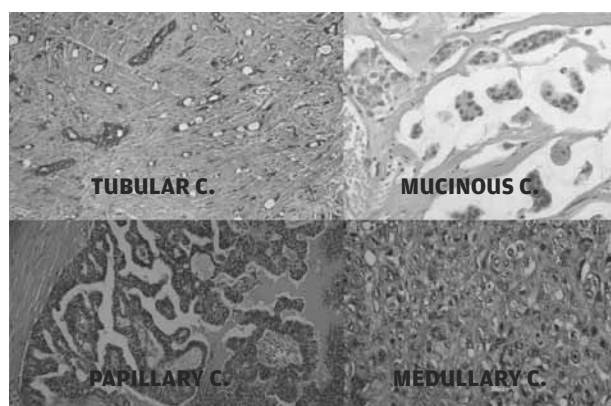


Figure 8.2. Histological aspect of tubular, mucinous, papillary and medullary carcinoma.

► Infiltrating cribriform carcinoma.

Tumors that form nests with empty, sieve-like spaces in their interior. Atypia is slight or moderate. A pattern of at least 90% of the tumoral area must be observed for diagnosis.

► Medular carcinoma.

A lesion circumscribed by solid growth cells with high cellular atypia (Fig. 8.2)⁷. Although prognosis is good its diagnosis requires the application of strict criteria due to the fact that high grade IDC (the prognosis of which is bad) may, on occasions, show the same characteristics.

The criteria are: a syncytial growth pattern in more than 75% of the tumor, the absence of glandular structures, moderate or severe diffused lymphoplasmacytic infiltrate, moderate or severe nuclear pleomorphism, and circumscribed margins. A high grade of IDC is suspected if intraductal carcinoma or necrosis is present. Such histomorphological findings coincide with the pattern described for a basal type carcinoma (triple negative)⁸.

► **Mucin-producing carcinoma.**

This category contains those tumors with cells that produce both intracellular and extracellular mucin. It includes mucinous carcinoma in which cell nests floating in lakes of mucin can be observed (Fig. 8.2). Some of these tumors may show neuroendocrine markers. Mucinous cystadenocarcinoma is formed of dilated, mucin-containing ducts lined by pseudo-stratified columnar epithelium and papillary formation. In columnar cell mucinous carcinoma the mucin is located in the cytoplasm of columnar cells which form glands. And, finally, in signet ring cell carcinoma the cells may be found isolated, in small nests or in trabeculae. They contain intracytoplasmic mucin which push the nucleus towards the periphery thus forming a characteristic morphology.

► **Neuroendocrine carcinoma.**

These are tumors in which more than 50% of the cells show neuroendocrine markers such as chromogranin, synaptophysin or neuron-specific enolase (NSE). Depending on the growth pattern they are classified as: **solid neuroendocrine carcinoma, large-cell neuroendocrine carcinoma, or small-cell neuroendocrine carcinoma** (oat cell). Due to the fact that the latter two types have a very similar morphology to those tumors found in the lung, diagnosis should rule out a metastasis.

► **Infiltrating papillary carcinoma.**

Well-circumscribed tumors in which an atypical papillary growth in the interior of a dilated duct is observed. Tubules with small nests of cells infiltrating their walls and surrounding stroma are also present (Fig. 8.2)⁹.

► **Infiltrating micropapillary carcinoma.**

A histological variation of the above that is char-

acterized by the presence of pseudopapillae surrounded by a clear area (10). They show a strong tendency to invade the lymphatic system and spread to the lymph nodes, if this occurs, the number of affected nodes is greater than in the case of conventional IDC. There is a high recurrence rate.

► **Apocrine carcinoma.**

Any histological type of breast carcinoma may present apocrine differentiation. When it appears in 90% of the cells the term apocrine carcinoma is employed despite the fact that the differentiation does not appear to be related to the prognosis of the tumor. Cells with apocrine differentiation show a finely granulated eosinophilic cytoplasm, react positively to the Periodic acid Schiff stain (PAS), and express the immunohistochemical marker GCDFP-15.

► **Metaplastic carcinoma.**

According to their components these are classified as:

- Squamous cell carcinoma: the tumor is composed of squamous cells without being in contact with the skin, the cells may be keratinized or not.
- Spindle cell carcinoma: whilst the cells have a morphology that is similar to fibroblasts they express cytokeratins which indicate their epithelial origin.
- Adenosquamous carcinoma, mixed epithelial and mesenchymal metaplastic carcinomas, and carcinosarcomas in which heterologous elements such as cartilage and bone may be found. They have a bad prognosis.

► **Lipid rich carcinoma.**

High grade tumors made up of cells with vacuolated cytoplasm due to their high lipid content. They may be detected in frozen material using Sudan III technique. For diagnosis these cells should occupy more than 90% of the tumor area.

► **Secretory carcinoma.**

All cells that produce a milky secretion, whether intra or extracellular, are included in this category. The microcystic pattern may be solid or tubular.

► **Adenoid cystic carcinoma.**

Morphology lesions that are similar to those produced by the salivary glands. It is characterized

by cell nests containing basophilic material, diagnosis may be confirmed through PAS. A trabecular or solid pattern may be observed. These tumors are low grade and rarely metastasize.

► **Clear-cell carcinoma.**

An extremely rare histological variation in which the cells adopt a morphology similar to those cells which form the sebaceous glands of the skin with microvesicular cytoplasm. The inexistence of any contact between the tumor and the dermis is indispensable for diagnosis.

► **Sebaceous gland carcinoma.**

A very rare histological type in which the cells adopt a morphology similar to the cells that make up the sebaceous glands with microvesicular cytoplasm. For diagnosis it is very important that the tumor has no contact with the dermis.

Mesenchymal Tumors¹¹.

► **Angiosarcoma.**

Composed of vascular structures which due to their cellular atypia, morphological pattern, and presence of necrosis, may be graded into three categories in order to establish their prognosis.

► **Liposarcoma.**

A tumor that originates in the breast adipose tissue and, in a similar fashion to soft tissue liposarcoma, may be classified into: well-differentiated, myxoid, pleomorphic, round-celled or dedifferentiated.

► **Rhabdomyosarcoma.**

The tumor presents skeletal muscle differentiation.

► **Osteosarcoma.**

The tumor presents bone differentiation. It should be distinguished from metaplastic carcinoma with bone differentiation in which an epithelial component is identified.

► **Leiomyosarcoma.**

The tumor presents smooth muscle differentiation.

Malignant Phyllodes Tumor.

A mixed lesion¹² with epithelial and stromal components. The epithelial component forms clefts with foliaceous morphology. The stromal one shows

variable density and may be habitually differentiated in fibrosarcoma, and also in heterologous forms such as osteosarcoma, chondrosarcoma, liposarcoma, and rhabdomyosarcoma. The epithelial component may become malignant when it is a carcinoma from a phyllodes tumor.

Lymphoproliferative Processes.

Malignant lymphoproliferative processes in the breast¹³ may originate in the intramammary lymph nodes or be a secondary result from a generalized process. The majority are B-cell lymphomas although any of the different lymphoproliferative processes which affect the lymph nodes may be found in the breast.

Metastasis.

As in any other organ, the breast may present tumor metastasis that has its origins in other sites¹⁴. The most frequent are the lymphoproliferative processes, melanoma, and lung, ovary, kidney and thyroid tumors.

References.

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

► Chapter 9

Therapeutical implications of the new molecular classification of breast cancer.

T. Checa Ruíz, J. Palacios Calvo.

The New Molecular Classification of Breast Carcinoma.

Gene expression studies, including those performed by the pioneers from the Stanford Group^{1,3}, have shown that the morphological heterogeneity of breast carcinomas is also reflected at a transcriptional level. The initial studies analyzed the expression of a group of genes in samples of normal breast tissue and in those from different breast tumors, in some cases repeated measurements were included^{1,3}. The researchers observed that the tumors could be grouped into two main branches depending on their positivity or negativity for estrogen receptors (ER).

The tumors that expressed ER also expressed their own dependent genes and others that were typical of normal luminal epithelial cells, such as progesterone receptors (PR), GATA, BCL-2, CK8, CK18, etc... For this reason, the ER+ group of tumors was also called luminal. At least two groups were identified and named A and B, respectively. At the same time, within the branch which contained the carcinomas that were ER- there appeared three subgroups: basal-like, HER2+, and normal-like.

The tumors included in the HER2+ group were characterized by the expression of high levels of the genes included in the amplification of HER2, located on the 17q21 chromosome, such as HER2, GRB7 and others. The tumors in the normal-like group over expressed genes from the myoepithelial and adipose cells of the normal breast whilst they under expressed genes characteristic of the luminal cells. Basal-like tumors were mainly negative for ER, PR and HER2 (triple negative) and, besides EGFR and c-KIT, expressed genes that were usually expressed by normal myoepithelial genes of the breast such as CK5/6, CK17, integrin beta-4, laminin and others.

Results in agreement with those of the Stanford Group have been published, amongst which the in-depth study by Hu et al is particularly significant⁴. The authors defined a group of 306 intrinsic genes which were capable of classifying both the breast cancers of their series and also the other previously published series in the five subgroups referred to.

In spite of the fact that there exists a good reproducibility amongst the various studies, the molecular subgroups have shown varying frequencies. For example, frequencies have been published as 34-66% for the luminal group A; 10-23% for the luminal B; 4-10% for HER2; 15-37% for the basal-like; and less than 10% for the normal group. Doubt exists as to whether the normal subgroup actually represents a group of tumors with a limited number of neoplastic cells in which the transcriptional profile comes from stromal cells.

It is also necessary to bear in mind that a heterogeneity exists between the distinct molecular subgroups. For example, a group called molecular apocrine has been identified within the ER- group⁵. It is characterized by the expression of androgen receptors (AR) and other related genes. Within the group approximately 50% of the cases are HER2+. In addition, within the ER- tumors, a subgroup, named claudin-low, has been recently suggested. It is related to the basal group and is characterized by the low expression of adhesion molecules, such as the claudins, and the over expression of the mesenchymal markers⁶.

One of the difficulties of the new molecular taxonomy is that it has been developed using a methodology that is, currently, difficult to employ in a routine manner. For this reason, efforts have been made to identify the subgroups through more accessible techniques, for example by correlating the molecular groups with morphological and histological characteristics^{7,8}. As a result, the differentiation between luminal tumors A and B, both of which express ER, could be established by analyzing the tumoral proliferation through the expression of Ki67⁹. ER+ tumors with a Ki67 expression greater than 15% would be considered luminal tumors type B. Thus, ER+ tumors which were HER2+ would be luminal B whilst the subgroup HER2 would be made up of HER2+ and ER- tumors.

Molecular Group	Expressed Genes	Molecular Alterations	Histological Characteristics	Immunohistochemical Markers	Prognosis	Treatment	Therapeutical Targets
► Luminal A	ESR1, GATA 3 CK8 CK18	Infrequent chromosomal alterations (1q+, 16q-)	IDC grade 1 & 2 Tubular Cribriform Classic Lobular	ER+ (high levels) Ki 67< 15% HER2	Favorable	Hormonotherapy	
► Luminal B	ESR1 Genes related to proliferation	High chromosomal instability	IDC grade 2 & 3 Micropapillary	ER+ (low levels) Ki 67 >15% HER2+	Unfavorable	Hormonotherapy Chemotherapy	PI3K/Src
► HER 2	HER2, GRB7, other genes HER2 amplicon	Frequent amplifications including HER2 amplicon	IDC grade 2 & 3.	ER- HER2+	Unfavorable	Chemotherapy	HER2
► Apocrino	AR, HER2	Amplificación HER2	CDI grado 2 y 3 Lobulillar pleomórfico	RE- AR+ HER2+	Unfavorable	Chemotherapy	Androgen receptor
► Basal	CK5, CK14, CK17, C-KIT EGFR, etc	p53 mutation BRCA1 inactivation High chromosomal instability	IDC grade 3 Medular Metaplastic Adenoid cystic	ER-, PR-, HER- CK5+, EGFR+, Other basal and mesenchymal markers (CK17, CK 14, p63, vimentine, CKIT, etc.)	Unfavorable	Chemotherapy	PARP1 EGFR RAS/Src
► Normal	Overexpression of mesenchymal genes				Unfavorable	Chemotherapy	

Table 9.1. Differential characteristics of molecular subtypes in breast cancer.

There is no unanimous immuno histochemical definition for the basal cell carcinomas. Although basal tumors tend to be triple negative (ER-, PR-, and HER2-) not all triple negative tumors express basal markers. Due to this, ER-, PR-, HER2, and CK5/6 and / or EGFR+ have been suggested as a definition of carcinomas with basal phenotype¹⁰ in spite of the fact that other authors have used differing definitions. Nevertheless, it should be borne in mind that tumors with basal phenotype make up a heterogeneous group with diverse morphology and prognosis as shown by the fact that tumors as diverse as carcinoma medular, metaplastic carcinoma¹¹ or adenoid cystic carcinoma express basal markers and are triple negative.

Some of the principal immuno histochemical and morphological characteristics of the distinct molecular subgroups are shown in Table 9.1.

Therapeutic Implications.

It is clear that the distinct characteristics of the breast cancer molecular groups should form the basis for the use of a more or less specific treatment for

each one. It appears reasonable to consider, as has been demonstrated by various studies, that the luminal tumors with a high expression of estrogen and progesterone receptors would benefit fundamentally from hormone treatment. On the other hand, the subtype luminal B could be a candidate for a mixed treatment of hormone therapy and chemotherapy.

With respect to the question of chemotherapy, a number of studies have demonstrated that basal carcinomas and HER2+ have a greater sensitivity to neoadjuvant chemotherapy than luminal tumors¹². Nevertheless, at long term, the basal phenotype carcinomas presented a worse prognosis than the others due to the high recurrence rate observed in the tumors that did not achieve a complete pathological response¹³.

In spite of the greater chemo sensitivity shown by basal carcinomas to standard chemotherapy, their prognosis is unfavorable. As a result, new chemotherapy regimes (including platinum compounds) are currently being tested, and treatments aimed directly at such targets as EGFR are being employed. Likewise, and in a preliminary manner, a good response

to PARP1 has been observed¹⁴ related to alterations in the repair of ADN mediated by BRCA1. Information concerning the specific pathways activated in the different molecular subgroups should form the basis for the development of new therapeutical strategies. For this reason, the activation of the pathways related to HER1 (EGFR) or PI3K/Src in the subtype luminal B, and the pathway RAS/Src, in addition to HER1, in basal tumors, has been suggested in order to provide opportunities for the application of new therapies¹⁵. The efficacy of the anti-HER2 treatments (Trastuzumab, Lapatinib etc.) in HER+ breast carcinomas has been clearly demonstrated.

■ References.

1. Perou CM, Sørli T, Eisen MB et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-52.
2. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:8418-23.
3. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;100:10393-8.
4. Hu Z, Fan C, Oh DS et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics*. 2006;7:96.
5. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V et al. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene*. 2005;24:4660-71.
6. Hennessy BT, Gonzalez-Angulo AM, Stemke-Hale K et al. Characterization of a naturally occurring breast cancer subset enriched in epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell characteristics. *Cancer Res*. 2009;69:4116-24.
7. Weigelt B, Horlings HM, Kreike B et al. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol*. 2008;216:141-50.
8. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:790-800.
9. Cheang MC, Chia SK, Voduc D et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:736-50.
10. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res*. 2008;14:1368-76.
11. Sarrió D, Rodríguez-Pinilla SM, Hardisson D et al. Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer relates to the basal-like phenotype. *Cancer Res*. 2008;68:989-97.
12. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2005 Aug 15;11:5678-85.
13. Carey LA, Dees EC, Sawyer L et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*. 2007;13:2329-34.
14. Fong PC, Boss DS, Yap TA et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*. 2009;361:123-34.
15. Bild AH, Parker JS, Gustafson AM et al. An integration of complementary strategies for gene-expression analysis to reveal novel therapeutic opportunities for breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2009;11:R5.

► Chapter 10

TNM 2010 classification.

M. Martínez Lorenzo, M^a D. Sabadell Mercadal,
T. Cortadellas Rosel.

Introduction.

The TNM classification of solid tumors is the system employed by the International Union Against Cancer (IUAC) and the American Joint Committee On Cancer (AJCC).

Nomenclature:

T: Size of primary tumour.

N: Absence or presence and extension of regional lymph nodes.

M: Absence or presence of distant metastasis.

TNM modifying prefixes:

c: Staging carried out through **clinical** examination.

p: Staging carried out through **histopathological** examination.

y: Staging carried out after **neoadjuvant** therapy.

r: Staging in local **relapse or recurrence**.

T m or (nº.) in the case of various lesions*.

* For example, a multi-centric tumour with 3 focal points may be described with the T corresponding to the largest focus and m as sub-index or the number of lesions in parenthesis.

Classification Norms.

- Histological confirmation of the malignancy is compulsory.
- In the pT classification only the infiltrating component is measured.
- The anatomical location may be recorded although it is not taken into consideration in the TNM classification.
- When more than one tumour focus is detected in the same breast, the largest T is classified.
- Synchronical, bilateral breast cancers are classified independently.

Changes in The 7th 2010 Edition (T).

- The TNM classification is based on a physical examination and imaging which includes mammography, ultrasound, and magnetic resonance.

- Specific recommendations:
 1. Microscopic measurement is the most precise method in order to determine the pT in a small invasive cancer that may completely fit in a paraffin block.
 2. Total measurement is the most precise manner to determine pT in extensive invasive cancers that require multiple paraffin blocks.
- Clinical measurement is recommended in order to determine cT in breast cancer that will be treated with neoadjuvant therapy. The ypT should be evaluated with the optimum combination of macro and microscopic findings.
- In order to measure those invasive tumours that cannot be detected by clinical or imaging methods, and which can not be evaluated macroscopically, the invasive portion of the core needle biopsy (CNB) sample, which has been previously marked to show its relative position, is carefully measured.
- The term ductal intraepithelial neoplasia (DIN) has been admitted although it is little known and still not widely accepted. It includes both ductal carcinoma **In Situ** (DCIS) and atypical ductal hyperplasia (ADH). Only those cases classified as DIN containing DCIS (+/- ADH) may be classified as Tis (DCIS).
- The term lobular intraepithelial neoplasia (LIN) has been admitted although it is not widely known or extensively accepted. It includes both lobular carcinoma **In Situ** (LCIS) and atypical lobular hyperplasia (ALH). Only those cases classified as LIN containing LCIS (+/- ALH) may be classified as Tis (LCIS).
- Paget's disease unassociated with any other underlying lesion (invasive or not) should be classified as Tis (Paget). Paget's disease associated with an underlying cancer should be classified according to the cancer e.g. Tis, T1 etc.
- Whilst the sizes of non-invasive carcinomas (DCIS and LCIS) do not affect the T they may have an influence on therapeutic decisions.
- In order that tumours be classified as multiple simultaneous ipsilateral carcinomas, they do not necessarily need to be situated in different

quadrants, providing that it can be shown without any doubt, using the clinical and pathological techniques available, that the tumours are macroscopically separated.

- The term inflammatory carcinoma is maintained as a clinical diagnosis only for those cases in which the typical cutaneous changes affect one third or more of the breast skin. Although the histological presence of invasive carcinoma in the dermal lymphatics affirms diagnosis of inflammatory carcinoma, it is not an indispensable requisite. Dermal lymphatic invasion, in the absence of other typical clinical signs of carcinomatous mastitis, is not sufficient to establish a diagnosis of inflammatory carcinoma.
- It is recommended that all invasive cancers be classified according to the Nottingham Prognostic Index (NPI) in combination with their histological grade (the Elston-Ellis modification of Scarff-Bloom-Richardson).

Changes in the 7th 2010 Edition (N).

Classification of isolated groups of tumour cells and isolated cells is stricter. Small groups, no larger than 0.2 mm, non-confluent or almost less than 200 cells in a simple histological sample of the lymph node, are classified as isolated tumour cells (ITC).

The use of (sn) has been well-classified and restricted. When six or more sentinel nodes are obtained the modifier (sn) should be omitted.

Breast tumours in stage I have been subdivided into Stage IA and IB. The latter only includes small tumours (T1) with micrometastases in the lymph nodes (Nmic).

Changes in the 7th Edition 2010 (M).

The category MO(i+) has been created. It is defined by the presence of disseminated tumour cells detected in bone marrow, or accidentally found in other tissues, that do not exceed 0.2 mm. Nevertheless, this category does not affect staging. Assuming that the cells are not detectable by clinical and / or radiological means, the patient with MO(i+) is staged according to the T and N.

► Anatomical Localization.

1. Nipple (C50.0).
2. Central portion (C50.1).
3. Upper-inner quadrant (C50.2).
4. Lower-inner quadrant (C50.3).
5. Upper-outer quadrant (C50.4).
6. Lower-outer quadrant (C50.5).
7. Axillary tail (C50.8).
8. Overlapping lesions (C50.8).
9. Breast without any other specifications (C50.9).

TNM Classification.

► Primary Tumor.

The pathological classification requires the examination of the primary carcinoma with no gross tumour at the margins of resection. A case can be classified pT if there is only microscopic tumour in a margin.

The pT categories correspond to the T categories.
Note: When classifying pT the tumour size is a measurement of the invasive component. If there is a large In Situ component (e.g., 4 cm) and a small invasive component (e.g., 0.5 cm), the tumour is coded pT1a.

TX► Primary tumour cannot be assessed.

TO► No evidence of primary tumour.

Tis► Carcinoma In Situ.

Tis (DCIS)► Ductal carcinoma In Situ.

Tis (LCIS)► Lobular carcinoma In Situ.

Tis (Paget's)► Paget disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma In Situ (DCIS and /or LCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget's disease should still be noted.

T1► Tumour 2cm or less in greatest dimension.

T1 mic► Microinvasion 0.1 cm in greatest dimension.

Note: Microinvasion is the extension of cancer cells beyond the basement membrane into the adjacent tissues with no focus more than 0.1 cm in greatest dimension. When there are multiple foci of microinvasion, the size of only the largest focus is used to classify the microinvasion. (Do not use the sum of all individual foci).

The presence of multiple foci of microinvasion should be noted, as it is with multiple larger invasive carcinomas.

T1a► More than 0.1 cm but not more than 0.5 cm in greatest dimension.

T1b► More than 0.5 cm but not more than 1 cm in greatest dimension.

T1c► More than 1 cm but not more than 2 cm in greatest dimension.

T2► Tumour more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension.

T3► Tumour more than 5 cm in greatest dimension.

T4► Tumour of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or skin nodules).

Note: Invasion of the dermis alone does not qualify as T4. Chest wall includes ribs, intercostal muscles, and serratus anterior muscle but not pectoral muscle.

T4a► Extension to the chest wall (does not include pectoralis muscle invasion only).

T4b► Ulceration, ipsilateral satellite skin nodules, or skin oedema (including peau d' orange).

T4c► Both T4a and T4b, above.

T4d► Inflammatory carcinoma.

Note: Inflammatory carcinoma of the breast is characterized by diffuse, brawny induration of the skin with an erysipeloid edge, usually with no underlying mass. If the skin biopsy is negative and there is no localized measurable primary cancer, the T category is pTx when pathologically staging a clinical inflammatory carcinoma (T4d). Dimpling of the skin, nipple retraction, or other skin changes, except those in T4b and T4d, may occur in T1, T2, or T3 without affecting the classification.

Regional Lymph Nodes (N).

Nx► Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed).

NO► No regional lymph node metastasis.

N1► Metastasis in movable ipsilateral level I, II axillary lymph node (s).

N2► Metastasis in ipsilateral level I, II axillary lymph node(s) that are clinically fixed or matted; or in clinically detected * ipsilateral internal mammary lymph node(s) in the **absence** of clinically evident axillary lymph node metastasis.

N2a► Metastasis in axillary lymph node(s) fixed to one another (matted) or to other structures.

N2b•Metastases only in clinically detected* internal mammary lymph node(s) and in the **absence** of clinically detected axillary lymph node metastasis.

N3•Metastasis in ipsilateral infraclavicular (level III axillary) lymph node(s) with or without level I, II axillary lymph nodes involvement;; or in clinically detected* ipsilateral internal mammary lymph node(s) with clinically evident level I, II axillary lymph node metastasis; or metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement.

N3a•Metastasis in infraclavicular lymph node(s).

N3b•Metastasis in internal mammary and axillary lymph node(s).

N3c•Metastasis in supraclavicular lymph node(s).

Note: Clinically detected is defined as detected by clinical examination or by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) and having characteristics highly suspicious for malignancy or a presumed pathological macrometastasis based on fine-needle aspiration biopsy with cytological examination. Confirmation of clinically detected metastatic disease by fine-needle aspiration without excision biopsy is designated with an (f) suffix, e.g., cN3a(f).

Excisional biopsy of a lymph node or biopsy of a sentinel node, in the absence of assignment of a pT, is classified as a clinical N, e.g., cN1. Pathological classification (pN) is used for excision or sentinel lymph node biopsy only in conjunction with a pathological T assignment.

Lymphatic Chain, Pathological Classification (pN).

The pathological classification requires the resection and examination of at least the low axillary lymph nodes (level I). Such a resection will ordinarily include 6 or more lymph nodes.

If the lymph nodes are negative, but the number ordinarily examined is not met, classify as pNO.

pNX•Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed, or not removed, or not removed for pathological study).

pNO•No regional lymph node metastasis.

Note: Isolated tumour cell clusters (ITC) are single tumour cells or small clusters of cells not more than 0.2 mm in greatest extent than can be detected by routine H & E stains or immunohistochemistry. An additional criterion has been proposed to include a cluster of fewer than 200 cells in a single histological cross-section. Nodes containing only ITCs are excluded from the total positive node count for purposes

of N classification and should be included in the total number of nodes evaluated.

pNO (i-)•No regional lymph node metastases histologically, negative IHC.

pNO (i+)•Malignant cells in regional lymph node(s) no greater than 0.2 mm (detected by H&E or IHC including ITC).

pNO (mol-)•No regional lymph node metastases histologically, negative molecular findings (RT-PCR).

pNO (mol+)•Positive molecular findings (RT-PCR), but no regional lymph node metastases detected by histology or IHC.

pN1•Micrometastasis; or metastasis in 1-3 axillary ipsilateral lymph nodes; and / or in internal mammary nodes with metastasis detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected.

pN1mi•Micrometastasis (larger than 0.2mm and / or more than 200 cells, but none larger than 2.0mm).

pN1a•Metastasis in 1-3 axillary lymph node(s), including at least 1 larger than 2 mm in greatest dimension.

pN1b•Internal mammary lymph nodes with microscopic or macroscopic metastasis detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected.

pN1c•Metastasis in 1-3 axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with micrometastasis or macrometastasis detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected.

pN2•Metastasis in 4-9 ipsilateral axillary lymph nodes; or in clinically detected ipsilateral internal mammary lymph node(s) in the **absence** of axillary lymph node metastasis.

pN2a•Metastasis in 4-9 axillary lymph nodes, including at least one that is larger than 2 mm.

pN2b•Metastasis in clinically detected internal mammary lymph node(s) in the **absence** of axillary lymph node metastasis.

pN3•Metastasis in 10 or more homolateral axillary lymph nodes, or in homolateral infraclavicular lymph nodes (level III) or in homolateral internal mammary lymph nodes previously suspicious and presence of one or more positive axillary lymph nodes (level I, II) or metastases in more than three axillary lymph nodes, internal mammary chain lymph nodes with micrometastases or macrometastases detected in sentinel node biopsy but previously unsuspected or in homolateral supraclavicular lymph nodes.

pN3a•Metastasis in ten or more axillary lymph nodes (at least one larger than 2 mm); or metastasis in infraclavicular lymph nodes.

pN3b•Metastasis in clinically detected internal ipsilateral mammary lymph node(s); or metastasis in more than 3 axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with microscopic or macroscopic metastasis detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected.

pN3c•Metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph node(s).

Post-treatment ypN.

Post-treatment ypN should be evaluated as for clinical (pretreatment) N methods above. The modifier sn is used only if a sentinel node evaluation was performed after treatment. If no subscript is attached, it is assumed the axillary nodal evaluation was by axillary node dissection.

The X classification will be used (ypNX) if no yp post-treatment SN or axillary dissection was performed.

N categories are the same as those used for pN.

Note: Clinically detected is defined as detected by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) or by clinical examination and having characteristics highly suspicious for malignancy or a presumed pathological macrometastasis based on fine-needle aspiration biopsy with cytological examination.

Not clinically detected is defined as not detected by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) or not detected by clinical examination.

Metastasis (M).

The pM categories correspond to the M clinical categories.

MO•No distant metastasis evident clinically or by imaging.

cMO(i+)•No evidence clinical or by imaging of metastases but tumoral foci inferior to 0.2 mm are detectable either microscopically or by molecular means in blood, bone marrow or other non-regional tissue in asymptomatic patients.

M1•Distant metastasis detected and determined clinically and by imaging and/or histologically bigger than 0.2 mm.

The categories M1 and pM1 may be further specified according to the following notation:

• Pulmonary	PUL	• Bone marrow	MAR
• Osseous	OSS	• Pleura	PLE
• Hepatic	HEP	• Peritoneum	PER
• Brain	BRA	• Adrenals	ADR
• Lymph nodes	LYM	• Skin	SKI
• Others	OTH		

Classification By Staging.

Table 10.1 (See pag. 151).

- The pMO specification is invalid, any MO must be clinical.
- If a patient presents metastasis before receiving systemic neoadjuvant therapy it will be considered as stage IV and remain as such independent of treatment response.
- If image study after surgery reveals the presence of distant metastasis the stage should be modified, on condition, however, that the studies have been carried out 4 months prior to diagnosis, with the absence of a progressive illness and that the patient has not received neoadjuvant treatment.
- Classification after primary treatment is designated with the prefix “yc” or “yp”. In the case of complete pathological response to neoadjuvant treatment clinical staging is not assigned although it is classified with TNM (for example, ypT0 ypN0 cMO).

► Stage 0	Tis	N0	M0
► Stage I A	T1 (including T1mic)	N0	M0
► Stage I B	T0	N1mic	M0
	T1 (including T1mic)	N1mic	M0
► Stage II A	T0	N1 **	M0
	T1 (including T1mic)	N1 **	M0
	T2	N0	M0
► Stage II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
► Stage III A	T0	N2	M0
	T1 (including T1mic)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
► Stage III B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
► Stage III C	any T	N3	M0
► Stage IV	any T	any N	M1

Table 10.1. Classification by staging⁵.

Classification Of Patients Undergoing Primary Systemic Treatment (yc or yp TNM).

- For all the patients who have received neoadjuvant therapy the clinical staging (cT) should be based on clinical or image pretreatment.
- The T after neoadjuvant therapy should be based on clinical or image (ycT) or pathological (ypT) findings.
- The ypT is defined by the largest histopathologically described invasive focus with a subindex to indicate the presence of multiple tumour foci (see TNM prefix modifications).
- A subindex should be added to clinical yN, for both positive and negative nodes, to indicate that it is based on clinical examination, fine needle aspiration, core needle biopsy or sentinel node biopsy.
- The presence of tumour deposits of any size in axillary nodes, including cell nests smaller than or equal to 0.2 mm, excludes a pathologic complete response (pCR). Such patients are classified as ypNO(i+).

• A description of the levels of response to the neoadjuvant treatment ypTNM (complete, partial or no response) will be gathered to compare pre-treatment staging.

• The pCR is only evaluated by a histologic study and is defined by the absence of invasive carcinoma in the breast and lymphatic nodes. Carcinoma **In Situ** is considered pCR.

• A partial response (PR) is defined by a decrease in T and N in comparison with pre-treatment clinical classification.

• A non-response (NR) is defined by an absence of change in T and N in comparison with pre-treatment clinical classification.

• The clinical T (pre-treatment) is based on clinical and image findings, the ypT (post-treatment) is determined by histopathological size. The response category is annexed to the staging description y. For example: YpTisypNOcMOCR; yp-T1ypNOcMOPR; ypT2ypN1cMONR.

References.

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

► Chapter 11

Prognostic and predictive factors.

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

Prognostic factors (PF) provide information concerning the natural history and evolution of the disease without treatment and reflect how aggressive the disease is. In contrast, **predictive factors** are concerned with the probability of the tumor's response or resistance to a determined treatment. They are response predictive factors. Table 11.1 shows a classification of prognostic and predictive factors in breast cancer.

► Category 1.- Clinically proven conventional PF.	
Tumor dependent:	
Axillary lymph node	Vascular and lymphatic invasion
Tumor size	Hormonal receptors
Histological type	Oncogen HER2
Histological degree	
Patient dependent:	
Age	
► Category 2.- Recognized, clinically and biologically studied PF pending validation.	
Cellular proliferation index: Mitotic index. Thymidine uptake. Phase S. Ki67 (MIB 1)	
p53	
Angiogenesis	
Plasminogen activador/inhibitor: uPA, PAI 1	
► Category 3.- PF pending validation.	
Circulating cells in peripheral blood	
Medullar micrometastasis	
Genetic profile	

Table 11.1. Prognostic and predictive factors in breast cancer.

Category One: Conventional, Clinically Proven Pf. Tumor Related.

► Axillary Lymph Nodes.

The status of the axillary lymph nodes is still the most important PF for breast cancer (Table 11.2). Approximately 70% of patients with positive lymph nodes will have a relapse at 10 years in contrast to 30% of those with negative ones¹.

It is important to know the number of affected lymph nodes and to distinguish between the absence of involvement and the affectation of 1 to 3, 4 to 9, and more than 10 lymph nodes. An axillary lymphadenectomy should include at least 10 axillary lymph nodes. From 2002 the American Joint Committee on Cancer (AJCC) has included the number of lymph nodes in the TNM staging classification as previously described in chapter 10. In a similar fashion to the way conservative surgical treatment has been replacing classic mastectomy in the majority of patients, axillary lymphadenectomy is being substituted by the detection and removal of the sentinel node.

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

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

Table 11.2. Relationship between tumor size and lymph node invasion with mortality (%) at 5 years.

► Tumor Size.

The relationship between size and prognosis is practically linear. The larger the size the worse the prognosis and the smaller the size the better the prognosis. Tumor size should be considered as the second classical factor in relevance, as shown in Table 11.2. The risk of relapse at 20 years in tumors smaller than 1 cm in untreated patients was 10-12%². Screening campaigns and early diagnosis in developed countries have increased the number of tumors smaller than 1 cm. Negative axillary lymph nodes, and positive hormonal receptors have been identified with a better prognosis.

► Scarf-Bloom-Richardson SBR

- Tubule formation: 1 to 3
- Nuclear and cytoplasmic pleomorphism: 1 to 3
- Mitotic index: 1 to 3
- Grade I: Between 3 and 5
- Grade II: Between 6 and 7
- Grade III: Between 8 and 9

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

► Mortality (%) at 5 years according to TNM and histological grade

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

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

► Nottingham Prognostic Index NPI

Consists of Elston & Ellis modification of SBR and takes into account the size and nodes $NPI = 0.2 \times \text{tumor size (cm)} + \text{nodal stage (1,2,3)} + \text{histological grade (1,2,3)}$

- Nodal stage: N0=1, N1-3=2, N>3=3
- Histological grade: GI=1, GII=2, GIII=3

Galea et al, Breast Cancer Res Treat 1992; 22: 207-19

► NPI Validation 402 patients 15 yrs.

Group	Índex	Sup.10 yrs.
Favorable	< 3.4	88 %
Intermediate	3.5 a 5.4	77 %
Unfavorable	> 5.4	40 %

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

Table 11.3. Description of Scarf-Bloom-Richardson (SBR) and Nottingham Prognostic Index (NPI) histological grades and their relationship with mortality at 5 and 15 years.

► Histological Type.

Infiltrating ductal carcinoma (IDC) accounts for 80% of breast cancer cases whilst infiltrating lobular carcinoma (ILC) is present in 5-15%. Both IDC and ILC have a similar prognosis although ILC has a more favorable tendency.

► Histological Grade.

Although histological grade determination is subjective for each pathologist, such tools as the Scarff-Bloom-Richardson Scale (SBR)³, Fisher's Nuclear Grade (FNG)⁴, and the Nottingham Prognostic Index (NPI)⁵ have been shown to be useful.

Table 11.3 shows the SBR and NPI indexes in relation to TNM and mortality at 5 and 15 years.

► Vascular and lymphatic invasion (VLI).

Neoplastic VLI has such a strong correlation with an unfavorable prognosis that this PF has been included in the St Gallen list of risk factors. Disease-free survival (DFS) at 7 years is 67% with VLI and high grade in contrast to 92% DFS without VLI and low grade⁶.

► Hormonal receptors.

The expressions of ER+ and PgR+ are associated with less aggressive tumours. Absence of PgR expression is associated with defective ER function. Absence of ER and PgR expression is associated with a greater risk of dissemination. The 2007 St Gallen consensus established three categories of endocrine response⁷: highly endocrine responsive, incompletely endocrine responsive, and endocrine non-responsive. The 2009 St Gallen consensus, however, suppressed this classification as it was agreed that hormone therapy is always indicated when there is ER expression in the tumor, irrespective of the PgR. An expression of ER higher than 50% is considered to be an indicator of high hormone sensitivity⁸. Nevertheless, the 2007 St Gallen stratification should not be considered totally obsolete as it may be of use to select patients with small tumors, negative lymph nodes, and positive receptors that may benefit from chemotherapy in addition to hormone therapy. Both ER and PgR are considered prognostic and predictive response factors for endocrine therapy as: ER- and PgR- tumors do not respond to hormone therapy; the expression of PgR+ indicates an optimal function of ER+; and those tumors with an elevated expression of ER+ and PgR+ are those which will benefit the most from hormone therapy. The combination of PgR+ with ER- is a contradiction, it is recommended that the determination of both receptors be repeated to rule out a false positive. The presence of CYP2D6 anomalies infers a slow acetylation that may be increased by tricyclic antidepressants and could decrease the efficiency of tamoxifen.

► Oncogen HER2.

In 20% of tumors HER2 is overexpressed and associated with a worse prognosis. It is considered positive when a high expression of IHC is detected (+++/+++ in more than 30%). If the expression is moderate (++/+++), it should be checked with immunofluorescence techniques (FISH > 2.2 means a positive result). HER2 expression can also be determined by chromatic In Situ hybridization (CISH) which has the advantage of being a permanent stain unlike FISH⁹. The principle attribute of HER2 is to predict the response of the humanized monoclonal antibody Trastuzumab (Herceptin) in combination with chemotherapy not only advanced stages of the disease, but also in adjuvant treatment¹⁰. Breast tumors that do not express ER, PgR, or HER2 (ER-, PgR-, and HER2-) are considered as triple negatives and have a worse prognosis. HER2 is a prognostic and predictive response factor. It appears that patients with tumors that express HER2 show a low response to chemotherapy, a greater response to anthracyclines and a certain resistance to tamoxifen. The predictive value of topoisomerase (TOPO IIa) is yet to be determined as its amplification has only been detected in the HER2+ group, therefore, the number of patients who could be candidates for adjuvant anthracyclines is reduced.

Category One: Conventional, Clinically Proven Pf. Patient Related.

► Age.

Older, postmenopausal women have greater concentrations of ER in the tumor and their cancers are generally well differentiated, with low proliferation index and a better prognosis. In women younger than 35 years the tumors tend to have adverse pathological factors (high histological level, lymphatic or vascular invasion, associated extensive intraductal component, etc.), bigger tumors, axillary invasion, negative hormonal receptors, high index of proliferation and an increased p53 expression. Age less than 35 years represents an adverse prognostic factor with a greater possibility of relapse and death¹¹.

► Ethnicity.

Prognosis and survival are worse for Afro-American women in the United States. These women tend to present larger tumors, axillary invasion, negative receptors and high proliferation index. It appears that the triple negative phenotype is more prevalent in Afro-American women and has a worse prognosis. Nevertheless it should be taken into account that socio-cultural and economic factors may cause these women to seek advice at advanced stages of the disease¹². The 2009 St Gallen consensus did not consider that a single risk category should be applied to ethnicity and recommended treatment in relation to low, intermediate and high risk⁷. The 2009 consensus based its therapeutic recommendations on three questions:

1. What justifies the use of hormonal treatment?
2. What justifies the use of anti HER2 treatment?
3. What justifies the use of chemotherapy?

Table 11.4 shows the available therapies and Table 11.5 (See pag. 155) recommendations for patients with ER+ and HER2- taking into account the prognostic factors.

TREATMENT	INDICATION	COMENT
► Hormonotherapy	Any level of ER	ER- and RP+ invalid
► Anti HER2	ASCO/CAP HER2+	IHC >30%+++ o FISH>2.2+
► Chemotherapy in HER2+	Evidence limited to Trastuzumab concomitant or sequential to CT	Hormonotherapy + anti HER2 in very positive ER is logical but has not been demonstrated
► CT in Triple Negatives	Most patients	No alternative
► CT in ER+ HER2- with hormonotherapy	Varies according to risk	See Table 11.5

Table 11.4. Therapeutical indications. St. Gallen Consensus 2009.

Clinical-pathological characteristics	Relative indication for chemotherapy and hormone therapy	Non-useful factors for decision making	Relative indication for hormone therapy alone
ER and RP	Low ER and RP		High ER and RP
Histological grade	Grade 3	Grade 2	Grade 1
Proliferation index ¹	High	Intermediate	Low
Axillary lymph nodes	4 or more N+	1-3 N+	N negative
PVI ²	Extense PVI		Absent
Size: pT	> 5 cm	2'1-5 cm	≤ 2 cm
Patient	Use all treatments: CT+HT		Avoid secondary effects from CT
Genetic signature ³	High level	Intermediate level	Low level

1 Ki67 (low ! 15%, intermediate 16-30%, high >30%)

2 PVI: Peritumoral Vascular Invasion.

3 In cases when traditional criteria are uncertain it may help to decide CMT

Table 11.5. Chemotherapy and hormone therapy in ER+ y HER2-. St. Gallen Consensus 2009.

Category Two: Recognized, Clinically and Biologically Studied Pf. Clinical Use Not Yet Supported by Strong Evidence.

Cellular proliferation index: Ki-67.

The polyclonal antibody Ki-67 and the monoclonal antibody MIB1 bind and are expressed in late G1, S, M, and G2 phases of the cellular cycle. A high value of Ki-67 is associated with a worse prognosis and adverse PF (high GH, N+, RH-). In clinical practice the presence of <10% (low) or >20% (high) of cells that have nuclear positivity for Ki-67 marks the difference between tumors with high or low proliferative activity¹³. Apart from its prognostic value, recent data show that it may have a predictive value for hormonal response due to the fact that the efficacy of letrozol treatment increases in those groups of tumors with a high expression of Ki-67¹⁴.

Protein p53.

The gene p53 is located on the chromosome 17p13 and plays an essential role in the regulation of the cellular cycle, particularly in the step of G0 resting phase to G1 active proliferation. The p53 protein is known as the guardian of the genome because it acts as a deterrent of the growth of those cells that have suffered DNA damage. Almost one third of breast cancers show p53 mutation, if the damage is not repaired apoptosis or "cell suicide" appears. Immunohistochemistry can determine p53. An elevated expression is associated with a worse prognosis in breast tumors without axillary lymph node involvement which have not received adjuvant treatment¹⁵.

Angiogenesis.

Neovascularization and vascular density lead to a worse prognosis. Neoangiogenesis is regulated by the vascular endothelial growth factor (VEGF-A) the presence of which is associated with a worse prognosis¹⁶. Apart from the prognostic possibility of angiogenesis, the recent incorporation of anti-angiogenic agents may add a significant predictive value even though anti-angiogenic treatment is not recommended outside clinical trials at the present moment.

Plasminogen activator / inhibitor: uPA, PAI1.

Both the plasminogen activator (uPA) and the tissue plasminogen activator (t-PA) are serine protease activity proteins, capable of activating cellular growth and migration. Their function may be affected by the PAI1 and PAI2 molecules which are serine protease inhibitors. High levels of uPA and / or PAI1 are associated with a worse prognosis. Whilst prospective studies have established that it is a strong PF, its determination requires an ELISA technique which is difficult to standardize and not available for most laboratories due to its high cost¹⁷.

Category Three: PF pending validation.

Circulating tumor cells in peripheral blood.

Circulating tumor cells (CTC) and endothelial cells can be detected in peripheral blood by PCR techniques.

A relationship has been established between the presence of CTC and an adverse prognosis¹⁸. New technologies allow the evaluation of the CTC phenotype which may differ from the primary tumor phenotype. Trastuzumab treatment may be justified when HER2 expression is observed in CTC but not in the primary tumor¹⁹. Due to difficulties with technique standardization this PF has not yet been validated.

► Micrometastasis in bone marrow.

Conventional histological stains detect less than 10% of bone marrow metastasis, a percentage that rises to 25-48% with IHC. In a meta-analysis of 9 studies with 4703 patients, 30.6% of which presented medullary invasion, the patients with medullary micrometastasis tended to have larger tumor, higher histological grade, more frequent axillary invasion and negative estrogen receptors²⁰.

► Genetic profile.

Perou and Sorlie published a pioneer study demonstrating that breast tumors could be reclassified into four main groups: luminal A, luminal B, HER2 overexpressing, and basal-like on the grounds of genetic array studies²¹. The first two have a better prognosis. The basal-like tumor, however, has a more aggressive behavior with a trend to develop metastasis, the **triple negative phenotype (ER-, PgR-, and HER2-)** excludes it from hormone-targeted and anti-HER2 therapies and, whilst it may respond satisfactorily to adjuvant and neoadjuvant therapy (the triple negative paradox), its prognosis is unfavorable. Fig. 11.1 shows the characteristics and gene expression pattern of the subtypes²².

The clinical guide of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), updated in 2007, has analyzed 13 markers. In clinical practice CA15.3, CA27.29, CEA, ER, PgR, HER2, uPA, PAI and a genetic profile are recommended²³. Tumors smaller than 1 mm without axillary lymph node involvement, or any other factors that increase the risk of metastasis, may not need adjuvant treatment. If, however, the tumor expresses ER+ hormonal treatment should be considered.

Determination of the genetic profile helps to differentiate high and low genetic risk patients and, therefore, those that could be treated with chemotherapy.

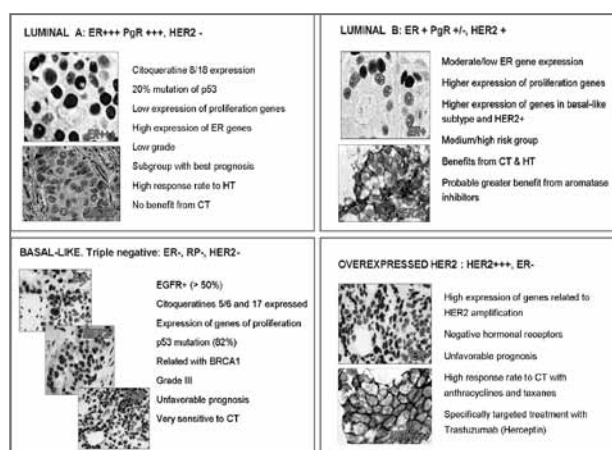


Figure 11.1. Genetic expression characteristics and patterns of breast cancer subtypes based on molecular classification.

Conclusions.

1. The classic clinical-pathological **prognostic factors** are still essential in order to establish a prognosis and adequate adjuvant treatment. The program www.adjuvantonline.com may be useful.
2. The hormonal receptors and HER2 are validated predictive factors. Topoisomerase IIa is pending clinical validation.
3. New biological markers such as p53, Ki-67, cyclins, PAI-1, peripheral circulating cells, medullary metastasis amongst many others may be useful in the future.
4. New molecular classification and genetic tests may lead to an improved prognostic and predictive stratification.
5. The studies that have been published with genetic tests are retrospective. The TAYLOR and MINDACT¹⁹ prospective studies are particularly relevant in order to validate their predictive utility.
6. It will be necessary to carry out prospective studies in order to evaluate the utility of genetic testing in patients with axillary involvement.
7. The number of diagnostic and therapeutic parameters involved in breast cancer emphasizes

the need for every woman affected by breast cancer to be evaluated by a Tumor Committee or Interdisciplinary Breast Unit.

8. It is clear that the era of personalized medicine is underway and that, in the future, patients will be offered tailored therapies to suit their own individual clinical and biological needs.

References.

1. Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, et al. Time-dependent of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52:227-37.
2. Fisher B, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Prognosis and treatment of patients with breast tumors of one centimeter or less and negative axillary nodes. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:112-20.
3. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957;11:359-77.
4. Fisher ER, Redmond C, Fisher B. Histologic grading of breast cancer. *Pathol Annu* 1980;15:239-51.
5. D'Eredita G, Giardina C, Martellotta M, et al. Prognostic factors in breast cancer: the predictive value of the Nottingham Prognostic Index in patients with a long term follow-up that were treated in a single institution. *Eur J Cancer* 2001;37:591-6.
6. Leitner SP, Swern AS, Weinberger D, et al. Predictors of recurrence for patients with small (one centimeter or less) localized breast cancer (T1a, b NO MO). *Cancer* 1995;76:2266-74.
7. Harbeck N, Jakesz R. Sant Gallen 2007: Breast cancer treatment consensus report. *Breast Care* 2007;2:130-4.
8. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber, RD, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20:1319-29.
9. Wolf A, Hammond M, Schwartz J, et al. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118-45.
10. Perez E, Romond E, Suman V, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/ without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:abstract 512.
11. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:888-94.
12. Elledge RM, Clark GM, Chamness GC, et al. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic and black women in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:705-12.
13. Marco V. Factores pronósticos en cáncer de mama. Parte II. Factores inmunohistoquímicos. *Rev Senología Patol Mam* 2008;21:198-203.
14. Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan M, et al. Prognostic and Predictive Value of Centrally Reviewed ki-67 Labeling Index in Postmenopausal Women With Endocrine-Responsive Breast Cancer: Results From Breast International Group Trial 1-98 Comparing Adjuvant Tamoxifen With Letrozol. *J Clin Oncol* 2008;26:5569-75.
15. Elledge RM, Allred DC. Prognostic and predictive value of p53 and p21 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998;52:79-89.
16. Bertolini F, Mancuso P, Curigliano G, et al. The (last?) word about biomarkers for angiogenesis. *Breast* 2009; 18 (Suppl 1): S6 (Abstr S15).
17. Chang J, Hilsenbeck S. Prognostic and predictive markers. En: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne K (Eds). *Disease of the Breast*. Lippincott Williams and Wilkins. Filadelfia 2004;675-96.
18. Zach O, Kasparu H, Wagner H, et al. Prognostic value of tumor cell detection in peripheral blood of breast cancer patients. *Acta Med Austriaca*;2002:32-4.
19. Cristofanilli M. The biological information obtainable from circulating tumor cells. *Breast* 2009; 18 (Suppl 1) S6 (Abstract S13).
20. A Pooled Analysis of Bone Marrow Micrometastasis in Breast Cancer. *N Eng J Med* 2005;353:793-802.
21. Perou C, Sorlie T, Eisen M, et al. Molecular portraits of human tumors. *Nature* 2000;406:747-52.
22. Checa T, Ardiaca MC, Isern J, et al. De la anatomía patológica convencional a la nueva clasificación molecular del cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mam* 2008;21:162-9.
23. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5287-312.

► Chapter 12

Surgical treatment. Primary surgery. Neoadjuvant surgery. Sentinel node.

M^a D. Sabadell Mercadal, A. Piñero Madrona, M^a J. Giménez Climent.

Invasive breast cancer surgery fundamentally depends on its staging which is based on tumor size, existence of multiple or bilateral foci and the initial state of the axilla.

The radical mastectomy, proposed by Halsted, was the surgery of choice until conservative surgery demonstrated its validity in terms of survival in small tumors following the work of Veronesi and Fischer. As a result, the lesions T₁₋₃ with N₀₋₁ and M₀ from the TNM classification are candidates for initial conservative surgery. Multidisciplinary evaluation concerning the type of surgery and optimum moment to be carried out is fundamental¹.

► Extension.

Extension should be loco-regional: the breast (conservative surgery or mastectomy) and lymphatic drainage (complete axillary lymphadenectomy (Fig. 12.1)², or sentinel node study).

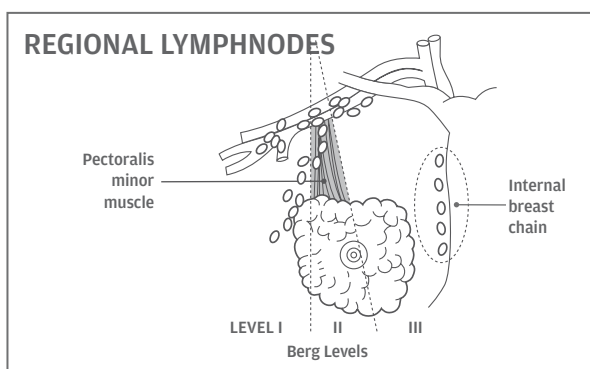


Figure 12.1. Loco-regional lymph nodes.

► Conservative surgery (CS).

The aim of conservative surgery is to obtain local control and the maximum amount of oncological information with a good aesthetic result. Adjuvant radiotherapy, and acceptance on the part of the patient, are indispensable conditions.

CS is **contra-indicated** in multicentric tumors, extensive microcalcifications, Paget disease of the

nipple with another breast lesion, inadequate relationship breast size/tumor size ratio, margin involvement³, and extensive intraductal component. Relative contra-indications: Multi-focality, pregnancy, subareolar lesion, and advanced age. Surgical technique implies wide tumor excision (non fractional) with careful handling and orientation of the specimen³, it includes the pectoralis fascia specially in deep lesions. When combined with plastic surgery techniques (oncoplastic surgery) an improved cosmetic result may be obtained.

Non-palpable tumors should be previously marked using imaging methods with a wire guided by stereotaxy or ultrasound, clip plus wire or intra-operative ultrasound. The Radioguided Occult Lesion Localization technique (ROLL), accompanied by an intra-tumoral injection of 99mTc, permits the localization of the tumor and the design of margins of resection⁴.

► Mastectomy.

Mastectomy is the removal of all the glandular tissue, skin, and nipple-areola complex. Immediate reconstruction with plastic surgery may be considered in those cases that do not require radiotherapy⁵. The recommended skin incision is Stewart's or Orr's (Fig. 12.2) (See pag. 159).

A mastectomy is **indicated** in the case of CS contraindication, the impossibility of carrying out adjuvant radiotherapy, or following the patient's desire. A simple mastectomy consists of the complete removal of the gland. Halsted's radical mastectomy includes the gland, the pectoralis fascia, the two pectoralis muscles and all the axillary nodes. The Merola-Patey technique preserves the pectoralis major whilst that of Madden preserves the two pectoralis. Skin sparing mastectomy with immediate reconstruction is considered oncologically safe, its rates of local recurrence and disease-free survival are comparable to the classical technique.

► Complete axillary lymphadenectomy.

A technique that consists of the removal of all the tissue that is situated under and behind the axillary vein, from the recess formed by the subscapularis muscle and the thoracic wall, and along

the groove formed by the thoracic wall and latissimus dorsi⁶. The vasculo-nervous bundle of the pectoralis muscles, the latissimus dorsi pedicle, the subscapular vessels, and the long thoracic nerve found in the serratus muscle should be preserved. An examination of the interpectoralis space should be performed.

Breast Surgery and Neoadjuvant Therapy.

► Neoadjuvant indications.

Pure or therapeutic neoadjuvant therapy was initially based on the tumor's characteristics (inflammatory carcinoma) or staging (locally advanced carcinoma) which are considered unresectable. The concept was later amplified in order to carry out conservative breast surgery as an initial treatment of tumors which, although resectable, require radical surgery^{7,8}. Known as rescue neoadjuvant therapy it may include locally advanced carcinomas where the tumor and breast size ratio at the moment of diagnosis do not permit breast conservation.

With respect to sentinel node biopsy, while it was initially considered that primary chemotherapy (PC) was an absolute contraindication, currently there are a number of series that defend its use⁹. The indication of sentinel node biopsy and the timing related to PC are under discussion¹⁰.

► Surgery and rescue neoadjuvant therapy.

Adequate evaluation is primordial whether before or after administrating PC by magnetic resonance (MR)⁸ in order to:

1. Rule out multicentricity of the disease which could affect conservative surgery, or detect contralateral disease.
2. Establish with as much exactitude as possible the size and limits of the lesion.
3. Compare and establish the grade and type of PC response and obtain surgical margins that are oncologically safe. The importance of marking the lesion should be emphasized because it may be difficult or impossible to locate the lesion during surgery.

It should be guided by imaging, positioning one or more titanium clips in the centre of the lesion and at the furthest margin and may be done at the same time as the large-needle biopsy. After a second MR confirmation the possibility of performing conservative surgery should be evaluated, calculating a margin size large enough to be at least equivalent to the volume of the initial lesion.

► Surgery and therapeutic neoadjuvant therapy.

In this case surgery does not differ from primary radical surgery. A radical modified mastectomy with an axillary lymphadenectomy is usually performed. In both radical and conservative surgery the patient will require radiotherapy as adjuvant therapy. Radiotherapy should be borne in mind when considering a possible reconstruction after radical surgery¹¹.

Selective Biopsy Of The Sentinel Node.

► Concept.

The first lymph node reached by tumor cells is called the sentinel node (SN). The localization,

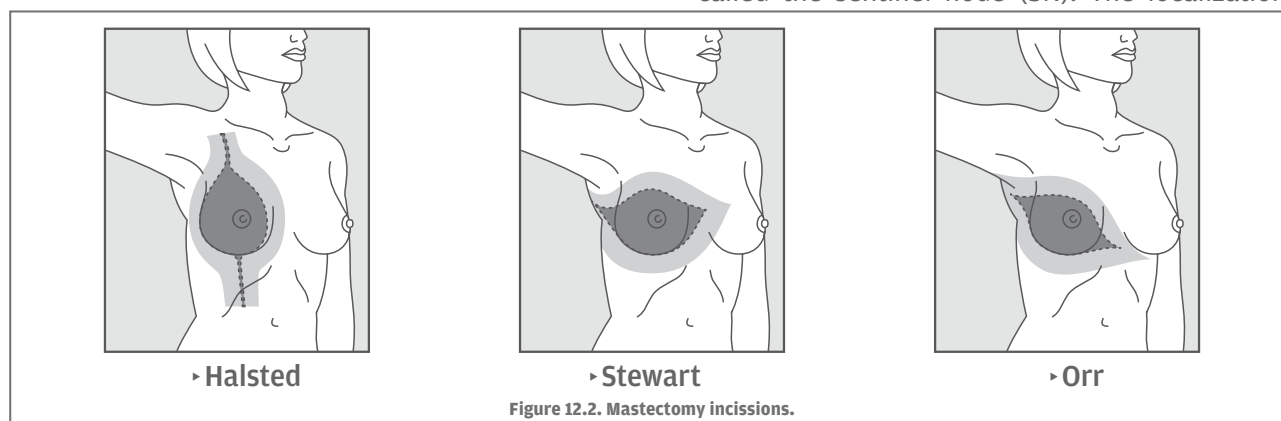


Figure 12.2. Mastectomy incisions.

removal and biopsy of the SN signifies a far smaller sample size than that from a complete lymphadenectomy. This decreases the morbidity of radical intervention and permits a more detailed histological study.

Sentinel node biopsy (SNB) should follow a well-defined protocol for the three technical aspects of the procedure which include nuclear medicine, surgery and pathology.

► Techniques to locate SN.

Two kinds of tracers may be employed: dyes and colloid substances with a radioactive isotope (radiotracers) which is usually ^{99m}Tc . Lymphoscintigraphic images provide information about the predominant drainage pattern, that is to say, whether there are single, multiple or aberrant systems. A combination of dye and radiopharmaceuticals may allow a higher detection rate¹² and whilst radiotracers can be employed alone, the use of dyes as the only means of localization is not recommended¹³ (Fig. 12.3).



Figure 12.3. Radiocolloid and dye in SNB.
(a: lymphogammagraphy, b: gammaprobe and dye, c: blue colored SN showing significant activity in gammaprobe).

► SN histopathological study.

The SN should be studied using serial sections, staining with hematoxylin-eosin, and immunohistochemical techniques. One Step Acid Nucleic Amplification (OSNA®), a standardized method for the detection of SN metastasis, has recently been introduced¹⁴. It permits a thorough intra-operative study of the SN in approximately 30 minutes.

Indications and Contraindications of the SNB^{13,15}.

As a **good level of evidence** the SNB is acceptable in patients with T1-2 breast cancer without lymph node affectation. It is accepted as limited level of evidence in multifocal tumors (within the same quadrant), carcinoma **In Situ** with mastectomy in-

dication, elderly and obese patients, male breast cancer, previous excisional biopsy (performed in not more than one month), and prior to primary CT. Due to its **insufficient level of evidence** it is not recommended in T3-4 tumors, inflammatory carcinoma, low grade or <50 mm carcinoma **In Situ**. In reduction mammoplasty, previous axillary surgery, breast reconstruction or after PC SNB is not recommended because of its low level of evidence. It is **contraindicated** in the case of lymph node affectation.

Evaluation and Quality Standard Criteria for SNB.

In order to carry out SNB a number of evaluation criteria should be laid down which concern patient selection, practical application, medical team, register / data base, and scientific development. The team may be certified after a tutored instruction in a centre of reference.

■ References.

1. Bonadonna G. Current and future trends in the multidisciplinary approach for high-risk breast cancer. The experience of the Milan Cancer Institute. *Eur J Cancer*, 1996;32:209-14.
2. Shin E, Minami Y, Takatsuka Y et al. Optimal management of the axilla in patients with breast cancer. *Breast Cancer* 2000;7:281-3.
3. Nacional Comprehensive cancer Network. NCCN practice guidelines in Oncology 2010. www.nccn.org.
4. Luini A, Zurrada S, Paganelli G et al. 20 Annual Breast Cancer Synposium San Antonio 1997.
5. Rutgers EJ. Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. EUSOMA consensos Group. *EJC* 2001;37:447-53.
6. Cushman D Haagensen. *Enfermedades de la mama*. 2ª ed. Buenos Aires: Editorial Beta. 1979.
7. Tiezzi DG, Andrade JM, Marana HR et al. Breast conserving surgery after neoadjuvant therapy for large primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:863-7.
8. Bhattacharyya M, Dyan D, Carpenter R et al. Using MRI to plan breast-conserving surgery following neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer* 2008;98:289-93.
9. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P et al. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *Acad Radiol* 2009;16:551-63.
10. Piñero A, Giménez J, Vidal-Sicart S et al. Selective sentinel lymph node biopsy and primary systemic therapy in breast cancer. *Tumori* 2010;96:17-23.
11. Kronowitz SJ, Robb GC. Radiation therapy and breast reconstruction: a critical review of the literatura. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:395-408.
12. Cody III HS, Fey J, Akhurst T et al. Complementary of blue dye and isotope in sentinel node localization for breast cancer: univariate and multivariate análisis of 966 procedures. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(1):13-9.
13. Piñero A, Giménez J, Merck B y grupo de expertos. Reunión de Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senología y Patol Mam* 2007;20 (1):16-20.
14. Tamaki Y, Akiyama F, Iwase T et al. Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients: results of a multicenter trial using the one-step nucleic acid amplification assay. *Clin Cancer Res*. 2009;15(8):2879-84.
15. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR et al. American society of clinical oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cáncer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-20.

► Chapter 13

Radiotherapy.

M. Algara López, J. Isern Verdum, E. Bayo Lozano, P. Iglesias García, J. Muñoz García.

Introduction.

Radiotherapy is a basic element in the treatment of breast cancer in all phases of the disease. Adjuvant radiotherapy following surgery reduces the rate of loco-regional recurrence by approximately two-thirds and is associated with an improvement in survival¹.

Breast cancer is the principal indication for irradiation². In the GEICAM "El Álamo" I and II studies^{3,4}, with 4532 (1990-1993) and 10322 women (1994-1997), the increase in the use of radiotherapy in these patients was considerable. In Spain the frequency of breast cancer irradiation has grown from 45% in 1990 to 59% in 2000, figures which are similar to those published internationally⁵. At present, breast cancer represents approximately 30% of the Radiation Oncology Service workload⁶.

The integration of radiotherapy within the multidiscipline treatment framework has experienced a change. Previously, irradiation was administered after surgery, lately however, the adoption of more aggressive chemotherapy techniques (adriamycin, taxanes etc.) has meant that irradiation has had to take place at the termination of chemotherapy. In the case that no chemotherapy will take place after surgery, radiotherapy may be initiated in the two following months. On the other hand, if chemotherapy is indicated, irradiation should be administered during the following six months. The appearance of new hypofractionation and accelerated partial irradiation techniques have led to new forms of treatment and it is possible that the initial sequence of surgery, radiotherapy and systemic treatment will return. Irradiation of the lymph node chains, particularly of the internal mammary chain, or irradiation in patients with less than 4 positive axillary lymph nodes is a controversial issue. The challenge in the future will be to resolve this and to continue applying technological advances. During the last decade, standard radiotherapy has changed to

conformal or intensity modulated which permits a better distribution of the dose in all the organ and lymph node chain, and probably an improved local control. Most importantly it signifies a decrease in late toxicity, which until recently was the main cause for the limited benefits in terms of survival. At present, a delimitation of volume using computed tomography (CT) or virtual simulation, three-dimensional dose planning, and, whenever possible, treatment with a linear accelerator employing portal verification is recommended. Cobalt unit treatment should be limited to those services that do not have a lineal accelerator.

Radiotherapy Indications and Schemes.

The volumes to be dealt with are the following:

► **Breast.**

After conservative surgery, in infiltrating carcinomas and many intraductal ones. It may also be indicated in tumors that are locally advanced which after neoadjuvant chemotherapy do not fulfill surgical resection criteria. The volume to be irradiated should include all the breast with a margin of security of 1-2 cm, always including the tumor-ectomy scar. Whilst in the early stages skin and the thoracic wall are not considered as volume, in the advanced stages they are considered as such. At present, this volume is irradiated using two opposing tangential fields, avoiding as much as possible the lung. In order to homogenize the dose compensating wedge filters or beam intensity modulation techniques are employed. The photons should be at 4 to 6 MV depending on breast size and availability. The total administered dose varies from 45 to 50 Gy, with a daily dose of 1.8 to 2 Gy. This classic scheme has been compared in various studies⁷⁻⁹ with hypofractionation techniques (40 Gy in 15 fractions), an equivalence has been observed between both with a reduction in total time on the part of hypofractionation. As a result, it is to be supposed that due to its greater convenience this technique will prevail over the classic one. In addition, for several years programs of weekly hypofractionation have been employed with elderly patients, or those suffering from serious concomitant illnesses. Once a week

5 to 6 sessions of 5 to 7 Gy are administered. Such procedures obtain a good local control at the cost of a worse esthetic result^{10,11}.

► **Tumor bed.**

According to the results from 10 years of study from the EORTC published in 2007¹² overlay of radiation on the tumor bed (boost volume) is indicated in all patients under 70 years. With 16 Gy, a percentage reduction in the number of local recurrence in all age groups was observed, with greater benefit for patients aged less than 40 years. In older patients, given their lower risk of recurrence, the use of boost volume should be evaluated considering such risk factors as: the presence of intraductal carcinoma, insufficient or affected surgical margins, tumor grade, presence of hormonal receptors, and lymphovascular invasion. The volume to be treated is defined with the help of imaging techniques such as mammography, magnetic resonance, ecography or radiopaque markings left by the surgeon. The overlay or boost may be performed by brachytherapy (plastic wires or needle vectors), with electrons (direct field), or photons (small tangential fields). The total administered dose depends on the previously mentioned risk factors and varies between 10 and 25 Gy, with a daily dose of 1.8 to 2 Gy, although hypofractionation may also be used. Recently, intra-operative irradiation techniques with electrons, photons or brachytherapy have been employed, a situation which implies a very close collaboration between the surgeon and the oncology radiotherapist.

► **Tumor.**

When it is impossible to perform surgery due to medical contraindication or patient refusal, overlay of the primary tumor should be considered. The treatment technique is the same as that for the tumor bed. Nevertheless, the administered dose is considerably higher, 20 to 30 Gy, with a daily dose of 1.8 to 2 Gy.

► **Homolateral supraclavicular fossa.**

Irradiation is indicated in all patients who present affectation in 4 or more axillary lymph nodes, insufficient lymphadenectomy (less than 10 lymph

nodes), supraclavicular affectation or locally advanced tumors. The supraclavicular, infraclavicular and axillary apex lymph nodes are included in the volume of treatment. Treatment technique is based on direct field radiation, on occasions inclining 5–10° to avoid irradiation of the esophagus and spinal cord, and using 4–6 MV photons. The total administered dose is 45 to 50 Gy, with a daily dose of 1.8 to 2 Gy. In the case of supraclavicular lymph node affectation, an overlay of 10 to 20 Gy with a direct field (photons or electrons) may be performed. There is no scientific evidence for the use of hypofractionation in these patients. In those patients with 1 to 3 affected lymph nodes each case is considered individually and irradiation of the supraclavicular fossa depends on such risk factors as age, hormonal status, staging, affectation of axillary adipose tissue and so on. If irradiation is decided upon then treatment is as usual.

► Axilla.

Irradiation of the three axillary levels is indicated in patients who have not had an axillary lymphadenectomy or it is been insufficient (<10 axillary nodes), or in the case of the persistence of known disease. The total administered dose is 45 to 50 Gy, with a daily dose of 1.8 to 2 Gy. In the case of macroscopic affectation an overlay of 10 to 20 Gy may be performed, once again there is no scientific evidence to justify the use of hypofractionation.

► Internal mammary chain.

The use of irradiation is dubious, there is no scientific evidence to justify its use. Currently, irradiation is used in patients with a positive sentinel node in this chain. Volume includes the lymph nodes of the homolateral internal mammary chain. The optimum treatment technique is a direct field with a combination of 4 to 6 MV photons and electrons. The total administered dose is 45 to 50 Gy, with a daily dose of 1.8 to 2 Gy.

► Thoracic wall.

Treatment is indicated in patients with local recurrence who have not previously received irradiation, and after radical surgery in cases of

multifocal or locally advanced lesions (T3 or T4) or if there is affectation of 4 or more axillary lymph nodes. In the case of patients with 1 to 3 affected lymph nodes each case should be considered individually taking into account the risk factors. The volume to be treated is the thoracic wall where the breast is situated and, wherever possible, the mastectomy scar should be included. Treatment technique depends on the patient's anthropometry and should be performed with a direct field of 6 to 12 MV electrons or with tangential fields similar to those for breast irradiation. In Spain, tangential fields with photons are more frequently used (unpublished data from the Breast Group of the Sociedad Española de Oncología Radioterápica). The total administered dose is around 45 to 50 Gy with a daily dose of 1.8 to 2 Gy. There is no scientific evidence to justify the use of hypofractionation.

► Implants.

Improvements in breast reconstruction techniques have signified that there is now the possibility to offer a wide group of patients immediate reconstruction after a mastectomy, and thus achieve a better esthetic and psychological result. As a result there has been an increase of patients bearing an implant who are candidates for irradiation^{13,14}. It is known that if radiotherapy will be carried out after surgery, it's better to use an autologous reconstruction¹⁵. Irradiation of the prosthesis expanders should be avoided. Irradiation of autologous tissue or mixed techniques does not signify a decline in efficiency¹⁶ but does imply a decrease in the esthetic result¹⁷ particularly in the case of capsular contraction. The administered dose is similar to that employed in breast neoplasia and the irradiation technique should be based on three-dimensional dosimetry with CT imaging. Irradiation is performed with high energy photons in a linear accelerator¹⁸.

► Partial quadrant or volume.

The promising results obtained with conservative treatment^{19–22} have led to new attempts to decrease the use of aggressive therapy. Various clinical trials have suggested accelerated breast irradiation^{23,24} as an alternative in patients with

a good local prognosis. With this technique it is possible to administer a sufficient dose to the affected breast quadrant in one single intra-operative session²⁵ or in various sessions over one week. A decrease in time signifies an increase in comfort for the patient because irradiation can be performed a week after surgery, that is to say, before chemotherapy and not after it^{26,27}. It also reduces the workload for the radiotherapy units²⁸.

Toxicity.

The level of toxicity depends on such factors as the volume to be treated, irradiation technique, beam strength, fractionation and total dose. It is also affected by previous and / or concomitant systemic treatments and the state of each patient²⁹. The principal organs that are at risk in breast irradiation are the homolateral lung and the heart (particularly in irradiation of the left breast) although, thanks to technological improvements, toxicity in these organs has decreased significantly³⁰. Irradiation of the supraclavicular and internal breast lymph nodes may imply a certain degree of esophagitis and pharyngitis which is generally mild.

In spite of the fact that the skin is not an organ at risk, radiodermatitis is the most severe form of toxicity as it signifies greater discomfort for the patient. After conservative surgery the most frequent localization and the higher intensity of radiodermatitis is in the submammary groove and the axillary folds. The usual evolution of cutaneous toxicity in the breast during treatment is: moderate-severe erythema that may be accompanied by pruritus, dry desquamation and hyperpigmentation. In some cases, and particularly in the previously mentioned areas, moist desquamation may be accompanied by infection. Chronic effects include hyperpigmentation, telangiectasias and subcutaneous fibrosis. Radiation-induced skin toxicity has been widely documented and investigated but, due to the subjectivity of the measurement scales employed, there is as yet no standardization for its prevention and care³¹.

• Care.

The patient must be informed of the signs and symptoms that are derived from irradiation and instructed in the principal aspects of care:

- Protection of the skin in the treatment zone from exposure to the sun and temperature changes. Exposure to sun should be avoided during treatment and posterior months.
- Loose fitting cotton and linen garments should be worn. Brassieres, if used, should be of cotton and preferably without wire support similar to those used for sport. The skin should be washed with the hand using lukewarm water and neutral³² or mild soap without rubbing.
- Products that could irritate the skin in the area of irradiation, such as perfumes and deodorants or lotions that contain alcohol or povidone-iodine, should be avoided.
- The skin should be moisturized with emollient creams such as oatmeal, aloe vera, calendula or musk rose. It is recommended that any topical product should be quickly absorbed and be applied with sufficient time before the treatment session to avoid the bolus effect³³. In case of doubt personnel from the radiotherapy unit should be consulted.

Topical Treatment of Radiodermatitis.

Light or moderate erythema: Topical cold camomille, moisturizing and balsamic lotions.

Intense erythema and hyperpigmentation: This implies grade 1 toxicity and may be accompanied by pruritus. Cold compresses, cosmetic products for sensitive skins, aloe vera³⁴ or musk rose oil may be used.

Dry desquamation: This implies grade 2 toxicity. Moisturizing lotions that are specific for irradiated skins, Biafine³⁵ or calendula³⁶ should be used.

Moist desquamation: This implies grade 3 toxicity. Epithelializing ointments which contain vitamins A, D and E and zinc oxide or creams with 1% corticosteroids should be applied. In extensive dermal reactions the covering of the area with non-adhesive silicon or gauze dressings is recommended. For moist dermatitis, with filtering pus or risk of infection, hidrofibra hydrocolloid dressings with silver ions³⁷ may be used.

References.

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
2. Mock U, Mayer R, Potter R et al. The med AUSTRON/OGRO patterns of care study on radiotherapy indications in Austria. *Radiother Oncol* 2004;73 (Suppl 2):S29-34.
3. Martín M, Llombart-Cussac A, Lluch A, et al. Estudio epidemiológico del grupo GEICAM sobre el cáncer de mama en España (1990-1993): proyecto "El Álamo". *Med Clin* 2004;122(1):12-17.
4. Martín M, Mahillo E, Llombart-Cussac A, et al. The "Alamo" project (1990-1997): two consecutive hospital-based studies of breast cancer outcomes in Spain. *Clin Trans Oncol* 2006;8(7):508-518.
5. Foroudi F, Tyldesley S, Walker H, et al. An evidence-based estimate of appropriate radiotherapy utilization rate for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1240-53.
6. Algara M, Sanz X, Foro P et al. Use of radiation treatment units in breast cancer. Changes in last 15 years. *Clin Transl Oncol* 2008;10:47-51.
7. Munshi A, Budrukkar A. Hypofractionated radiation therapy in breast cancer: a revolutionary breakthrough or a long way to go?. *J Clin Oncol* 2007;25(4):458-9.
8. Whelan T, Mackenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(15):1143-50.
9. The Start Trialists Group. The UK Standardisation of breast Radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371(9618):1098-107.
10. Rodríguez N, Algara M, Sanz X et al. In regard to dr Ortholan et al. *Int J Radiat Biol Oncol Phys* 2005;62(2):616.
11. Algara M, Foro P, Reig A et al. Edad avanzada y neoplasia de mama. Utilidad del hipofraccionamiento. Resultados preliminares. *Oncología* 1999;22(4):35-40.
12. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25(22):3259-65.
13. Conferencia de consenso sobre: Reconstrucción mamaria. Sociedades Españolas de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora, de Oncología Radioterápica, de Diagnóstico por la Imagen en Mama y Sección de Patología Mamaria de la Asociación Española de Cirujanos. Valencia, Septiembre de 2007.
14. Pomahac B, Recht A, May JW et al. New trends in breast cancer management: is the era of immediate breast reconstruction changing? *Ann Surg* 2006;244:282-8.
15. Hussien M, Salah B, Malyon A et al. The effect of radiotherapy on the use of immediate breast reconstruction. *Aur J Surg Oncol* 2004;30(5):490-4.
16. Wright JL, Cordeiro PG, Ben-Porat L et al. Mastectomy with immediate expander-implant reconstruction, adjuvant chemotherapy, and radiation for stage II-III breast cancer: treatment intervals and clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):43-50.
17. Thomson HJ, Potter S, Greenwood RJ et al. A prospective longitudinal study of cosmetic outcome in immediate latissimus dorsi breast reconstruction and the influence of radiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2008;15(4):1081-91.
18. Soong IS, Yau TK, Ho CM, et al. Post-mastectomy radiotherapy after immediate autologous breast reconstruction in primary treatment of breast cancer. *Clin Oncol* 2004;16:283-9.
19. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1233-41.
20. Veronesi U, Cascinelli N, Luigi M et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1227-32.
21. Algara M, Valls A, Foro P et al. Control local y resultado estético en el tratamiento conservador del cáncer de mama. Análisis de 397 casos consecutivos. *Rev Clin Esp* 1999;199(1):18-24.
22. Algara M, Sanz X, Foro P et al. N Risk factors of local relapse in breast cancer: the importance of age. *Clin Transl Oncol* 2007;9:110-6.
23. Guinot L, Arribas L, Guedea F et al. Irradiación parcial de la mama con braquiterapia: un nuevo enfoque terapéutico. *Rev Senología Patol Mam* 2006;19(3):82-7.
24. Limbergen EV, Weltens C. New trends in radiotherapy for breast cancer. *Curr Opin Oncol* 2006;18(6):555-62.
25. Intra M, Leonardi C, Luini A et al. U. Full dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast surgery: broadening the indications. *Arch Surg* 2005;140(10):936-9.
26. Hershman DL, Wang X, McBride R et al. Delay in initiating adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(5):1353-60.
27. Vujovic O, Cherian A, Yu E et al. The effect of timing of radiotherapy after breast-conserving surgery in patients with positive or close resection margins, young age, and node-negative disease, with long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):687-90.
28. MacDonald SM, Teghian AG. Partial breast irradiation: towards a replacement for wholebreast irradiation? *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7(2):123-34.
29. Pérez LA, Calvo FL et al. Guía terapéutica de soporte en oncología radioterápica. Grupo de Investigación en Oncología Radioterápica. Barcelona: 1ª ed; Masson; 2004.
30. Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005;16:97 (6):419-24.
31. McQuestion M. Evidence-Based Skin Care Management in Radiation Therapy. *Seminars in Oncology Nursing* 2006;22(3):163-73.
32. Roy I, Fortin A, Larochelle M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiotherapy and Oncology* 2001;58:333-9.
33. Burch S, Parker, Vann AM, Arazie JC. Measurement of 6-MV X-Ray Surface Dose when Topical Agents are Applied Prior to External beam Irradiation. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys* 1997;38,2:447-51.
34. Williams MS, Burk M, Loprinzi CL, et al. Phase III doubleblinded evaluation of aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:345-9.
35. Fisher J, Scott C, Stevens R et al. Randomized phase III study comparing Best Supportive Care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 97-13. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2000; 48,5:1307-10.
36. Pommier P, Gomez F, Sunyach MP et al. Phase III Randomized Trial of Calendula Officinalis Compared With Trolamine for the Prevention of Acute Dermatitis During Irradiation for Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1447-53.
37. Carusso DM, Foster KM, Blome-Evenweil SA et al. Randomized Clinical Study of Hidrofiber Dressing with Silver or Silver Sulfadiazine in the Management of Partial-Thickness Burns. *Journal of Burn Care & Research* 2006;27,3:298-309.

► Chapter 14

Chemotherapy and biological treatment in early breast cancer.

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

Introduction.

The objective of systemic adjuvant treatment is to eradicate micrometastasis (in spite of there being excellent local treatment) in all breast cancer patients, in order to reduce local and distant recurrence and to increase survival.

Chemotherapeutical Adjuvant Treatment.

► Indications.

Traditionally, lymph node status has been the most important prognostic factor in breast cancer and has permitted the classification of two large patient groups: those with and without axillary affectation. Whilst for patients with axillary affectation there is always the option of chemotherapy, for those without affectation the indications are the following (Table 14.1):

TUMOR SIZE	WITHOUT RISK FACTORS	WITH RISK FACTORS
► Less than 10 mm	Yes HR +, HT Yes HR -, CT yes >5mm	Yes HR +, CT + HT Yes HR -, CT
► Between 10-20 mm	Yes HR +, HT in elderly patients. The rest CT + HT Yes HR -, CT	Yes HR +, CT + HT Yes HR -, CT
► Greater than 20 mm	Yes HR +, CT + HT Yes HR -, CT	Yes HR +, CT+ HT Yes HR -, CT

Table 14.1. Adjuvant treatment in patients with negative lymph nodes.

According to the 2001 Sant Gallen consensus the following are considered risk factors: age < 35 years, tumor size > 2 cm, histologic grade 2-3, negative hormonal receptors, overexpression / amplification of HER2, and the presence of vascular or lymphatic invasion.

Nevertheless, thanks to molecular biological studies and genetic profiles, changes are currently being introduced which will allow a new classification, with prognostic and response predictive value, to be established in place of the classic one.

Amongst the advances that have been made two genetic platforms, Oncotype DX^{®1} and MammaPrint², are of particular importance. Oncotype DX^{®1} is a genetic signature that is being ever more widely used in the United States, in order to take decisions concerning patients without axillary affectation and with positive hormonal receptors, samples of which are performed in paraffin. It is based on a panel of 21 genes applied retrospectively in trials performed by the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) using tumors without axillary affectation. From the panel, the Recurrent Score (RS), a rating with a moving scale, is obtained. Following the RS the patients are divided into three prognostic groups: < 18 points, recurrence at 10 years is 6.8%; 18-30 points, 14.3%; and > 30 points, 30%, respectively. An ongoing prospective study (TAYLORx) is at present validating the signature. The Netherlands Cancer Institute (NKI) has studied the levels of genetic expression in fresh tumor tissue and established a profile of 70 genes in order to predict premature distant metastasis (recurrence < 5 years). It has designed a chip named MammaPrint² which evaluates the mRNA expression of the 70 genes in triplicate and is to be used in patients with and without axillary affectation. Its prospective evaluation has been established following the results from the MINDACT trial which is still in the recruiting phase.

Anthracycline regimens.

- The advantage of the regimens with anthracyclines with respect to those without, such as CMF, has been demonstrated in a number of studies. Moreover, the latest Oxford meta-analysis³ showed statistically significant reductions in annual recurrence risk (12%) and death (11%) with regard to CMF. The advantage is unrelated to such factors as whether tamoxifen was used or not, hormonal status or axillary affectation.
- The most commonly used regimens in Europe are FAC (5-fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide) or FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide) in contrast to AC (adriamycin-cyclophosphamide) which is more widely employed

in the United States. Optimum duration is of 6 cycles (4 with the AC regimen) administered every 21 days.

- Regimens with anthracyclines and without taxanes are used in patients with negative lymph nodes, and where adjuvant chemotherapy is indicated, but who do not present any of the St Gallen risk factors.
- The most usual toxicity derived from anthracyclines is alopecia which is present in 100% of the patients, and emesis, the incidence of which has significantly decreased after the introduction of potent antiemetic medication (Ondasetron, Granisetron, Tropisetron, Palonosetron and Aprepitant). Nevertheless, of the various forms of toxicity that have been reported, cardiac toxicity remains the most relevant.

Anthracycline and taxane regimens.

- Anthracycline and taxane regimens have been traditionally used in the adjuvant treatment of patients with axillary affectation. In patients with negative lymph nodes that present risk criteria the incorporation of taxanes has been more recent. This is due to the results of such studies as TARGET O or GEICAM 9805⁴ which evaluated the role of TAC (docetaxel, adriamycin, cyclophosphamide) and compared it with FAC in patients with St Gallen risk factors, but without axillary affectation. Statistically significant differences concerning disease-free survival were found in favor of TAC. Other studies with a similar design, such as GEICAM 2003-10, are pending results.
- Anthracycline and taxane administration may be sequential with regimens such as AC x 4 cycles followed by docetaxel three times a week x 4 cycles, or weekly paclitaxel x 12 cycles, or concomitant with the TAC regimen x 6 cycles. Various studies have compared concurrent administration with sequential (AC followed by docetaxel versus TAC). The NSABP-B30⁵ and BCIRG-005⁶ studies were presented at the 2008 San Antonio Breast Cancer Symposium with contradictory results. Whilst the former study showed statistically significant differences in terms of progression-free survival and overall survival in favor of sequential treatment,

these differences did not reach those achieved by the latter, showing equality in terms of efficiency.

- In young patients, with good overall health, there is a tendency to use the TAC regimen, always accompanied by growth factors (G-CSF) which are administered as a prophylactic measure due to the fact that without this treatment the rate of febrile neutropenia is 24%.
- The most frequent forms of toxicity associated with the administration of taxanes are alopecia, artromialgias, neurotoxicity, water retention, and hematological toxicity. Emesis is considerably less significant than in the case of anthracycline use.
- Data has recently been published from a meta-analysis carried out by De Laurentis et al⁷ which evaluated the role of taxanes in adjuvant treatment. The meta-analysis, consisting of 13 studies with more than 20.000 patients, recorded a statistically significant reduction of 17% in the risk of relapse, and a 15% reduction in the risk of death, from adding taxanes to anthracycline treatment. The reductions were unrelated to the type of taxane employed, state of the hormone receptors, age of the patient, or axillary affectation.

Regimens without anthracyclines.

- In recent years a large number of retrospective studies have evaluated the benefits of anthracyclines in adjuvant treatment with reference to HER2. They have suggested that the benefits obtained are limited to patients with c-erbB2 overexpression and consequently the use of anthracyclines is not appropriate for HER2 negative patients. The latest work to be published is the meta-analysis of Gennari et al⁸ which includes 8 studies in which regimens with and without anthracyclines are compared. In those patients with overexpression / amplification of HER2, the regimens with anthracyclines displayed higher rates of progression-free survival and overall survival with respect to those without anthracyclines. The same regimens, however, in HER2 negative patients did not show benefits in progression-free survival and overall survival.
- The publication of the BCIRG 006 study⁹ in which a TCH regimen (docetaxel, carboplatin

and trastuzumab), with an efficiency similar to AC x 4 cycles followed by docetaxel and trastuzumab x 4 cycles, was proposed as an alternative, questions the role of anthracycline use in HER2 positive patients.

- The United States Oncology Research Trial 9735¹⁰, which compared AC with TC (docetaxel, cyclophosphamide) in patients at stages I, II and III, reported statistically significant differences in the rate of progression-free survival in favor of TC. With respect to overall survival, the differences did not reach statistical significance.
- Nevertheless, the positive results from the studies without anthracyclines should be considered, for the moment, as a possible alternative for those patients in which toxicity due to their use should be avoided.

Regimens with new chemotherapy agents.

• Capecitabine.

- Whilst capecitabine has not yet been approved for adjuvant treatment of breast cancer various studies have evaluated its role in this context, for example the Finnish Study FinXX-trial¹¹ which was presented at the 2008 San Antonio Breast Cancer Symposium. It is a phase III study in which patients with positive lymph nodes or negative lymph nodes of risk, are randomized in order to receive docetaxel followed by FEC, in contrast to an experimental group that receive capecitabine and docetaxel followed by capecitabine, epirubicin and cyclophosphamide. The capecitabine group demonstrated benefits in both progression-free survival and overall survival with the latter reaching statistical significance.
- Other studies, at present in the recruiting stage and pending definite results, include the CIBOMA for tumor patients with triple negative profiles and the GEICAM 2003-10 trial.

• Gemcitabine.

- The role of gemcitabine in the treatment of early breast cancer has been the subject of such studies as the tAnGo, presented at ASCO 2008, with negative results for the moment.

Biological Adjuvant Treatment.

• Trastuzumab.

- The HER2 receptor is found amplified in approximately 25% of breast cancer patients which implies an increased risk of metastasis and a reduction in time of progression and overall survival.
- The anti-HER2 monoclonal antibodies have been the first therapeutic strategy to be used in the treatment of HER2 positive breast cancer. Trastuzumab (Herceptin®) is a humanized monoclonal antibody that recognizes extracellular domain and possesses anti-tumoral activity.
- Four phase III trials (NSABP B-31, NCCTG N9831, analyzed together)¹⁰, HERA^{11,12} and BCIRG⁸ have evaluated the incorporation of adjuvant trastuzumab in HER2 positive patients¹³. The trials have shown statistically significant differences in both progression-free survival and overall survival. Most of the patients included in these trials presented lymph node affectation, as a result, chemotherapy for these patients should always be accompanied by trastuzumab.
- The use of trastuzumab in patients with negative lymph nodes and HER2 overexpression has only been analyzed in two studies, the HERA and the BCIRG 006, each of which included approximately 30% of patients without axillary affectation. In both studies there was a statistically significant reduction in relapse risk in the trastuzumab groups. The difference was maintained in the subgroup analysis for those patients without axillary affectation. Treatment of patients with HER2 overexpression / amplification, negative lymph nodes, and relapse risk factors should, therefore, be based on the administration of chemotherapy accompanied by trastuzumab¹³.
- The principle toxicity from trastuzumab concerns the heart, with a decrease in the left ventricular ejection fraction, for this reason, it should always be sequentially administered with anthracyclines. On the other hand, as the taxanes do not cause any significant heart toxicity their administration may be concurrent with

trastuzumab. During trastuzumab treatment the left ventricular ejection fraction should be monitored by ecography or a radionuclide scan every three months.

• Lapatinib.

- Lapatinib is a tyrosine kinase inhibitor which acts on HER2 and EGFR. A number of studies have demonstrated its efficiency in cases of metastatic HER2 positive breast cancer. At present there are two studies, the TEACH and the ALTTO, with results pending concerning its role in adjuvant treatment.

• Bevacizumab.

- Due to the fact that bevacizumab, in combination with taxanes, has been shown to increase progression-free survival in advanced stages of breast cancer, a number of adjuvant studies have been developed.
- Currently, data only exist on phase II studies with AC followed by paclitaxel. A possible increase in heart failure has been indicated when bevacizumab was simultaneously administered with anthracyclines. No data concerning efficiency have been published as yet.

■ References.

1. Paik S, Shak S, Tang G et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-26.
2. Van de Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999-2009.
3. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
4. Martín M, Lluch A, Seguí M. et al. Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for high-risk, node-negative breast cancer comparing TAC with FAC: 5-year efficacy analysis of the GEICAM 9805 trial. *J Clin Oncol* 24;34:5381-7.
5. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE, et al. NSABP B-30: Definitive analysis of patient outcome from a randomized trial evaluating different schedules and combinations of adjuvant therapy containing doxorubicin, docetaxel and cyclophosphamide in women with operable, node-positive breast cancer. 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-14, 2008; San Antonio, Texas. Abstract 75.
6. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J et al. BCIRG 005 main efficacy analysis: a phase III randomized trial comparing docetaxel in combination with doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) versus doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC[®]T) in women with Her-2/neu negative axillary lymph node positive early breast cancer. *SABCS 2008*. Abstract 77.
7. De Laurentiis M, Cancellaro G, D'Agostino D et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 1;26(1):44-53.
8. Gennari A, Sormani MP, Pronzato P et al. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Jan 2;100(1):14-20.
9. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACTAM) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *SABCS 2005*. Abst 1.
10. Jones SE, Holmes FA, O'Shaughnessy SA et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1177-83.
11. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P, Huovinen R et al. Significant improvement in recurrence-free survival (RFS) when capecitabine (X) is integrated into docetaxel (T) → 5-FU + epirubicin + cyclophosphamide (CEF) adjuvant therapy for high-risk early breast cancer (BC): interim analysis of the FinXX-trial. *SABCS 2008*. Abstract 82.
12. Romond EH, Pérez EA, Bryant J. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2- positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673-84.
13. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2- positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1659-72.

► Chapter 15

Adjuvant hormonal treatment in breast cancer.

M. Bellet Ezquerro.

The objectives of systemic adjuvant treatment are to decrease recurrence and increase global survival. It is widely accepted that after primary surgical intervention up to 40% of patients, taking into consideration both those with negative and positive lymph nodes, experience recurrence at ten years. Moreover, approximately 60 to 70% of these patients present hormone-sensitive primary tumors ($\geq 10\%$ of nuclear staining by immunohistochemical techniques). For this subgroup of patients, systemic hormonal treatment represents a crucial therapeutic maneuver and is, in many cases, the most relevant factor for reduction in the risk of recurrence. Adjuvant hormonal treatment (AHT) is applied in almost all cases, either as a systemic option on its own (in low risk tumors including ductal carcinoma *In Situ*) or after chemotherapy in high risk tumors. It is not offered to patients with hormone receptor (HR) negative tumors due to the fact that there is no relevant benefit¹. When considering AHT, there is a difference in treatment for pre- and postmenopausal women.

Adjuvant Hormonal Treatment in Postmenopausal Patients.

For decades, tamoxifen (selective estrogen receptor modulator, competitive mechanism of action, 20 mg/d x 5 years dose) has been considered the gold standard for AHT. Indeed, a meta-analysis¹ has reported a reduction of 42% and 23% in the annual rates of recurrence and death, respectively, in a postmenopausal population with and without lymph node affection. More recently, multiple studies²⁻¹⁷ have demonstrated the benefits of implementing the latest generation of aromatase inhibitors (AI) (letrozole 2.5 mg/d, anastrozole 1 mg/d, exemestane 25 mg/d) in AHT for postmenopausal patients. The mechanism of action of the AI is the inhibition of the conversion of androgens to estrogens which results in a decrease of $\geq 90\%$ of the circulating estrogens. The effects of the AI have been evaluated by substituting tamoxifen

for AI either from outset (initiation therapy)²⁻⁶; substituting it after 2-3 years of adjuvant treatment with tamoxifen (switch or sequential therapy); or incorporating AI after 5 years of tamoxifen (continuation therapy)⁵⁻¹⁷. The updated results from the main studies of each strategy are resumed in Table 15.1 (See pag. 171).

► AI versus tamoxifen: initiation strategy.

The ATAC study² (Anastrozole, Tamoxifen Alone or in Combination) was the first to publish results. At 100 months, and only taking into consideration an estrogen receptor positive (ER+) population, treatment with anastrozole was associated with significant benefits in terms of disease-free survival (DFS) and distant recurrence-free survival (DRFS), although without impact on global survival (GS). In the BIG1-98⁴ study, with a 79 month follow-up, benefits in DFS were observed in the letrozol arm, with a tendency to a better GS ($p=0.08$) which could marginally attain statistical significance after eliminating the subgroup (25%) of patients who had been crossed from tamoxifen to letrozol.

The most recent study to publish results has been the TEAM⁶ which was, at first, a direct comparison between exemestane and tamoxifen x 5 years. The original study design was modified at 2.75 years after start-up, that is to say, the monotherapy tamoxifen arm became sequential (tamoxifen x 2-3 years changed to exemestane x 2-3 years) when the positive results from the IES study became known. The results, however, from 2.75 years onwards are limited to the comparison of the two monotherapies in which significant benefits have been found for DFS and DRFS. With respect to DFS, there was a non-significant benefit in the intention to treat analysis which reached statistical significance in the analysis of the treatment actually received. In summary, the three studies with initial AI describe modest benefits in DFS with respect to tamoxifen without, for the moment, being able to confer superiority for any one AI in the initial strategy. Ongoing randomized studies (FACE: letrozol versus anastrozol x 5 years and MA.27: exemestane versus anastrozol) should help to provide some answers in the future.



► Strategy studied	► Scheme	► N	► Seg(m)	► Recurrence free survival		► Distance recurrence free survival		► Global survival
				Relative risk reduction (%)	Absolute risk reduction (%)	Relative risk reduction (%)	Absolute risk reduction (%)	Relative risk reduction (%)
► Initiation								
ATAC ^{2a}	A vs T	6241	100	15 (p=0.003)	2.4 (5a) 4.1 (10a)	16 ^{aa} (p=0.02)	1.3 (5y) 2.4 (10y)	3 (p=0.7)
BIG 1-98 ³	L vs T (Core Analysis)	4922	51	18 (p=0.007)	2.9	19 (p=0.03)		(p=0.35)
BIG1-98 ⁴	L vs T (25% crossed to L in the Tarm)	4922	76	ITT:12 (p=0.03) Cens:16 (p NR)	NR	ITT:15 (p=0.05) Cens:19 (p NR)	NR	ITA:13 (p=0.08) Cens:19 (p NR)
Meta-analysis ⁵	A/L vs T	9856	46.8	20 p=0.00004)	2.9 (5y) 3.9 (8y)	12 (p=0.04)	NR	7 (p=0.28)
TEAM ⁶	T vs E (analysis at 2.75 years, before switch)	9766	32	ITA (DFS): 11% (p=0.12) BP: 17% (p=0.02) ITA (RFS): 15% (p=0.02)	NR	ITA:19 (p<0.03)	NR	NR
► Switch or sequential strategy (after 2-3 years of tamoxifen)								
IES ⁷	T→ E vs T	4742	55.7	24 (p=0.00019)	3.3	17 (p=0.03)	NR	15 (p=0.08) 17 (p=0.05) ^b
ARNO 95 ^{8c}	T→ A vs T	979	30.1	34 (p=0.049)	4.2	NR	NR	47 (p=0.045)
ABCSG8 ⁹ (sequential)	T→ A vs T	2192	72	21 (p=0.038)	NR	14 NS	NR	23 (p=0.025)
ABCSG8 /ARNO ¹⁰	T→ A vs T	3224	28	40 (p=0.0009)	3.1	39	2	NR (p=0.16)
ITA ¹¹	T→ A vs T	448	64	44 (p=0.01)	5.8	NR	NR	44 (p=0.1)
Meta-analysis ARNO / ITA ABCSG8 ¹²	T→ A vs T	4006	30	41 (p= 0.0001)	3	39 (p=0.002)	2	29 (0.04)
Meta-analysis ARNO ITA ABCSG8 IES ¹³	T→ A/E vs T	9015	43.9	29 (p<0.00001)	3.1 (3y) 3.5 (6y)	24 (p=0.001)	NR	22 (p=0-02)
GROCTA4B+ ITA ¹⁴	T→ AG vs T T→ A vs T	828	78	NR	NR	NR	NR	49 (p=0.007)
BIG1 98+FEMTA ^{4 d}	L vs T→ L	3094	71	HR 1.05 (0.84-1.34) (in favor of L)	1.8 (2.3N+,1.4N-) 0%	HR 1.22 (0.88-1.69) (in favor of L)	NR	HR 1.13 (0.83-1.53) (in favor of L)
	L vs L→T	3086		HR 0.96 (0.76-1.21) (in favor of L→T)		HR 1.05 (0.75-1.47) (in favor of L)		HR 0.90 (0.65-1.24) (in favor of L→T)
► Continuation strategy (after ≈ 5 years of tamoxifen)								
MA 17 ¹⁵	T→ L x5 y vs T→ Placebo	5170	30	42 (p<0.001)	4.6 ^e	40	2.9 ^e	18 (p=0.3) 39 (p=0.04) en N+
NSABP 33 ¹⁶	T→ E x5 y vs T→ Placebo	1562 ^f	30	DFS:32 (p=0.07) RFS: 56 (p=0.004)	2 ^g 2	31 (p=0.13)	NR	NS
ABCSG 6a ¹⁷	T(± AG)→ A x3 y Vs T(± AG)→ ∅	856	62.3	RFS: 38 (p=0.031)	4.7 (RFS10y)	47 (p=0.034)	3.4 (5y)	NS (p=0.89)

Table 15.1. Adjuvant AI studies: results.

T: tamoxifen, A: anastrozol, L: Letrozol, E: exemestane, AG: aminoglutethimide; NS: not statistically significant; NR: not reported; ITA: by intention to treat analysis; BP: by protocol, results based on treatment actually administered; HR: hazard ratio; DFS: disease-free survival; RFS: recurrence-free survival; ^adismissed combination arm, results applicable to ER+ population; ^{aa}time to distant recurrence ^bexcluded 122 ER- patients, ^cexcluded ER- patients, ^dexpressed in HR and confidence intervals of 99%. ^eEstimated at 4 y ^f prematurely terminated after the results of the MA.17 study were published ^gEstimated at 4 y.

► **AI after 2-3 years of tamoxifen: switching and sequential strategies.**

Studies which use anastrozol (ARNO⁸/ ABCSG8⁹ / ITA¹¹) and exemestane (IES)⁷ have reported benefits in DFS for those arms that received AI after 2-3 years of tamoxifen. In the most recent update of the IES study⁷, a tendency for a benefit in GS in all patients was observed. It reached marginal statistical significance when the negative hormonal receptor population was excluded. A joint analysis of the three studies with anastrozol¹² revealed a significant GS benefit ($p=0.04$) which was confirmed in a second meta-analysis¹³ which included a trial with exemestane (an absolute increase in GS at 6 years of 2.2%). This second meta-analysis also reported a greater reduction in recurrence during the three years of AI treatment (HR: 0.60) than in the posterior period (HR: 0.92) which suggests the possibility of prolonging AI treatment. In the majority of the studies mentioned, randomization was carried out 2-3 years after surgery (switching strategy) which implies a selection bias for a population with a better prognosis, without relapse in the first two years. The only study which randomized patients immediately after surgery (sequential strategy) was the ABCSG8⁹ which reported an initial benefit in DFS that was not later significant. These results, apparently inferior to those from the switching strategy, were originally attributed to the inclusion in the analysis of patients with early relapse. Nevertheless, a later update of results showed that the sequential strategy was also related with a better DFS and GS, and the lack of previous benefit was due to the inclusion in the study of patients assigned to tamoxifen who had been crossed with anastrozol after the positive results from other studies had been made known. Finally, recent data referring to the sequential strategy have come from the BIG1-98⁴ study. Assuming the superiority of letrozol versus tamoxifen from previous data, the arm of letrozol in monotherapy was compared with both sequences (tamoxifen x 2 years followed by letrozol x 3 years; letrozol x 2 years followed by tamoxifen x 3 years). Treatment with letrozol x 5 years

was associated with a better DFS and DRFS with respect to the tamoxifen followed by letrozol sequence. However, DFS and DRFS were equivalent, and GS had a tendency to be lower with respect to the letrozol followed by tamoxifen sequence. Table 15.1 (See pag. 171).

► **AI continuation strategy after 5 years of tamoxifen.**

The fact that more than 50% of cases of relapse in ER+ patients treated with tamoxifen occur after 5 years is based on the MA17¹⁴ study which randomized patients receiving letrozol versus a placebo after five years of tamoxifen treatment. An internal analysis, with a 30 month follow-up, revealed a significant benefit in DFS for all patients, and GS benefit for patients with lymph node affection. As a consequence, the study was closed and letrozol was offered to the control patients. After this decision doubts arose as to the optimum duration of the treatment (2.5 versus 5 years, as originally designed). A later report observed that risk factors for DFS and DRFS improved significantly with the prolongation of letrozol treatment up to at least 48 months. In practice, most researchers have offered continuation strategy letrozol x 5 years, including to patients at risk who have been some time without AHT as data exist suggesting benefits for this subgroup. Two smaller studies, the NSABP B33¹⁵ and the ABCSGa¹⁶ with a similar design, but using exemestane and anastrozol, respectively, have confirmed the good results in recurrence with AI continuation.

► **Adverse effects of tamoxifen and the AI.**

Tamoxifen treatment has been associated with an increase in flushing, thromboembolism, cerebrovascular events, vaginal discharge or bleeding; the need for endometrial biopsies and hysterectomies; and even endometrial cancer. AI treatment has been related to a higher incidence of artromyalgias, osteoporosis, fractures, and hypercholesterolemia (in contrast to the protective effect of tamoxifen) and, in some studies, severe cardiac events. Detailed revisions have been recently published which offer exhaustive information about the adverse effects and quality of life described in each study¹⁷.

• **Conclusions and recommendations for adjuvant hormonal treatment in postmenopausal patients.**

The AI have consistently shown a benefit in DFS irrespective of the strategy employed (initiation, switching / sequence or continuation) and present an acceptable toxicity profile. Most individual studies have not described benefits in GS for various reasons (death due to intercurrent causes, lack of follow-up, or inadequate statistical power). An increase in DFS, and above all in DRFS, was considered a sufficiently important objective for the American Society of Clinical Oncology (ASCO) to recommend in 2004 the inclusion of AI in adjuvant treatment for all HR+ postmenopausal patients. A decision that was irrespective of whether it concerned an initiation strategy or after 2-3 or 5 years of tamoxifen treatment once the need for follow-up, prevention measures, and early treatment of the most common adverse effects (bone mineral density loss and hyperlipemia)¹⁸ had been established. This strategy was confirmed in the latest St Gallen International Consensus Meeting concerning adjuvant treatment¹⁹ with most experts recommending the AI initiation strategy. An opinion that was probably influenced by the most recent data from the BIG-1 study concerning sequential strategies. Initial AI treatment is particularly recommended in patients considered to be at high risk, that is to say, having tumors with a high proliferation index (Ki67) and lymph node affectation. According to data from the BIG 1-98 study, in the case of low tolerance to AI initiation strategy (40% arthralgias at care level) a change to tamoxifen, above all from the first two years, may be considered. The optimal treatment duration and AI to be employed has yet to be established, although a number of randomized clinical trials (NSABP B-42, NCT00279448, NCT 00036270, NCT00295620, MA17R) have been set up to answer these questions.

Adjuvant Hormonal Treatment in Premenopausal Patients.

• **Tamoxifen.**

In contrast to postmenopausal patients, tamoxifen for 5 years continues to be the indisputable leader

in AHT for premenopausal HR+ women. A meta-analysis¹ described a reduction of 30% and 24% in recurrence and death risks, respectively, for this subgroup. It also reported that this benefit was unchanged irrespective of the administration or not of chemotherapy (CT). In addition, tamoxifen treatment has been associated with a reduced number of adverse effects (endometrial cancer, thrombosis) in a population aged less than 50 years. Whilst the established duration is of 5 years, recent data from the ATLAS study²⁰ suggest an added benefit for recurrence if treatment is continued beyond this period. As a result, until more definite data are available this could be an option to be considered for a high risk patient who will still be premenopausal after this period. A recently raised question has been the existence of approximately 4%-7% slow metabolizers of CYP2D6 (hepatic cytochrome which catalyzes the conversion of tamoxifen, a prodrug, into its active metabolites) which may benefit less from AHT with tamoxifen. In a similar fashion, certain potential inhibitors of CYP2D6 such as the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants (fluoxetine and paroxetine amongst others) can also decrease the efficiency of tamoxifen²¹.

Whilst there are tests currently available to individually determine the metabolizing state of CYP2D6, the results are not always consistent with the most recently published ones. For this reason, the tests are not considered feasible although the previously described pharmacological interventions are highly recommended.

• **Suppression of ovarian function.**

Ovarian function may be suppressed by irreversible ablative maneuvers (oophorectomy and ovarian irradiation) or reversible ones (LHRH analogues). In the same way as AHT, its indication, after more than 50 years of investigation, is still controversial. A situation due the limitations of the studies performed up to the present which include a lack of selection for HR+ in the population studied, not taking into account the possible castrating effect of CT which under-evaluates an additional suppressive maneuver, and a lack of a standard control arm with tamoxifen. The most relevant data concerning

adjuvant ovarian ablation / suppression (OA / OS) come from individual studies such as the EBCTCG meta-analysis¹ published in 2005 and the EBCTCG meta-analysis of 2007 of clinical trials with LHRH agonists in ER+ patients²². On the basis of these meta-analyses the following may be affirmed:

- Definitive ablation as **monotherapy**, in the absence of CT, has been associated with a statistically significant reduction of 30% in annual risks of recurrence and death¹. On the other hand, monotherapy treatment with LHRH agonists has been associated with a reduction in the annual risk of recurrence and death by 28% and 18%, respectively, without statistical significance probably due the limited number of analyzed patients (338) and lesser follow-up²².
- From the data of 6 individual studies²³⁻²⁸ and a meta-analysis with LHRH analogues (N = 3184)²² it has been reported that **OA / OS benefit is equivalent to that obtained by CMF-type CT** (which causes amenorrhea in 60% of the patients), and that the **association of OA / OS with tamoxifen is at least equivalent, if not superior, to CMF-type CT or FAC / FEC** with anthracycline doses that are nowadays considered suboptimal (4 individual studies²⁹⁻³² and a meta-analysis of 1577 patients²²).
- Nevertheless, the most interesting question at present which is whether the addition of **OA/OS** to CT in the absence or (more significantly) presence of tamoxifen, provides any benefit, remains unanswered. The six most relevant studies are resumed in Table 15.2^{26,33-37}. The three larger scale studies (E 5188³³, IBCSG VIII²⁶, and FNCLCC³⁴) which had a larger proportion of HR+ selected patients, did not report benefits in DFS with the addition of the LHRH agonist (2, 3 or 5 years) for a global group of women. However, there was a DFS benefit after CT for ER+ women aged less than 40 years. In the ZIPP trial³⁵ the addition of goserelin was associated with a significant reduction of 20% in the risk of recurrence and death for the global group of patients, but not for those previously treated with CT. A fifth study (GABG-IVB93)³⁶ did not demonstrate differences with the addition of goserelin to CMF- or E-CMF-type CT.

In the LHRH agonist meta-analysis (2741 patients)²² the addition of OA / OS to CT, with or without tamoxifen, was related with a significant improvement in the annual risk of recurrence (12%) and death (13%). An analysis by subgroups showed that **the benefit was limited to the population aged less than 40 years** which was precisely the group least likely to experience CT-induced amenorrhea. Of the 13 studies that contributed to this analysis, tamoxifen was only employed in the 4 trials of the ZIPP.

Data from the ABC study³⁷, in which 2144 patients treated with adjuvant tamoxifen were randomized to receive OA/OS or not, should be included in this meta-analysis. No difference in DFS or GS were detected during the 5.9 years of follow-up. Analysis by subgroups showed statistically significant benefits for those patients aged less than 40 years which had not received CT.

Both the ZIPP and ABC studies have methodological limitations: there was a low rate of HR+ patients, and the assignation of CT and tamoxifen³⁵ was elective. Such design limitations and, above all, the lack of an adequately dimensioned study that could evaluate the role of OA/OS versus a pure arm of CT and tamoxifen over 5 years, signify that the question is still not definitively resolved. However, on an individual level, the addition of OA / OS to risk patients aged less than 40 years, and without CT-induced amenorrhea, appears reasonable. Fortunately, this issue will be addressed in the SOFT study, now under way, in which 300 women with ER+ tumors and post-CT estradiol levels (if they have received it) within the premenopausal range will be randomized in order to undergo for five years: standard tamoxifen treatment; OA / OS + tamoxifen; or OA / OS + exemestane.

► AI in premenopausal patients.

It is known that the AI have a suboptimal activity, that may even be stimulating, in the presence of residual ovarian activity³⁸.

► Reference	► N	► Treatment	► HR state	► Follow-up (y)	► Results
IBCSG VIII ²⁷	874 N-	Goserelin(G) x 2 y vs oral CMF vs CMF→G	ER+:68% ER-: 30% ER?: 3%	7	No benefit with the addition of goserelin Young patients tend to benefit from CMF→G
E 5188/ INTO101 ³⁴	1053 N+	CAF vs CAF+ G (5y) vs CAF+G (5a) +Tam (5y)	ER+100%	9.6	No benefit with the addition of G to CAF (yes in patients < 40 years) CAF+G+Tam: better DFS
FNCLCC ³⁵	926 N+ or G2/3	OA(RT)o triptorelin x 3y After CT vs only CT (77% with adria)	HR+69 HR- 19% HR?12%	9.5	No benefit OA/OS Better DFS in patients < 40 years and HR+
ZIPP trial ³⁶ (4 studies)	2710 Design 2x2 or simple random: G yes/no 43% N+	G + T x 2 y vs G x 2 y vs T x 2 y vs nothing 56% without previous CT	ER+ 51% ER - 24% ER? 25%	5.5	Better RFS and GS with G in all patients Better RFS with G in patients without CT GS (G vs nothing):HR 0.71(0.52-0.96) Insufficient evidence to conclude superiority of G+T vs only T
GABG IV-A-93 ³⁷	771 N-	Goserelin x 2y vs CMF x 3	Ha.R. ≈100%	4.9	RFS: no differences
ABC trial ³⁸	2144 Random. prior to CT or not permitted	OA/OS vs no T x 5 y Previous CT: 78% 91% OA	ER + 39% ER -18% ER? 43%	5.9	DFS and GS: without benefit Tendency to benefit in women <40 y without CT

T: Tamoxifen, OA/OS: ovarian ablation/suppression; G: goserelin; DFS: disease-free survival; RFS: recurrence-free survival; GS: global survival; Ha.R: Hazard ratio.

Table 15.2. Principal studies which have analyzed the role of OA / OS after chemotherapy, with and without tamoxifen.

As a result, the menopausal status must be confirmed before AI are indicated and they should not be indiscriminately prescribed due the mere presence of CT-induced amenorrhea. In the situation where a perimenopausal patient presents CT-induced amenorrhea it is preferable to initiate adjuvant treatment x 2-3 years with tamoxifen, and then consider the possibility of switching to AI when there is a stronger guarantee of a definite menopausal status.

The efficiency of the AI together with OA / OS is being explored in randomized studies such as the previously-mentioned SOFT. The ABCSG12 study³⁹, one of the first to provide results, compared goserelin + tamoxifen versus goserelin + anastrozol x 3 years in a population untreated with CT (95%) without observing differences in DFS at 5 years.

The study has been recently criticized for lacking a standard tamoxifen arm, setting a pre-established AHT time (3 years), and not obtaining statistical power to determine differences. Another ongoing study, the TEXT, is testing OS with tamoxifen or exemestane. Both the SOFT and TEXT studies will help to clarify the issue of the optimal endocrine treatment for premenopausal women suffering from breast cancer. In addition, they will provide data concerning toxicity, quality of life and sexual functionality, all of which are aspects of particular interest when taking into account the fact that the patients are young / middle-aged and the proposed hormonal treatments have a prolonged duration. Table 15.2.

References.

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
2. The Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination Trialists's Group: Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100 month-analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:45-53.
3. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B et al. Five years of letrozol compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: Update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:486-92.
4. Mouridsen HT, Giobbie-Hurder A, Mauriac L et al. BIG 1-98: a randomized double-blind phase III study evaluating letrozole and tamoxifen given in sequence as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, abstract n 13.
5. Ingle JN, Dowsett M, Cuzick et al. Aromatase inhibitors vs tamoxifen as adjuvant therapy for postmenopausal women with estrogen receptor positive breast cancer: meta-analyses of randomized trials of monotherapy and switching strategies. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, abstract n 12.
6. E. Jones, C. Seynaeve, A. Hasenburger et al. Results Of The First Planned Analysis Of The TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational) Prospective Randomized Phase III Trial In Hormone Sensitive Postmenopausal Early Breast Cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, abstract n 15.
7. Coombes RC, Kilburn LS, Snowden CF, on behalf of the Intergroup Exemestane Study. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:559-70.
8. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, et al: Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: The ARNO 95 study. *J Clin Oncol* 2007;25:2664-70.
9. Jakesz R, Gnant M, Griel R et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy in postmenopausal women with hormone-responsive early breast cancer: updated data from the Austrian breast and colorectal cancer study group trial 8. *SABCS 2008*; abstract 14.
10. Jakesz R, Jonat W, Gnant M et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366:455-62.
11. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol* 2006;Jun 17:suppl 7:vii 10-4.
12. Jonat W, Gnant M, Boccardo F et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: A metaanalysis. *Lancet Oncology* 2006;7:991-6.
13. Boccardo F, Rubagotti A, Aldrighetti D et al. Switching to an aromatase inhibitor provides mortality benefit in early breast carcinoma. Pooled analysis of two consecutive trials. *Cancer* 2007;109:1060-7.
14. Paul E, Goss, James N, Ingle, Silvana Martino et al. Randomized Trial of Letrozole Following Tamoxifen as Extended Adjuvant Therapy in Receptor-Positive Breast Cancer: Updated Findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(17):1262-71.
15. Mamounas EP, Jeong J, Wickerham DL et al. Benefit From Exemestane as Extended Adjuvant Therapy Following Five Years of Adjuvant Tamoxifen: Intent-to-Treat Analysis of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-33 Trial. *J Clin Oncol* 2008;26(12):1965-71.
16. Jakesz R, Greil R, Gnant M et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: Results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1845-53.
17. Eisen A, Trudeau M, Shelley W et al. Aromatase inhibitors in adjuvant therapy for hormone receptor positive breast cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews* 2008;34:157-74.
18. Eric P. Winer, Clifford Hudis, Harold J. Burstein et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the Use of Aromatase Inhibitors As Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Status Report 2004. *J Clin Oncol* 2005;23:619-29.
19. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD et al. Threshold for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1319-29.
20. Peto R, Davies C. on behalf of the ATLAS Collaboration. ATLAS (Adjuvant Tamoxifen, Longer Against Shorter): international randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 11,500 women-preliminary results SABCS 2007, abstract 48.
21. Goetz MP, Kamal A and Ames MM. Tamoxifen pharmacogenomics: The role of CYP2D6 as a predictor of drug response. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2008;83:160-6.
- 22.23. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer:a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007;369:1711-23.
23. Scottish Cancer Trials Breast Group. Adjuvant ovarian ablation vs CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: The Scottish Trial, *Lancet* 1993;341:1293-8.
24. Ejlersen B, Mouridsen HT, Jensen MB et al. Similar efficacy for ovarian ablation compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: From a randomized comparison of premenopausal patients with node-positive, hormone-receptor positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4956-62.
25. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W et al. Goserelin vs cyclophosphamide methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node positive breast cancer: the Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 2002;20:4628-35.
26. Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin vs either modality alone for premenopausal lymph-node negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer* 2003;95:1833-46.
27. Schmid P, Untch M, Kossé V et al. Leuprolerin Acetate Every-3-Months Depot Versus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil As Adjuvant Treatment in Premenopausal Patients With Node-Positive Breast Cancer: The TABLE Study. *J Clin Oncol* 2007;25:2509-15.
28. Minckwitz G, Graf E, Geberth M et al. CMF versus goserelin as adjuvant therapy for node-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in premenopausal patients: A randomised trial (GABG trial IV-A-93) *Eur J Cancer* 2006;42:1780-8.
29. Roche H, (FASG 05 trial), Roche H., Mihura J., de Lafontan B. et al. Castration and tamoxifen versus chemotherapy (FAC) for premenopausal, node and receptor positive breast cancer patients: a randomized trial with a 7 years median follow-up. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:Abstrat 17.
30. Boccardo P, Rubagotti A, Amoroso D et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;8:2718-27.
31. Jakesz R, Haumaninger H, Kubista E et al. Randomized Adjuvant Trial of Tamoxifen and Goserelin Versus Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil: Evidence for the Superiority of Treatment With Endocrine Blockade in Premenopausal Patients With Hormone-Responsive Breast Cancer—Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 2002;20:4621-7.
32. Roche HH, Kerbrat P, Bonnetterre J et al. Complete hormonal blockade

versus epirubicin based chemotherapy in premenopausal, one to three node-positive, and hormone-receptor positive, early breast cancer patients: 7-year follow-up results of Frech Adjuvant Study Group 06 randomised trial. *Ann Oncol* 2006;17:1221.

33. Davidson NE, O'Neill A, Vukov AM et al. Chemoendocrine Therapy for Premenopausal Women With Axillary Lymph Node-Positive, Steroid Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Results From INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005;23:5972-3.
34. Arriagada R, LE MG, Spielmann M et al. Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* Vol 2005;16:389-96.
35. Baum M, Hackshaw A, Houghton J et al. ZIPP International Collaborators' Group. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: results from the ZIPP study. *Eur J Cancer* 2006;42:895-904.
36. Kaufmann M, Graf E, Jonat W, et al. Goserelin versus control after adjuvant, risk adapted chemotherapy in premenopausal patients with breast cancer: GABG-IV B-93. *J Clin Oncol* 2004;22(14S):abstract 588.
37. Adjuvant Breast Trial Col. laborative Group. Ovarian Ablation or Suppression in Premenopausal Early Breast Cancer: Results From the International Adjuvant Breast Cancer Ovarian Ablation or Suppression Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:516-25.
38. Smith IE, Dowsett M, Tap YS et al. Adjuvant Aromatase Inhibitors for Early Breast Cancer After Chemotherapy-Induced Amenorrhoea: Caution and Suggested Guidelines. *J Clin Oncol* 2006;24:2444-7.
39. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncology* 2008;9:840-9.

► Chapter 16

Clinical follow-up in breast cancer.

B. Merck Navarro, F. Vicente García.

Early diagnosis and adjuvant treatment have significantly improved prognosis for breast cancer patients. Approximately 60% of all relapses take place within the first five years after treatment has finished, and their frequency decreases with time. Nevertheless, a percentage of these patients will develop systemic dissemination and may die because of it.

In spite of the fact that there is no evidence that early diagnosis of relapse, local or systemic, improves the chances of survival, most patients wish to be assured that they are disease-free and, in the case of relapse, that it be detected and treated as soon as possible¹. The previously-mentioned lack of benefit in survival has been documented in the ASCO clinical guide titled: The American Society of Clinical Oncology 2006 Update of the Breast Cancer Follow-up and Management Guidelines in the Adjuvant Setting. The society published in 1997 its first clinical guide regarding evidence for relapse detection, based on the concept that the use of a technique or medication was only justified if clinical results were improved. The clinical results were: benefits for overall survival or disease-free survival; improvement in quality of life; reduction of toxicity; and a satisfactory cost / efficiency ratio. The suggestions that ASCO put forward were guided by these criteria, and complimentary diagnostic examinations were recommended whenever they could show a positive impact on clinical results².

Breast cancer monitoring has been traditionally based on clinical exploration and mammography, although there are variations in the pattern of control which imply an additional cost. The study by Mille et al, illustrated by Khatcheressian, showed a price increase between 2.2 and 3.6 fold when diagnostic explorations were performed during follow-up in the absence of symptoms. With the implementation of the follow-up guide the cost was reduced by one third per case.

A number of randomized studies have evaluated intensive follow-up, in contrast to standard follow-up, and have not reported a benefit for survival (Level of evidence 2)³. An observation that has been supported by Rojas et al⁴ in their Cochrane study based on four randomized trials that included 3055 women. In their study, they found no differences in overall survival or disease-free survival between a group of intensive follow-up patients, with laboratory analysis and image tests, and those patients evaluated by clinical exploration and mammography. These conclusions have been confirmed in the clinical practice guide published by the Canadian Breast Cancer Initiative in 2005.

In contrast, the National Institute for Clinical Excellence (NICE)⁵ suggests terminating standard clinical follow-up and its control at Primary Health Care Centers at three years, with the possibility of rapid access to a Breast Unit in the case of relapse (patients taking part in clinical trials are not included). A recommendation that has low level evidence and has not been extensively applied.

In Spain, the patients are supervised by surgeons, gynecologists, medical oncologists and radiation oncologists. In the hospitals with multidisciplinary Breast Units follow-up is coordinated, thus reducing the number of unnecessary appointments, for those patients without symptoms for whom a physical examination is duplicated in a time of less than three months. To this end, it is recommended that a protocol be established for each hospital.

The progressive incorporation to the Breast Units of nurses specialized in senology is not only vital for an improved quality of care, but also provides the opportunity to set up educational programs aimed at recognizing relapse symptoms. Some medical societies, such as ASCO, have drawn up a guide for their patients.

Methods to evaluate relapse risk at ten years, such as Adjuvant! Online, permit the identification of subgroups in relation to risk of relapse and death on the basis of neoplasia pathological characteristics. At present, there are no studies that have analyzed the benefit of intensive follow-up in patients with greater risk.

Conclusions.

- All women should have a medical check-up, using clinical records and a physical examination, every 3–6 months during the first 3 years, and later every 6–12 months for the following 2 years. After which the check-ups should be yearly⁶.
- Senology specialists should inform the patients with regard to relapse symptoms such as: the appearance of new lymph nodes, bone pain, thoracic pain, dyspnoea, abdominal pain, or persistent severe headaches.
- After conservative treatment, control mammography should be carried out at least 6 months after finalizing radiotherapy and subsequently every year.
- Annual follow-up on the contralateral breast should be performed by mammography and physical examination.
- All women should be annually evaluated by a gynecologist⁷.

References.

1. Association of Breast Surgery at BASO 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35 Sup 1:1-22.
2. Klatcheressian JL; Wolff A; Smith TJ. et al. American Society of Clinical Oncology 2006 up-date of the breast cancer follow-up and management guidelines in the adjuvant setting. *JCO* 2006;24 (31):1-7.
3. Kramer R y Osborne CK. Evaluation of patients after primary therapy. En Harris JR et al: *Diseases of the breast* (1055-66). Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2004.
4. Rojas MP, Telaro E, Russo A et al. Follow up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database System Review*. 2005;25 (1):CD001768.
5. NICE. Improving outcomes in breast cancer-manual update. London: National Institute for Clinical Excellence 2002.
6. Sánchez Rovira P. y Salinas J. Seguimiento postratamiento. Recomendaciones. Niveles de evidencia. En GEICAM: Programa de formación multidisciplinar en cáncer de mama. Tomo II (124-8). Madrid 2006.
7. Téllez de Peralta FJ. Seguimiento y control del cáncer de mama operado. En *Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos: Cirugía de la mama*, Pág. 326-333. Madrid, 2006.

► Chapter 17

Oncological nursing. Breast unit. Day hospital. Oncological research.

G. Fierro Barrabés, M. Aguinaga Aizcorreta,
A. Arbona Rovira.

Breast cancer patients should be treated in specialized multidisciplinary units, which comply with internationally established criteria and provide attention at all stages of the disease, from screening to advanced care. The creation of these functional units signifies the introduction, within the hospital environment, of a specialized nursing model, which goes beyond mere care to include various aspects which are intended to cover four basic functions:

► **Care function.**

- To apply a care plan which includes therapeutic, preventive, and palliative actions.
- To collaborate with psychological assistance during the surgical process and posterior adjuvant treatment.
- To aid the patient's early discharge.

► **Teaching function.**

- To work with a healthcare program directed at the patient and principal carer.
- To give adequate, precise information that will decrease the patient's anxiety and alleviate fear and depression.
- To provide instruction for students of the University School of Nursing.

► **Management function.**

- The management of materials and resources needed by the unit.
- The management of professional, nursing time.
- The management of cases / patients in the Breast Unit.

► **Research function.**

- Research projects concerning pathology in relation to the Breast Unit.

Within the dynamics of the Breast Unit it is important to point out that the nurse plays a significant role in the coordination of the patient's treatment

by collaborating with the different interacting specialists and services.

Services Offered By Breast Unit Nurses.

► **First intervention.**

To provide additional information to the patient after she has been informed by the physician of the diagnosis and therapeutic plan.

► **Second intervention: Immediate post-surgical care.**

To evaluate the level of consciousness, vital signs, and articulation of the ipsilateral scapulohumeral joint. To assess when and how the arm should be initially moved in order to avoid posterior complications. To control drainage and gauzes and evaluate pain in function of the surgery performed. To ensure that the patient's environment is quiet and undisturbed.

► **Third intervention.**

Prior to hospital discharge the nurse should see the patient again in order to evaluate the mobilization of the affected arm, and correct any possible errors, assess the evolution of the surgical wound, and give instructions concerning the use of bandages, brassiere, or provisional prosthesis in the case of a mastectomy. With respect to household activities, the nurse should encourage the patient to carry them out as a way of combating possible depression.

► **Fourth intervention.**

• **Postoperative treatments:**

Depending on the structure of the service these include inspection of the surgical wound, evaluation and removal of drains and sutures; psychological support and control of the socio-emotional evolution of the patient; control and treatment of seroma and prevention of lymphedema; and coordination with the physiotherapist. In the case of patients treated with radiotherapy follow-up includes coordination with the Radiotherapy Service.

• **Health education:**

By keeping the patient and her family fully informed of the changes that will take place as a

consequence of the surgical intervention and initiation of systemic treatment, the physical and psychological morbidity related to the process will be reduced and any adverse reactions that may occur can be controlled. An education program, adapted to the personal, physical, emotional, and intellectual characteristics of each patient will give information on the function of the axillary lymph nodes, general recommendations to follow, depending on whether the intervention has been a sentinel node biopsy or an axillary lymphadenectomy, and advice on the prevention of lymphedema. It will also cover such topics as subsequent breast self-examination, dietetic recommendations, sexual relationships, and possible systemic treatments that may be carried out and their side effects. In the case of a patient who has undergone a mastectomy, reaffirmation and restyling of her corporal image will include advice about external breast prosthesis, clothing and swimwear, and the necessary documentation to obtain the definitive silicone prosthesis.

Day Hospital / Short Stay / Oncology.

The nursing staff play a fundamental role in the coordination of the day hospital and must be qualified to carry out the different procedures and treatments involved. In addition to the services that make up the Breast Unit, the nurses will be principally working with personnel from the Pharmacy and Imaging Departments. With respect to the hospital and laboratory, communication should be maintained regarding dietary needs and distribution of material.

•Oncology day hospital criteria.

The optimum schedule for the first day of each cycle of chemotherapy and successive treatment should be:

- Reception of the patient.
- Confirmation of the appointment.
- Blood extraction.
- Medical consultation to confirm treatment.
- Administration of the indicated treatment according to the protocol.
- Final control.

•Procedures and protocols for the administration of chemotherapy.

- A pharmaceutical list of the cytostatics employed in the hospital.
- A general description of each cytostatic (including acronyms), form of administration and side effects.
- Norms concerning the handling of cytostatic waste and residue.
- A description of general care for chemotherapy patients.
- Chemotherapy extravasation protocol for hydration.
- Antiemetic medication protocol.
- Outpatient cisplatin therapy protocol.
- General protocols for the treatment of each tumor.

•Nursing care related to the procedures.

- Insertion of catheters for peripheral venous access.
- Care of central vascular catheters.
- Care of the subcutaneous reservoir.

■ References.

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18(3):581-92.
2. Richards M. EURO CARE-4 studies bring new data on cancer survival *The Lancet Oncology*, 8, Issue 9, 752-3.
3. Unidad de Hospital de Día. Estándares y Recomendaciones. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2008.

► Chapter 18

Psychological treatment in breast cancer.

P. Barreto Martín, E. Rodríguez Bruzos.

Psychological Aspects Of Breast Cancer.

Diagnosis of breast cancer can cause a wide range of emotional reactions. At first, they may be of shock, incredulity, fear, anxiety, depression, hopelessness, loss of control, difficulties in sleeping and so on. Later, there may appear changes in self body image, decreased self-esteem, difficulties with partners, and changes in personal relationships. In other words, the patient's quality of life is affected¹⁻³.

During the course of the illness the quality of life can vary according to a number of clinical and psychological variables related to the patient's coping. Such variables include the stage of the illness, the oncological treatment to be performed, the relationship formed between doctor and patient, the patient's mood, personality traits, social and family support, the age or stage of the life cycle at which the diagnosis is made, coping strategies employed, the patient's expectations with respect to her illness and the like.

By looking at the different stages of the process, from the moment of detecting an anomaly (suspicion of cancer), diagnosis, different forms of treatment, free interval phase, advanced phase, and terminal situation, we can observe the evolution of different emotional reactions, psychological and social needs, and coping strategies. Table 18.1 below describes the predominating emotional effects that occur in the different phases of breast cancer.

► DISEASE PHASE	► EMOTIONAL STATE
Prediagnosis	Doubts, anxiety
Diagnosis	Shock, fear
Oncological treatment	Concern about secondary effects
Free interval	Fear
Relapse	Hopelessness, sadness
Advanced phase	Emotional distancing, apathy

Table 18.1. Predominant emotional states at the different stages of the disease.

In most cases these difficulties should not be considered as psychiatric disorders, but as normal emotional reactions towards a problematic situation that, in many occasions, could even be life threatening. Indeed, the results from some studies have shown that less than one third of breast cancer patients fulfill the criteria to be considered suffering from a psychiatric disorder^{4,5}.

Given that survival rates in breast cancer have increased substantially in recent years, patients during the course of the illness will confront a variety of difficulties both physical and emotional. Whilst the majority of patients who survive cancer adapt well, more than 40% present clinical symptoms linked to psychological distress. The most frequent emotional disorders are: fear of relapse and / or death; sensation of loss of control; isolation; problems adapting to physical changes (fatigue, infertility, weight gain, changes in patterns of eating and sleeping etc.); psychosocial distress (anxiety, depression, low self-esteem, and changes in body image); problems with sexuality; redefinition or changes of personal values; altered relations with other people; and, worries about work^{3,6-9}. Psychological support improves the patients' quality of life and makes it easier for them to adapt to their illness¹⁰.

Evaluation Of Emotional Status.

In the field of oncology there are a number of tools for psychological evaluation¹¹⁻¹².

► Quality of life.

- **The EORTC (QLQ-BR23, Spranger et al., 1993) quality of life questionnaire for breast cancer.** A specific questionnaire for breast cancer patients. It evaluates the areas related with the various modalities of oncological treatment and aspects of quality of life that are particularly affected in these patients such as body image and sexuality.
- **The Karnofsky Performance Status Scale (Karnofsky and Burchenal, 1949).** A quality of life scale that provides a subjective evaluation of functional status. It is usually filled out by a physician or other member of the health profession.

- **Functional Assessment of Cancer Therapy Scale (FACT-G, Cella, Tulsky, Gray, Sarofian, Linn, Bonomi et al., 1993, 1998).** The Spanish version of FACT-G is made up of 34 items distributed into 5 areas that are related with quality of life: general physical status, social and family environment, emotional state, and personal functional capacity. At the end of each section there is a question concerning the influence of this area on quality of life as a whole.
- **QL-CA-AFex Questionnaire (Font, 1994).** A tool developed for oncological patients composed of 27 visual analog scales which are grouped around four subscales: symptoms, difficulties with everyday habits, social and family difficulties, and psychological distress. There is a final global evaluation of quality of life.
- **Evaluation of coping strategies.**
 - **Mental Adjustment Scale (MAC, Watson et al., 1988; Ferrero et al., 1994, 1995).** A rapid method to screen maladaptive responses. The final version of the questionnaire is made up of 40 items divided into 5 subscales or general ways of coping: fighting spirit, hopelessness / abandonment, anxiety, fatalism, denial or avoidance. A shorter version, the Mini-MAC, with 29 items has been developed (Watson et al., 1994).
 - **COPE (Carver, Scheier and Weintraub, 1989).** The Spanish version (Crespo and Cruzado, 1997) consists of 60 items grouped into 15 subscales: search for social support, religion, humor, consumption of alcohol or drugs, planning and active coping, giving up attempts to cope, centering on emotions and unburdening, acceptance, denial, holding back from confrontation, concentrating on efforts to resolve the situation, personal growth, positive thinking, distracting activities, and evasion.
- **Evaluation of emotional state.**
 - **Hospital Anxiety and Depression Evaluation Scale (HAD, Zigmond and Snaith, 1983. Tejero et al., 1986).** A self-evaluation scale composed of 14 interspersed items, 7 for anxiety and 7 for depression.

Psychological Intervention in Breast Cancer.

Support and orientation should be available throughout the process, from the moment of diagnosis up to the terminal phase^{10,13-15}. The principal aims of psychological intervention are to improve the patient's quality of life and facilitate adaptation to the oncological illness¹⁶⁻¹⁸. On a secondary scale are such objectives as decreasing negative emotions of anxiety, fear, sadness, fury, depression etc.; improving factors such as nausea and anticipatory vomiting, pain, self-esteem, communication with other people in their environment (especially the partner), and perception of control; and providing adequate coping strategies. In other words, to help a person adapt to a situation of great adversity.

The different modalities of psychological support in oncology include such strategies as providing information, healthcare education, coping strategies, ways to vent emotions, planning of activities, cognitive learning techniques in order to control negative thoughts (cognitive restructuring, thought detention), teaching techniques to control anxiety (relaxation, visualization, etc.), and, more recently, the technique of mindfulness¹⁹⁻²⁶.

The intervention modalities may be classified into 4 groups: Individual psychological therapy^{27,28}, group therapy^{29,30}, therapy with the partner^{31,32}, and psycho-educational programs^{33,34}.

The revisions carried out by Fawzy³⁵ and Font³⁶ recommend applying the psychological interventions according to the emotional and physical demands related to each phase of the oncological illness. Table 18.2 shows the recommendations made by Font³⁶.

Fawzy³⁵ concluded that these interventions are beneficial when applied individually, but are even more effective when used in combination. Moreover, Font³⁶ considered that whilst there was no single intervention that clearly benefited patients in adapting to the illness, all of them improved quality of life. All these data support the inclusion of the figure of the psychooncologist within the integral care scheme for women with breast cancer^{37,38}.

INTERVENTION TYPE	PRINCIPAL OBJECTIVES	ILLNESS PHASE
Educative-informative	To improve the patient's information and participation in decision-making. To make acceptance of the diagnosis easier.	Diagnosis
Behavioral therapy	Control of symptoms, Improvement in coping strategies	Initial systemic treatment, and relapse
Individual psychotherapy	To help emotional adaptation through expression and discussion of personal issues and experiences	Relapse, advanced illness
Group therapy	To aid communication and vicarious acquisition of strategies. To provide social support and help adaptation to daily life	Disease free interval, advanced illness

Table 18.2. Principal objectives of psychological intervention in cancer (Font, 2003, p.61).

The Figure of the Psychooncologist.

Women who have been diagnosed with cancer may receive support from members of a number of professions. In addition to attention from medical and nursing personnel, there are also significant contributions from psychooncologists, psychiatrists, social workers, physiotherapists, and support groups. Patients with psychological problems should be evaluated by a psychooncologist who will, if necessary, provide emotional support throughout the illness. If complementary psychopharmacological treatment is required then the patient will be referred to a psychiatrist. Those cases that present comorbid psychopathological disorders and / or persistent anxious-depressive symptomatology should be directly referred to a psychiatrist.

Indicative Symptoms for Psychooncological Evaluation.

- The presence of emotional disturbance (sadness, fear, anger, difficulties in sleeping) over one week or longer.
- Personal history of mood disorders (anxiety, depression) with or without psychopharmacological medication.
- Difficulties in accepting the surgical intervention and / or oncological treatments indicated.

- Difficulties in accepting and adapting to the oncological illness (negative thoughts concerning the illness, problems in adapting to physical limitations, loss of self-esteem).
- The presence of other stressful factors (young children, dependent relatives, economical difficulties).
- Lack of social or family support.
- Any woman who asks for psychological help and orientation.
- The woman who accepts psychological support.

It is of extreme importance, within the Breast Units, to pay sufficient attention to the patients' psychological status and refer them, when necessary, to the appropriate specialist. A delay implies a worsening of emotional problems and greater difficulties of adaptation, which will later have a negative repercussion on the patients' health.

■ References.

1. Cimprich, B. Pretreatment symptom distress in women newly diagnosed with breast cancer. *Cancer Nursing*. 1999;22 (3):185-94.
2. Compas, B. y Luecken, L. Psychological adjustment to breast cancer. In *Psychological Science*, 2002;11 (3):111-4.
3. Schnoll, R. A., Knowles, J. C. y Harlow, L. Correlates of adjustment among cancer survivors. *Journal of Psychosocial Oncology*. 2002;20 (1):37-59.
4. Mehnert, A. Prevalence of post-traumatic stress disorder, anxiety and depression in a representative sample of breast cancer patients. 7th World Congress of Psycho-Oncology, 2004, Dinamarca.
5. Ruiz, M^a. A., Garde, S., Asuncion, N. et al. Intervención psicológica en pacientes con cáncer de mama. *Anales Sis San Navarra*. 1998;21 (3):119-24.
6. Lemieux, J., Bordeleau, L. y Goodwin, P. Medical, psychosocial, and health-related quality of life issues in breast cancer survivors. En P. Ganz (Ed.), *Cancer survivorship. Today and tomorrow*. 2007: pp. 122-44. New York: Springer.
7. Michael, Y., Berkman, L., Colditz, G. et al. Social networks and health-related quality of life in breast cancer survivors. A prospective study. *Journal of Psychosomatic Research*, 2002;52:285-93.
8. Rogers, M. y Kristjanson, L. J. The impact on sexual functioning of chemotherapy-induced menopause in women with breast cancer. *Cancer Nursing*. 2002;25 (1):57-65.
9. Tartaro, J., Roberts, J., Nosarti, C., et al. Who benefits? Distress, adjustment and benefit-finding among breast cancer survivors. *Journal of Psychosocial Oncology*. 2005;23 (2/3):45-64.
10. Lindemalm, C., Strang, P. y Lekander, M. Support group for cancer patients. Does it improve their physical and psychological wellbeing? A pilot study. *Supportive Care in Cancer*. 2005;13:652-57.
11. Badia, X., Salameiro, M. y Alonso, J. La medida de la salud. Guía de escalas de medición en español. Barcelona 2002: Departamento de Epidemiología Clínica y Salud.
12. Gutiérrez, T., Raich, R. M., Sánchez, D. et al. Instrumentos de evaluación en Psicología de la Salud. Madrid 2003: Alianza Editorial.
13. Bellver, A. Eficacia de la terapia grupal en la calidad de vida y el estado emocional en mujeres con cáncer de mama. *Psicooncología*. 2007;4 (1):133-42.
14. Sebastián, J., Bueno, M^a. J. y Mateos, N. Apoyo emocional y calidad de vida en mujeres con cáncer de mama. Factores psicosociales en el cáncer de mama. Madrid 2004: Programa de Salud y Servicios Sociales, Subdirección general de programas, Instituto de la Mujer.
15. Yoo, H. J., Ahn, S. H., Kim, S. B. et al. Efficacy of progressive muscle relaxation training and guided imagery in reducing chemotherapy side effects in patients with breast cancer and in improving their quality of life. *Supportive Care in Cancer*. 2005;13:826-33.
16. Cassileth, B. R. The aim of psychotherapeutic intervention in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 1995;3 (4):267-9.
17. Trijsburg, R. W., Van Knippenberg, F. C. E. y Rijpmma, S. E. Effects of psychological treatment on cancer patients: A critical review. *Psychosomatic Medicine*. 1992;54:489-517.
18. Weis, J. Support groups for cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2003;11:763-8.
19. Arranz, P. y Cancio, H. Counselling: Habilidades de información y comunicación con el paciente oncológico. En F. Gil (Ed.), *Manual de Psico-Oncología* (pp. 39-56). Madrid 2000: Nova Sidonia Oncología.
20. Cimprich, B., Janz, N. K., Northouse, L. et al. Taking Charge: A self-management program for women following breast cancer treatment. *Psycho-Oncology*. 2005;14:704-17.
21. Fawzy, F. I., Fawzy, N. W., Arndt, L. A. et al. Critical review of psychosocial interventions in cancer care. *Archives of General Psychiatry*. 1995;52:100-13.
22. Molassiotis, A., Yung, H. P., Yam, B. M. C. The effectiveness of progressive muscle relaxation training in managing chemotherapy-induced nausea and vomiting in Chinese breast cancer patients: A randomised controlled trial. *Supportive Care in Cancer*. 2002;10:237-46.
23. Okamura, H., Fukui, S., Nagasaka, Y. et al (2003). Psychoeducational intervention for patients with primary breast cancer and patient satisfaction with information: An exploratory analysis. *Breast Cancer Research and Treatment* 2003;80:331-8.
24. Roffe, L., Schmidt, K. y Ernst, E. A systematic review of guided imagery as an adjuvant cancer therapy. *Psycho-Oncology*. 2005;14:607-17.
25. Simón, V. Mindfulness y neurobiología. *Revista de Psicoterapia* 2007;17 (65):5-31.
26. Spiegel, D. Essentials of psychotherapeutic intervention for cancer patients. *Supportive Care in Cancer* 1995;3 (4):252-6.
27. Moorey, S., Greer, S., Bliss, J. et al A comparison of adjuvant psychological therapy and supportive counselling in patients with cancer. *Psycho-Oncology* 1998;7: 218-28.
28. Wilson, R. W., Taliaferro, L. A. y Jacobsen, P. B. Pilot study of a self-administered stress management and exercise intervention during chemotherapy for cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2006;14 (9):928-35.
29. Cameron, L. D., Booth, R. J., Schlatter, M. et al. Changes in emotion regulation and psychological adjustment following use of a group psychosocial support program for women recently diagnosed with breast cancer. *Psycho-Oncology*. 2007;16:171-80.
30. Kissane, D. W., Bloch, S., Smith, G. C., et al. Cognitive-existential group psychotherapy for women with primary breast cancer: A randomised controlled trial. *Psycho-Oncology*. 2003;12:532-46.
31. Baider, L. Psychological intervention with couples after mastectomy. *Supportive Care in Cancer* 1995;3 (4):239-43.
32. Kuijer, R. G., Buunk, B. P., De Jong, G. M. et al. Effects of a brief intervention program for patients with cancer and their partners on feelings of inequity, relationship quality and psychological distress. *Psycho-Oncology*. 2004;13:321-34.
33. Fawzy, F. I. A short-term psychoeducational intervention for patients newly diagnosed with cancer. *Supportive Care in Cancer*. 1995;3 (4):235-8.
34. Jahraus, D., Sokolosky, S., Thurston, N. et al. Evaluation of an education program for patients with breast cancer receiving radiation therapy. *Cancer Nursing*. 2002;25 (4):266-75.
35. Fawzy, F. I. Psychosocial interventions for patients with cancer: What works and what doesn't. *European Journal of Cancer* 1999;35 (11):1559-64.
36. Font, A. Guía de tratamientos psicológicos eficaces en el cáncer. En M. Pérez, J. R., Fernández, C. Fernández y I. Amigo (Coords.), *Guía de tratamientos psicológicos eficaces II. Psicología de la salud* (pp. 57-92). Madrid 2003: Pirámide.
37. Goldhirsch, A., Glick, J. H., Gelber, R. D. et al. Meeting highlights: International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Annals of Oncology*. 2005;16:1569-83.
38. Holland, J. C., Reznik, I. Pathways for psychosocial care of cancer survivors. *Cancer Supplement*. 2005;104:2624-37.

► Chapter 19

Prophylaxis and treatment of lymphedema.

M. Mallafré Mercadé, S. Carrera Portusach.

Introduction.

Lymphedema is defined as an abnormal increase of hyperproteic liquid in the interstitial space due to a change in the transport capacity of the lymphatic system, which causes a volume increase of a limb or body region¹⁻³. Following the classification of Allen⁴ lymphedemas are either primary or secondary, and can also be categorized according to their severity into stages and degrees. Lymphedema may occur at any moment after surgery, that is to say, from immediate post-surgery, later post-surgery and even years after. The risk of developing a lymphedema increases if surgery is accompanied by radiotherapy¹⁻³.

Prophylaxis.

Women who have undergone an axillary lymphadenectomy and received irradiation after breast cancer surgery should be given information about how to take care of their upper limbs³. With the correct preventive care, a better and faster functional recuperation of the limb can be achieved. At the same time, it is important to have information concerning high risk patients and the possibility of early diagnosis if lymphedema appears³. Preventive care includes the following points:

- 1. Immediate post-intervention:** With the patient in a supine position the arm should be aligned in a drainage position (inclined 45°). Hydrostatic pressure is reduced, thus facilitating drainage.
- 2. Kinesitherapy.** Performing exercises that cause muscle contractions which act as intrinsic pumps and, as a result, make lymphatic drainage and venous return easier. Such exercises are also beneficial in preventing joint stiffness in the shoulder which may appear after surgery and / or radiotherapy¹. Patients should be given a handout with explicatory drawings (Fig. 19.1) (See pag. 186).
- 3. Personal hygiene and health care.** The recommendations made by the Spanish Society of

Physical Medicine and Rehabilitation should be verbally explained to the patient and accompanied by a handout (Fig. 19.2)¹ (See pag. 188). It should be stressed that these measures are to be applied from the outset and are for the patient's lifetime as lymphedema is a chronic condition that may appear at any moment.

4. Recommendations:

- Within the hospital environment: avoid blood extractions and blood pressure readings in the affected arm. Acupuncture needles should not be used¹.
- Personal care: Wash the skin daily with non-irritant soap and carefully dry skin folds and interdigital areas. Moisturize the skin well and avoid aggressive depilation, hot or cold baths, saunas, and jewelry (bracelets, rings, watches) that constrain the affected member. Also, do not wear clothing that is tight around the breast, armpit, arm, wrist and so on¹.
- Housework: Do not use excessive force with the affected arm or place it in an unnatural posture. Take care with sewing needles and burns, use gloves if employing corrosive cleaning products¹.
- Diet: Avoid being overweight and limit the amount of salt consumed.

Lymphedema Treatment.

Lymphedema treatment should be conservative, with an early initiation, and continued throughout the patient's life.

- 1.** Treatment is adapted to each patient according to their age and sex, and should enable personal and working activities and good quality of life.
- 2.** A careful physical examination of the skin should be carried out before beginning treatment in order to identify lymphedema and its characteristics, and evaluate whether there is adherence or muscle retraction. The lymphedema is classified by degrees:
 - Degree I (or infra-clinical): Patients who report feeling arm heaviness without the arm's circumference increasing.
 - Degree II: Reversible lymphedema.

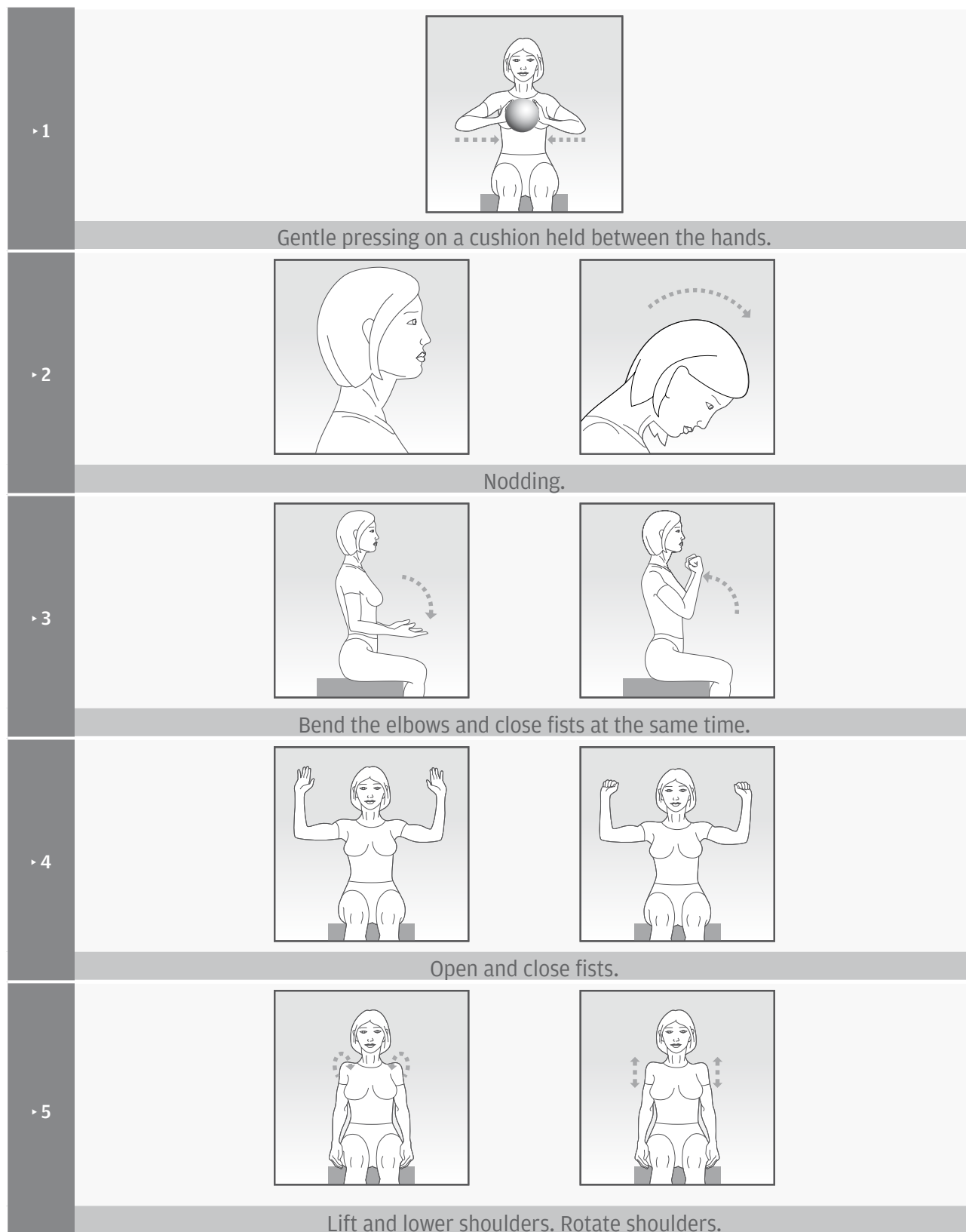


Figure 19.1. Immediate post-surgical exercise plan.

- Degree III: Irreversible lymphedema.
- Malign lymphedema: Caused by cancer progression. It must be treated specifically.

Lymphedema may be measured by the increase in volume of the affected member³, to be recognizable the increase must be at least 10%.

3. The aims of treatment are³: To decrease volume, to maintain and help the limb's function, to prevent the development of complications, and to drain tissue protein accumulations.
4. Complex physical therapy (CPT) is a coadjuvant measure that should not be applied alone¹. It includes aspects that must be performed by the patient (preventive measures, personal hygiene and care of the lymphedema, kinesitherapy, postural treatment, and the use of elastic containment garments) and others that are carried out by trained personnel (manual lymphatic drainage, application of bandages with low elasticity, and intermittent sequential pneumatic pressure therapy). CPT is counter-indicated in the case of: congestive heart failure, deep vein thrombosis, erysipelas, acute lymphangitis or infection, relapse, or the persistence of isolated locoregional neoplasia or disseminated disease, pregnancy, recent abdominal surgery, and aortic aneurysm.
5. Other therapies: Low-intensity laser therapy, microwaves, ultrasound, electro-stimulation, hydrotherapy, micro-surgery and medication.

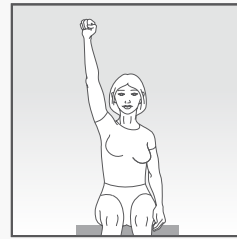
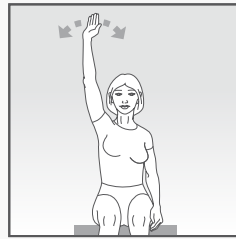
Therapeutical Techniques.

- Manual lymphatic drainage (MLD): tries to reproduce the uptake and evacuation of interstitial liquids. It moves the edema from the interstitial area to the intravascular space⁵. It is counter-indicated in the case of: phlebitis, subclavian thrombosis, heart failure (risk of increased cardiac load), chronic infections, active neoplasia and carotid sinus syndrome.
- External compression methods²: Based on an increase in the interstitial flow which is produced under compression, and the deformation of the collagen matrix of the subcutaneous cellular tissue.

- Low-elasticity / multi-layered bandages: Low-elasticity bandages (70%) provide low pressure when resting and high pressure with movements. Their objective is to lengthen the effect of MLD. The muscle contractions under the bandage increase the uptake and evacuation of the liquid⁵. Compression should be carried out at a disto-proximal gradient similar to physiological return.
- Taylor-made elastic clothing: Used once the edema has been stabilized. Its function is to maintain the volume of the upper arm and should be designed on an individual basis. The pressure and duration of use depends on the severity of the edema, and the patient's compliance is essential⁶.
- Intermittent sequential pneumatic pressure therapy (ISPPT)². An apparatus that creates pressure in a distal to proximal direction. It may be uni- or multi-compartmental in cycles and sequences. In cases of lymphedema Grade II and III it is never employed on its own, and neither is it used in acute lymphedema. The pressure of the ISPPT should be light, around 40 mm Hg. The external pneumatic compression used on its own can cause a slight decrease in the volume of the arm without clinical relevance. It is counter-indicated in the cases of infection, deep vein thrombosis, anti-coagulant treatment, and bilateral breast cancer.
- Kinesitherapy and postural treatment⁷. As part of CPT it should be carried out two or three times a day for not more than 30 minutes, each exercise repeated five times with the use of elastic containment garments (Fig. 19.2) (See pag. 188).
- Postural therapy. The extremity should be in diverse, downward slanting positions for 5-8 minutes, 4-6 times a day.
- Bandages with taping. These are mainly employed in areas, such as the thoracic zone, where it is difficult to place another kind of bandage. They are strips of adhesive tape cut in the form of a fan which have a wide area of coverage, they are positioned in such a way that they can direct and ease the lymphatic flow⁵.
- Medication. No convincing proof has been found to recommend the use of diuretics, benzopyrones and the like¹.

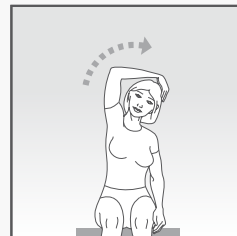
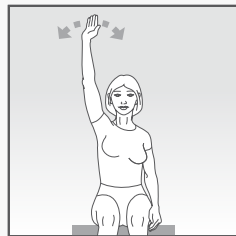
► SEATED

► 1



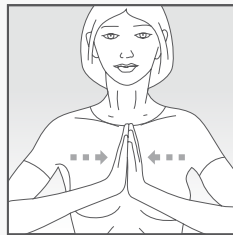
Carry out a flex-extension, shoulder lift, and ulnar and radial deviation of the hand (bending the wrist towards and away from the little finger). Open and close the fist: keep the fist closed for 5 seconds tightening the muscles all along the arm and relax for 5 seconds.

► 2



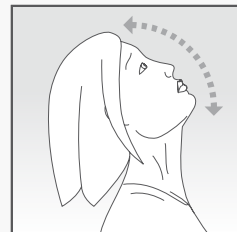
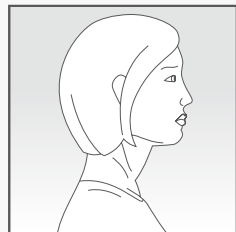
Movement of the lower arm: bend the elbow over the head and then lift it straight up whilst opening and closing the wrist.

► 3



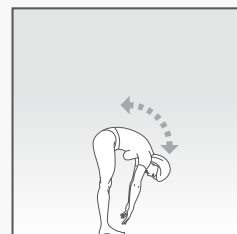
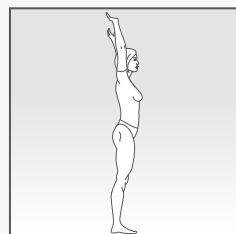
Press the hands against each other at breast height, maintain the position for 6 seconds and then relax the arms.

► 4



Flex-extension of the neck: look at the ceiling with the mouth open.

► 5



Breathing exercises. Inspiration: breath in through the nose whilst lifting the arms and stretching the thorax. Expiration: slowly breathe out of the mouth whilst stretching down as if to touch the toes.

Regular gentle exercises, without straining the muscles, should be performed in order to maintain good articulation of the joints. Swimming and water aerobics are beneficial because water can improve muscle tone, reduce inflammation and improve lymphatic and venous performance.

Figure 19.2. Kinesitherapy exercises.

- Diet³. It is recommended that the daily diet be rich in fiber and without too much fat.
- Physical therapy. The use of low-intensity laser therapy is being studied, it appears to be efficient with hardened and fibrotic tissue³. Ultrasound is employed for its anti-inflammatory effect. Electro-therapy is crucial in order to provoke muscular contraction.
- Hydrotherapy. Sea or salt water bathing has a beneficial effect due to the hydrostatic pressure and the anti-edematous osmotic effect. Other possibilities include hydro massage, and contrast bath therapy.
- Surgery. Lymph node transpositions and lymphatic-venous anastomosis may be performed by micro-surgery.

Physical therapy has only shown a moderate or weak effect on lymphedema reduction. Compression garments are probably the most efficient form of treatment and should be maintained long term. Whilst exercises and arm-raising may produce a slight improvement when combined with other techniques they are not a valid form of therapy on their own.

For the moment, deep thermotherapy (micro-wave and ultra-sound) is not indicated due to the lack of clinical trials which confirm their efficacy and rule out the risk of negative effects.

■ References.

1. Rehabilitación del linfedema. Actualización y protocolo, Servicio de Medicina Clínica y Rehabilitación. Hospital Comarcal del Valle de Arzobispo. Abril 2008. Capítulo 1 (pag 28-31), Capítulo 2 (pag 17-27).
2. Vazquez MAJ, De la Varga A, Conejo M, et al. Sociedad centro de rehabilitación y medicina física. Hospital La Paz. Madrid 2003. <http://www.scenrhb.org/linfedema.htm>
3. Ferrandez JC, Serin D: Rééducation et cancer du sein. 2^o ed. Elsevier Masson, Paris, 2006.
4. Lymphedema of the extremities: classification, etiology and differential diagnosis: a study of three hundred cases Allen E. Arch Intern Med. 1934;54(4):606-624.
5. Asociación de Kinesio Taping. Kinesio Taping para linfedema. <http://www.Kinesiotaping.com.es/vedaje-neuromuscular-linfedema-y-drenaje.html>.
6. Barón H, Carrera S, Mitjana F, et al: Cáncer de mama. Tratamiento de Fisioterapia en cirugía de mama. E. U. B Fisioterapia Gimbernat. UAB 1994.
7. Franz-Josef Schingale: Linfedema Lipoedema. Diagnóstico y Terapia. Una guía para todos los afectados. 2003. Ed Schlütersche, 19-59.

► Chapter 20

Genetic counselling for familial and hereditary breast cancer.

J. Sanz i Buxó, J. Balmaña Gelpí, M. Cusidó Gimferrer.

Familial and Hereditary Breast Cancer.

► Epidemiology.

The risk of breast cancer in a woman from the general population, with no family history of this illness, is 7.8% throughout her life. The risk increases up to 13.3% if she has a sister or mother suffering from breast cancer, and up to 21.1% in the case of having two first degree relatives affected¹. King et al. calculated that 70-75% of all breast cancer cases were sporadic, 15-20% corresponded to unspecific family groupings, and 5-10% were hereditary². A positive family history of breast cancer does not, however, necessarily imply the existence of an inherited, highly predisposed mutation.

► Genetic factors. Prevalence and penetration of the BRCA1 and BRCA2 genes.

Mutation of the genes that have a strong predisposition for breast cancer, **BRCA1**, **BRCA2**, **CHEK2**, **TP53**, and **PTEN**, is responsible for approximately 5-10% of all cases³. Prevalence of **BRCA1** and **BRCA2** mutation varies considerably amongst different geographic areas and ethnic groups. Specific mutations have been described in populations from Iceland, Sweden, Norway, Holland, Germany, France, and Spain; in countries from Central and Eastern Europe; and ethnic groups such as the Ashkenazi Jews⁴. The frequency of **BRCA1** and **BRCA2** mutation in unselected breast or ovarian cancer patients is generally low (1-7% for **BRCA1** and 1-3% for **BRCA2**). Higher prevalence is associated with a positive family history of breast or ovarian cancer, diagnosis at an early age, male breast cancer, or multiple cancers diagnosed in the same patient (breast, bilateral breast or ovary)⁵. Other genes with a high penetration for breast cancer include **TP53** (Li-Fraumeni syndrome), **PTEN** (Cowden syndrome), and **STK11** (Peutz-Jeghers syndrome)⁶.

According to the results of a meta-analysis, it is estimated that the lifetime risk of breast cancer for a woman carrying the **BRCA1** gene is 65% (CI 95%, 44-78%) and 45% for the **BRCA2** gene (CI 95%, 31-56%), and the risk of ovarian cancer is 39% (CI 95%, 18-54%) and 11% (CI 95%, 2.4-19%) for **BRCA1** and **BRCA2** carriers, respectively⁷. A Spanish multi-center study concluded that breast cancer risk was 52% (CI 95%, 26-69%) and 47% (CI 95%, 29-60%) for **BRCA1** and **BRCA2** carriers, respectively whilst the risk of ovarian cancer was 22% (CI 95%, 0-40%) and 18% (CI 95%, 0-35%) for **BRCA1** and **BRCA2** carriers, respectively⁸.

► Risk modifiers.

Breast cancer risk associated with **BRCA** may be modified by both external and genetic factors. Hormonal and reproductive factors such as pregnancy (number of pregnancies and age of first one), breastfeeding, and oral contraceptives have been associated in a contradictory manner with a modification of breast cancer risk. Parity appears to confer protection for carriers of **BRCA** mutation in a similar way to the general population⁹ (level of evidence III, B).

Clinical Diagnosis.

The latest clinical criteria that have been established to assist in the referral, selection and classification of individuals or families at risk are the following:

► Referral criteria for a specialized evaluation of familial risk.

- Two or more cases of breast and / or ovarian cancer in the same family line.
- Breast cancer diagnosis at a young age (< 50 years).
- Breast and ovarian cancer in the same individual.
- Male breast cancer.
- Bilateral breast cancer (one of the diagnosed tumors < 50 years).

► Individuals at a moderate risk of hereditary cancer.

First degree relatives of individuals with cancer in families with:

- A case of breast cancer between 31 and 50 years.
- Two first degree relatives diagnosed with breast cancer at an age between 51 and 59 years.
- A case of bilateral breast cancer > than 40 years.

► Clinical criteria for high risk, hereditary breast and ovarian cancer.

- Three or more first degree relatives* suffering breast and / or ovarian cancer.
- Two cases amongst first / second degree relatives*:
 - Two cases of ovarian cancer.
 - One case of breast cancer and one ovarian.
 - One case of male breast cancer and another of breast / ovarian cancer.
 - Two cases of breast cancer < 50 years.
 - One case of bilateral breast cancer and another of breast cancer (one < 50 years).
- Breast cancer diagnosed before 30 years.
- Breast and ovarian cancer in the same patient.
- Bilateral breast cancer diagnosed before 40 years.

(*) Male relatives are not included when calculating kinship.

Early Detection and Prevention Strategies.

► Follow-up.

Follow-up procedures in women carrying the **BRCA** mutation include a monthly self-examination, a clinical examination every semester, and an annual mammography and magnetic resonance after 25-30 years (level of evidence IIa, B). Whilst breast ultrasound compliments mammography it provides only a slight incremental benefit to a follow-up program that includes breast resonance. An annual radiological follow-up is recommended although there is evidence that in young women with **BRCA1** mutation it may cause a higher incidence of interval cancer. As a result, a six-monthly radiological control alternating with mammography and breast resonance should be considered (level of evidence III C).

The recommended follow-up for women at moderate risk (accumulated risk of 15-24%) consists of adding an annual mammography between 35 and 50 years to self-examination and clinical breast examination. After 50 years they can participate in the screening programs at population level.

With respect to the early detection of ovarian cancer, a trans-vaginal ultrasound and CA125 marker is recommended every 6-12 months from 30 years. A prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy may be considered, in spite of the fact that this follow-up has not been shown to reduce the staging of ovarian **BRCA** tumors at the moment of diagnosis or improve survival.

The efficiency of other early cancer detection programs has not been demonstrated in women carrying the **BRCA** mutation^{10,11}.

Early detection of prostate cancer is recommended for male carriers of the mutation from 40 years of age.

• Chemoprevention.

Adjuvant treatment with Tamoxifen reduces the risk of contralateral breast cancer in **BRCA** mutation carriers (level of evidence III, B)¹² whilst its benefits in the primary prevention of breast cancer have not been fully demonstrated (level of evidence III, B).

• Risk-reducing surgery.

• Bilateral salpingo-oophorectomy (BSO).

An intervention that is recommended in patients carrying the **BRCA1/2** mutation who no longer wish to have children (level of evidence I, C). It has been shown that female **BRCA1/2** mutation carriers have a greater risk of fallopian tube cancer¹³, for this reason, the surgical intervention should include the fallopian tubes. Reductions of 79-96% in coelomic epithelial cancer, and 50% in breast cancer, have been reported in spite of the fact that most **BRCA1** tumors have negative estrogen receptors^{14,15}. The decrease in coelomic epithelial cancer is not 100% because the risk of developing a primary peritoneal carcinoma is 2-11% or 0.21% per year^{16,17}. A prophylactic salpingo-oophorectomy is not recommended in high-risk women who do not have **BRCA1/2** mutation or family history, as there is no evidence

of an increase in the risk of ovarian cancer¹⁸. A very detailed, pathological examination should be performed of the specimen obtained as a hidden ovarian or fallopian tube cancer has been detected in 2-17% of the patients, and a metastatic cancer in 1%. The risks / benefits of BSO include all those that accompany menopause symptomatology together with risks of cardiovascular disease and osteoporosis and should be taken into consideration. The short-term use of hormone replacement therapy does not appear to decrease the benefit of BSO on the reduction of breast cancer risk (level of evidence II, B). Nevertheless, its use is not advised in women aged over 50 years (level of evidence II, C)¹⁹. The optimum moment to perform a BSO should be evaluated taking into account that the average age for the appearance of ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer is between 53 and 57 years of age for women carrying the **BRCA1/2** mutation.

• Hysterectomy.

An increase in endometrial cancer has not been observed in **BRCA1/2** mutation carriers although it does appear to be related to the use of Tamoxifen due to previous breast cancer (level of evidence II, B)²⁰. The decision to perform a hysterectomy should be taken together with the patient considering other possible pathologies that justify it.

• Risk-reducing mastectomy.

A prophylactic bilateral mastectomy reduces the risk of breast cancer by 90-95% (level of evidence II, B) although a benefit in survival has not been observed²¹. A contralateral prophylactic mastectomy may be considered for carriers of the **BRCA1/2** mutation who have had an early breast cancer diagnosis due to increased risk. There are a number of mastectomy options to be discussed with the patient ranging from a total to subcutaneous mastectomy in which residual breast tissue may become malignant. In a similar manner, the different possibilities for reconstruction should be evaluated case by case. Some patients can not come to terms with this procedure because it is irreversible and may lead to surgical and psychological morbidity (for instance a change in body image, depression, impact on sexuality and loss of sensitivity).

■ References.

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. 2001;358(9291):1389-99.
2. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003;302(5645):643-6.
3. Walsh T, Casadei S, Coats KH, et al. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006;295:1379-88.
4. Fackenthal JD, Olopade OI. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer* 2007;7:937-48.
5. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62:676-89.
6. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(9):665-76.
7. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003;72:1117-30.
8. Milne RL, Osorio A, Ramón y Cajal T et al. The Average Cumulative Risks of Breast and Ovarian Cancer for Carriers of Mutations in BRCA1 and BRCA2 Attending Genetic Counseling Units in Spain. *Clin Cancer Res* 2008;14:2861-9.
9. Andrieu N, Goldgar D, Easton D, et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 carrier cohort study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:535-44.
10. Robson, M, Offit K. Management of an Inherited Predisposition to Breast Cancer. *N Engl J Med* 2007;357:154-62.
11. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast cancer screening in women with familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351:427-37.
12. Gronwald J, Tung N, Foulkes WD, et al. Tamoxifen and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers: an update. *Int J Cancer*. 2006;118:2281-4.
13. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian risk reduction. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:134-5.
14. Kauff ND, Domchek SM, Friebe TM, et al. Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy for the Prevention of BRCA1- and BRCA2-Associated Breast and Gynecologic Cancer: A Multicenter, Prospective Study. *JCO* 2008;26:1331-7.
15. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of Risk Reduction Estimates Associated With Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers. *JNCI* 2009;101:82-7.
16. Piver MS, Baker TR, Jishi MF, et al. Familial ovarian cancer. A report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry 1981-1991. *Cancer*. 1993;71(2 Suppl):582-8.
17. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA* 2006;296:185-92.
18. Bertagnolli MM. Surgical prevention of cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(2):324-32.
19. Rebbeck TR, Friebe T, Wagner T, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7804-10.
20. Beiner ME, Finch A, Rosen B, et al. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol*. 2007;104:7-10.
21. Meijers-Heijboer, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *NEJM* 2001;345:159-64..

► Chapter 21

Immediate and delayed breast reconstruction.

J. Masià Ayala.

Complete treatment for breast cancer should include the possibility of breast reconstruction which the patient, having been fully informed about the possible options, should freely decide upon.

The aim of breast reconstruction is to obtain an effect as close as possible to the natural breast with the least anatomical sacrifice for the patient. At present, there is a wide range of techniques, and the choice of a particular surgical intervention should depend on each patient according to her desires and expectations. In most techniques the best result comes from appropriate training and experience in order to optimize the treatment, as very often it is necessary to combine methods in order to achieve really satisfactory results¹. In 1984, W. Shaw² suggested the following criteria for an ideal breast reconstruction method:

- Technically safe.
- Concrete, defined interventions in a short period of time.
- Long-lasting results.
- Satisfactory results in consistence of the breast and its surroundings.
- Symmetry with the other breast.
- Minimum scarring and functional morbidity in the donor site.

Breast reconstruction can be categorized into two main groups depending on when it is performed:

1. Immediate breast reconstruction: Carried out at the same time as the oncological surgery. It reduces the physical and psychological side effects of breast amputation and spares the patient having to undergo another surgery. It saves a second hospitalization and surgery. If post-operative radiotherapy is expected then some specific techniques may be counter-indicated.
2. Delayed breast reconstruction: Performed after oncological breast surgery and at least 6 months after chemotherapy has ended, or 1 year if the patient has received radiotherapy.

	IMPLANTS	AUTOLOGOUS TISSUE
► DISADVANTAGES	• Limited duration (around 15 years). • No balanced evolution with the rest of the body (does not change with weight gain / loss or aging). • Temporary symmetry with respect to the other natural breast. • Risk of capsular contraction.	• Great complexity for the surgical team (longer learning curve). • Scarring in donor site.
► ADVANTAGES	• Non-complex surgical technique. • Does not cause new scarring.	• Natural and long-lasting results.

Table 21.1. Disadvantages and advantages of the two major groups of techniques.

There are no specific indications or limitations with regard as whether the reconstruction should be immediate or delayed.

The most appropriate techniques should be used for each patient according to the kind of tumor, treatment received, the physical characteristics of the body, pathological antecedents and, above all, the patient's preferences. Prior to the decision concerning the surgical technique to be employed, which should be taken jointly by the patient and the medical team (especially the plastic surgeon), correct and understandable information concerning the limitations, expectations and risks of each method should have been made available to the patient.

Breast reconstruction techniques may be divided into three groups (Table 21.1):

1. Techniques based on breast implants: Direct breast implants, Becker permanent expander-implant, tissue expansion.

2. Techniques based on autologous tissue: TRAM flap, extended latissimus dorsi flap, DIEP / SIEA flap, SGAP / IGAP flap, TUG flap, neighboring flaps such as TAP, ICP, IMP,...; fat grafting.

3. Combined techniques: Lateral thoracodorsal flap with prosthesis, dorsi flap with implant.

► **Techniques based on breast implants.**

• **Direct breast implant.**

May be used when the remaining pectoral skin flaps after the mastectomy are of good quality. It is a technique with generally limited indications as it permits reconstruction in only one intervention. It has a greater surgical risk of implant extrusion than other techniques and a worse submammary definition. In prophylactic subcuta-

neous mastectomies its indication is more usual although under very specific conditions.

• **Becker permanent expander-implant.**

A technique that is similar to the previously-mentioned one. It employs a silicon gel implant with a compartment that can be filled with saline through a valve from the exterior. It has a lower risk of extrusion as there is less pressure at the cutaneous closing. The technique can be performed in one single surgical intervention. Its indications are very limited due to the fact that mid and long term results are poor.

• **Tissue expansion.**

Based on the positioning of a refillable implant with a percutaneous valve. The expander is positioned during the first surgical intervention. Two to three weeks later the expansion process is initiated and is either finalized within a period of 3 to 4 months. Two to three months later a second intervention is performed and the expander is replaced by the final implant.

Symmetry with the contralateral breast may be carried out in the first or second intervention. The technical complexity of this method is low which makes it accessible for a large number of plastic surgeons. Its principal advantage is the simplicity and reliability of the surgical procedure, with minimum added incisions, and the use of local tissue which eliminates morbidity in the donor site. The principal counter-indications, which apply to the two previous techniques, are the presence of previously irradiated tissue, insufficient cutaneous covering due to skin that is either very thin or affected by flap disease, a very large contralateral breast, elevated body mass index, and absence or affection of the pectoralis major muscle.

The most common drawbacks are the risk of capsular contraction, mainly if post-operative radiotherapy has been administered; a cold sensation in the area, particularly in thin patients; a different tactile feeling in comparison to the other breast; the lack of a normal glandular ptosis; and the fact that, with time, the breast with the implant does not undergo the same changes as the other one.

► **Techniques based on autologous tissue.**

• **TRAM flap.**

This technique was introduced in the 1980s and was the first to transfer tissue from the abdomen for breast reconstruction. Briefly, TRAM consists of using the excess of infraumbilical fat and skin, together with the rectus abdominis muscle, and moving it to the thorax via a subcutaneous tunnel that runs from the abdomen to the thorax above the ribs. The inferior portion of the rectus abdominis muscle is cut so that the necessary blood can flow in order to supply the fat and skin from the abdomen. Once transferred to the thorax, the tissue is remodeled in order to create a new breast. On cutting the muscle it is necessary to reconstruct the patient's abdominal wall using a synthetic, reinforcing mesh. The muscle loss may, however, limit physical activity of the abdomen. There is a free variation of the method which consists of removing part of the muscle and transferring it by micro-surgery to the thorax, nevertheless, the disadvantages remain the same.

• **DIEP flap.**

The scientific advances concerning cutaneous anatomy and micro-surgical techniques that were achieved in the 1990s³ have led to current micro-surgical reconstruction with perforator flaps which offer new possibilities for breast reconstruction. Amongst the many perforator flaps available, the DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforator) and the SGAP (Superior Gluteal Artery Perforator) are especially indicated for breast surgery. The DIEP is particularly useful as the characteristics of skin and abdominal fat make it the first choice for breast reconstruction. With the DIEP only the skin and subcutaneous fatty tissue are employed, they are vascularized by perforating vessels which connect

to the epigastric artery and the deep inferior epigastric vein. All the muscle and its fascia, motor innervation and its collateral circulation, are preserved, thus maintaining functionality, and conserving the integral structure of the abdominal wall. The abdominal tissue is moved to the thorax and revascularized by a micro-surgical suture to either the internal breast vessels or the lateral-thoracic ones⁴. Perforator-flap surgery requires a long learning curve and high specialization on the part of the surgical team, a fact which currently limits its application.

► **Combined techniques.**

• **Latissimus dorsi flap with implants.**

One of the most popular techniques in the 1980s and 1990s due to its reliability, low complexity and good results. It consists of a latissimus dorsi myocutaneous flap with a breast implant or, less commonly, with a tissue expander. The flap is tunneled through its vascular axis moving the skin paddle to the thorax. The implant is usually positioned under the muscle in order to obtain volume and projection for the reconstructed breast.

The technique's main drawbacks are: The cutaneous island has a different color; the texture is thicker and has a limited size; a loss of volume due to secondary muscular atrophy; scarring in the donor site with a possible asymmetry in the area of the patient's back (although most cases present acceptable scars around the brassiere line); the need to combine it with implants in most cases.

It tends to be employed in those cases where a DIEP reconstruction is not possible and in irradiated patients for whom tissue expansion is not advisable. For further information, the SESPM Breast Reconstruction Consensus of September, 2007, Valencia is recommended.

■ **References.**

1. Goldwyn R. M. How good are our breast reconstructions? *Plast Reconstr Surg* 2004;Supplement 41:114.
2. Shaw WW: Microvascular free flap breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 1984;11:333-41.
3. Allen RJ, Treece P: Deep inferior epigastric perforator for breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 1994;32:32-8.
4. Granzow JW, Levine JL, Chiu ES et al. Breast reconstruction using perforator flaps. *J Surg Oncol*. 2006;94(6):441-54.



► Chapter 22

Male breast cancer.

M. Lorenzo Campos.

Introduction.

Male breast cancer is an infrequent disease. For some authors its incidence has remained stable whilst for others it is increasing, probably due to a general longer life expectancy and a greater health awareness in the male population^{1,2}. It represents approximately 1% of all breast cancers in both sexes.

In contrast to female breast cancer, the incidence of male breast cancer increases in a constant manner with age. It does not have, as in women, a bimodal distribution although it can affect men of any age, the most frequent age for it to appear is around 60 years old (some 10 years older than the female phenomenon)³. In 85% of the cases it is diagnosed by a physical examination, and in a similar manner to female breast cancer, its cause is unknown although there are a greater number of associated risk factors. In the patient's medical history it is possible to find antecedents of traumas; hormonal changes due to testicle disease which provoke an imbalance in the estrogen or progesterone metabolism; pituitary tumors; hepatic disease; employment as a furnace worker; Klinefelter syndrome and so on⁴. Whilst gynecomastia is present in 20-40% of the cases it is not considered a risk factor or indicator of possible male breast cancer⁵.

As occurs in women, it is possible to find genetic or familial factors. Some studies have reported that 15% of men with breast cancer have first degree relatives who have also experienced the disease⁶. Genetic counseling should be taken into consideration in the diagnosis of male breast cancer given the high prevalence of **BRCA2** mutation, particularly in those cases with a familial history of breast cancer. These men should also have a periodic follow-up. Chemo-prevention with Tamoxifen and a contralateral prophylactical mastectomy could also be considered in addition to prostate screening.

Again, as in women, all the possible histological varieties of cancer may be found although most cases are of ductal infiltrating origin with positive estrogen and progesterone receptors. As male breasts do not have lobules, lobular carcinoma is rare, less than 1% of all cases. As its presence may be related to Klinefelter syndrome the patient's karyotype should be studied⁵.

Prognosis is similar to female breast cancer-stage by stage. However, what occurs in men is that the disease is detected at more advanced stages which implies an increased risk of local relapse and a reduction in disease-free survival time and global survival. In addition, the disease is often diagnosed in men who are older than their female counterparts which may prevent some more aggressive treatments from being performed⁷.

Clinical Presentation and Diagnosis.

Data confirm that most male breast cancer cases present a visible and palpable subareolar mass⁷⁻⁹ which is generally accompanied by modifications in the areola-nipple complex and the attaching of the tumor to the thoracic wall. Lymph node affectation is also present in a greater percentage of male cases than in female ones. In the male patient, as in the female, any type of breast tumor could represent a cancer. Nevertheless, in contrast to women, men are prone to other processes that could give rise to another diagnosis, these include: gynecomastia, epidermal inclusion cysts, sub-areolar abscesses, and other tumors such as metastasis of prostate carcinoma, lymphoma etc. For a correct diagnosis the same procedure should be carried out as for a woman, that is to say-mammography, breast ultrasound, needle biopsy. For obvious anatomical reasons the FNA is very useful and in many cases may substitute a biopsy¹⁰.

Mammography, apart from the clear anatomical differences between the sexes, has the same semiology, but with a limited value. We would recommend completing the study with a breast ultrasound, and since we have magnetic resonance techniques available they are always employed in confirmed or suspected cases of carcinoma. With the two tests (ecography and resonance) a better evaluation and visualization

of the affected breast, the contralateral and the axilla is obtained. For the latter there is the possibility of a sentinel node technique. In advanced cases (T2, N1) further studies are performed: hepatic function, liver ecography, bone scintigraphy, radiography or computerized tomography of the thorax.

Treatment.

The standard surgical treatment for male breast cancer is mastectomy, accompanied by sentinel node biopsy or axillary dissection when indicated. In all cases, surgical intervention should be accompanied by a systemic treatment of chemotherapy and / or hormonotherapy¹¹, all of which is based on the age of the patient at the moment of diagnosis, the stage of the disease and the status of the receptors. Adjuvant radiotherapy has the same indications as in women¹².

References.

1. SEER website: www.seer.cancer.gov.
2. Hodgson NC, Button JH, Franceschi D, et al. Male breast cancer: Is the incidence increasing?. *Ann Surg Oncol* 2004;11:751-75.
3. Hill TD, Khamis HJ, Tyczynski JE et al. Comparison of male and female breast cancer incidence trends, tumor characteristics, and survival. *Ann Epidemiol* 2005;15(3):773-80.
4. Auvinen A, Curtis RE, Ron E et al. Risk of subsequent cancer following breast cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(17):1330-2.
5. Mourão Netto M. Cáncer de Mama en el Hombre. En: Cáncer de Mama; Hernandez Muñoz G, Bernadello ETL, Aristodeno Pinotti. Ed/McGraw-Hill. Interamericana. 1998.
6. Hill A, Yagmur Y, Tran KN et al. Localized male breast carcinoma and family history. An analysis of 142 patients. *Cancer*. 1999;86:744-6.
7. Borgen PI, Wong GY, Vlamis V et al. Current management of male breast cancer: A review of 104 cases. *Ann Surg* 1992;215:451-9.
8. Goss PE, Reid C, Pintilie M et al. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer* 1999;85(5):629-39.
9. El Omari-Alaoni H, Lahdiri I, Nejjar I. Male breast cancer. A report of 71 cases. *Cancer Radiother* 2002;6(6):349-51.
10. Westenend PJ, Jobse C. Evaluation of fine-needle aspiration cytology of breast masses in males. *Cancer* 2002;96:101-4.
11. Giordano ST, Valero V, Buzdar AU et al. Efficacy of Anastrozole in male breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2002;25(3):235-7.
12. Chakravarthy A, Kim CR. Postmastectomy radiation in male breast cancer. *Radiother Oncol* 2002;65(2):99-103.

► Chapter 23

Breast cancer and pregnancy.

A. Tocino Díaz.

Introduction.

Pregnancy-associated breast cancer, or gestational breast cancer, is defined as such when it is diagnosed during gestation, lactation, or within the first year after childbirth¹.

Epidemiology.

Breast cancer is one of the most common cancers associated with pregnancy. Indeed, after cervical cancer it is the second most frequent cancer in pregnancy². It has been diagnosed in 1 out of every 3000 pregnancies. Its incidence is low, 0.2-3.8% of breast cancers in women aged less than 50 years. Approximately 10% of breast cancer patients aged less than 40 years at the time of diagnosis will be pregnant^{3,4}, in women aged 30 years or less the incidence rises to 10-20%. A future increase is expected due to the increment in older women of later pregnancies^{5,6}. Pregnancy itself increases individual risk of developing breast cancer although it has a long term protective effect. Parity increases the risk of developing breast cancer in women aged less than 50 years who are BRCA2 (not BRCA1) mutation carriers. The greatest risk occurs during the two years after pregnancy.

Diagnosis.

Clinical presentation is similar to that of breast cancer in the non-pregnant women with the nodule being the most frequent. The physiological changes that accompany pregnancy or lactation (engorgement, hypertrophy) may hinder physical examination and limit the usefulness of the mammography. Due to this, diagnosis may be delayed by two months or more⁶⁻¹¹. A month's delay in primary tumor treatment increases the risk of axillary metastasis by 0.9%, a delay of six months increases risk by 5.1%¹². The differential diagnosis of the mass of a pregnant or lactating woman includes: breast cancer, lactating adenoma, fibroadenoma, simple cyst, hyperplasia, galactocele, abscess, lipoma, hamartoma and, rarely, leukemia,

lymphoma, phyllodes tumor, sarcoma, neuroma or tuberculosis¹³. Differential diagnosis between acute and carcinomatous mastitis is particularly difficult during lactation.

Diagnostic tests:

- 1. Breast ultrasound:** Identifies the solid masses, lymphadenopathy and is to monitor response to neoadjuvant therapy. Due to the fact that it does not imply any risk for the fetus its use is recommended in pregnant women even though it may be insufficient for lesion diagnosis.
- 2. Mammography:** It is not counter-indicated if an abdominal protector is used. Sensitivity is lessened by 63-90% due to the increase in water content, high density and loss of fat contrast in the pregnant or lactating woman.
- 3. MRI:** Gadolinium should be avoided during pregnancy because it crosses the placenta and has been classified as a category C drug by the FDA during pregnancy. It may be employed to compliment ambiguous mammography or ultrasound findings in the lactating breast.
- 4. FNAB / CNB:** A suspicious mass should have a biopsy in order to obtain a definite diagnosis irrespective of whether the patient is pregnant or not, and in spite of negative mammography / breast ultrasound results. CNB is preferable during pregnancy and lactation and the pathologist should be informed that the biopsy has been obtained from such a patient. There has been at least one reported case of a milk fistula after a core needle biopsy; inhibiting lactation could decrease the development of milk fistulas¹⁴.

Pathological Characteristics.

In a similar fashion to non-pregnant women, most breast cancers in pregnant ones are infiltrating ductal carcinomas (IDC)^{9,11,15}. Approximately 84% are poorly differentiated. They tend to appear at more advanced stages (larger tumors, lymph node affectation and metastasis) probably due to the difficulty in diagnosing them and resulting delay. There is a higher incidence of inflammatory breast cancer than in the non-pregnant woman⁵. Many studies have reported a large number of cases of

negative hormonal receptors in pregnant women with breast cancer^{3,9,11,16-24}. Bonnier et al¹¹ observed that 42% of breast cancers in pregnant women were estrogen (ER) and progesterone receptor (PR) negative in contrast to 21% in non-pregnant women of the same age. Ishida et al⁹ found 70% ER negative and 71% PR negative in a group of pregnant and lactating women in contrast to 39% and 32%, respectively, in a control group of women of the same age. With respect to HER2 amplification and overexpression, there exists a disparity amongst the different studies: whilst some report a higher incidence, others have observed a similar expression to non-pregnant women with breast cancer^{23,25}.

Staging.

The TNM staging system from the American Joint Committee on Cancer is employed, and in the same way as non-pregnant women, a careful physical examination is performed. In T3 and T4 patients who are clinically positive or with symptoms for adenopathy it is necessary to carry out a detailed extension study (basically lung, liver, bone and brain) usually by ecography or non-contrast MRI. In contrast, this is not necessary in asymptomatic patients, or those with clinically negative lymph nodes, due to the low incidence of metastasis. The high serum alkaline phosphatase level caused by placental production during pregnancy signifies that it can not be used as a marker of bone metastasis.

Pregnancy Monitoring.

A team of obstetricians specialized in maternal fetal medicine should control the pregnancy. It is extremely important to accurately calculate the gestational age and birth date in order to program the correct maternal treatment. An amniocentesis may be needed to determine lung maturity. Delivery should be scheduled according to fetal maturity and viability.

Treatment.

Treatment should not be delayed because of the pregnancy. Although an abortion may be considered whilst planning the treatment, it has not been shown to improve results^{8,26} and may even unfavorably affect survival.

The patient should receive the same treatment as if she were not pregnant and the gestational progress should not overshadow prognosis, it merely conditions certain therapeutical measures.

► **Locoregional treatment.**

Modified radical mastectomy: The most frequent surgery for stages I and II, and some III, when the patient wishes to proceed with the pregnancy, avoiding the need for conservative radiotherapy treatment. It is recommended that breast reconstruction be delayed. Although conservative surgery is possible, radiotherapy is counter-indicated during pregnancy because of the associated risk of fetal exposure. At the end of the 2nd trimester, or beginning of the 3rd, conservative surgery may be performed and radiotherapy postponed until after systemic adjuvant treatment^{27,28}. Neo-adjuvant chemotherapy is carried out on patients with advanced stages of breast cancer.

Radiotherapy: Not generally indicated for pregnant women due to two kinds of risks: teratogenicity and the induction of malignant processes in the newborn, and hematologic changes. Radiotherapy toxicity is related to its intensity, distribution and the level of fetal development. If it is performed during the first nine days, before implantation, it generally provokes an abortion; during organogenesis it causes malformation; and after it may produce a delay in intrauterine growth, mental retardation and the induction of malign processes.

Axilla management: There is limited experience with sentinel lymph node biopsy in pregnant patients, the potential risks of the tracer should be pointed out²⁹. The safety and efficiency of the selective sentinel lymph node biopsy has not yet been proven in pregnancy-associated breast cancer.

► **Systemic therapy.**

Most women with gestational breast cancer are candidates for systemic therapy. In general, the pregnant woman will receive the same dosage as the non-pregnant one with continuous adjustments for the maternal weight. **Methotrexate** should be avoided throughout the pregnancy due its slow elimination of the third space (amniotic fluid) and its potential abortive and teratogenic effect^{30,31}.

Exposure to chemotherapy at the first trimester, the period of organogenesis, is critical and should be avoided. Indeed, chemotherapy has been associated with abortion, death at birth, congenital malformation (14-19%) and chromosomal abnormalities. Data concerning the 2nd and 3rd trimester report a low incidence of malformation, nevertheless, intra-uterine growth retard is associated with premature birth and / or low birth weight in 50% of the cases. Chemotherapy should be avoided 3 to 4 weeks prior to delivery in order to avoid neonatal myelosuppression and the potential complications of sepsis and death, and also maternal thrombocytopenia and neutropenia. Both cyclophosphamide and doxorubicin are excreted by breast milk, as a result, breast feeding is counter-indicated during chemotherapy²⁷. The most commonly used regime is FAC (fluorouracil, adriamycin and cyclophosphamide). The maternal cardiac function should be evaluated prior to the use of anthracyclines. Due to possible fetal cardiotoxicity, the use of doxorubicin is preferred to idarubicin or epirubicin. There are insufficient data concerning the safety of **taxanes** during pregnancy. Chemotherapy dosage during pregnancy is an extremely complex issue given the increase in plasma volume and hepatorenal function, the fall in albumin concentration and gastric motility, and the possibility that the amniotic sac may act as a third space. **Trastuzumab** during pregnancy may cause oligo / anhydramnios, respiratory distress, multiple infections, necrotizing enterocolitis and multiple organ failure. As a result, it should only be considered when anthracyclines are not effective. If trastuzumab is employed, the amniotic fluid volume and fetal renal function should be monitored throughout the pregnancy. Only one case has been reported where a woman treated with **lapatinib** for 11 weeks, between the 1st and 2nd trimester, had a healthy baby with posterior normal development at 18 months.

Hormonotherapy should be delayed until delivery: tamoxifen administered to pregnant women has been associated at short term with gynecological bleeding, spontaneous abortion, malformation^{32,33}, birthing difficulties and fetal death; its long term effects are unknown.

Antiemetic medication (promethazine, ondansetron and droperidol) are considered to be safe for pregnant women; long term dexamethasone should be avoided due to risks for mother and fetus. The use of **colony-stimulating factors** (G-CSF, GM-CSFS, erythropoietin) has been reported as safe in non-randomized studies.

Prognosis.

- The spread of tumor cells to the fetus is extremely rare.
- Survival is unaffected by the number of weeks of pregnancy when the cancer is diagnosed and treated³⁴.
- In some studies, pregnancy constitutes an independent adverse prognostic factor. Others report a similar survival rate in women with breast cancer irrespective of whether the cancer is pregnancy-associated, provided they are equal in terms of age, staging, and other prognostic factors. More recent studies have found that pregnancy is an independent prognostic factor of bad prognosis. A worse prognosis in women diagnosed during lactation, and not pregnancy, has been reported; this appears to be related to the higher staging diagnosed at lactation, two-thirds of the women diagnosed with cancer during the breast feeding period will die of the disease.

Follow-up.

- The fact that a patient has suffered pregnancy-associated cancer does not change posterior clinical follow-up.
- With respect to further pregnancy it is advisable to wait at least 2 years after diagnosis / treatment of infiltrating breast cancer and 1 year of intraductal for young women. Perimenopausal women are advised to avoid pregnancy.

References.

1. Fernandez Cid A. Mastologia. 2000;57:711-8.
2. Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, et al. Cancer in pregnancy: a review of the literature: art I. Obstet Gynecol Surv 1996;51:125-34.
3. Nugent P, O'Connell T. Breast cancer and pregnancy. Arch Surg. 1985;120:1221-4.
4. Merkel D. Pregnancy and breast cancer. Semin Surg Oncol. 1996;12:370-5.
5. Gallenberg M, Loprinzi C. Breast cancer and pregnancy. Semin Oncol. 1989;16:369-76.
6. Tretli S, Kvalheim G, Thoresen S. Survival of breast cancer patients diagnosed during pregnancy or lactation. Br J Cancer. 1988;58:382-4.
7. King R, Welch J, Martin JJ, Coulam C. Carcinoma of the breast associated with pregnancy. Surg Gynecol Obstet. 1985;160:228-32.
8. García Manero M, López García G, Pina Insausti L, et al. Cancer de mama durante el embarazo. Rev Med Univ Navarra. 2008;52:18-24.
9. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. Jpn J Cancer Res. 1992;83:1143-9.
10. Liberman L, Giess C, Dershaw D. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. Radiology. 1994;191:245-8.
11. Bonnier P, Romain S, Dilhuydy J, et al. Influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study. Int J Cancer. 1997;72:720-7.
12. Nettleton J, Long J, Kuban D. Breast cancer during pregnancy: quantifying the risk of treatment delay. Obstet Gynecol. 1996;87:414-8.
13. Byrd BJ, Bayer D, Robertson J. Treatment of breast tumors associated with pregnancy and lactation. Ann Surg. 1962;155:940-7.
14. Mitre B, Kanbour A, Mauser N. Fine needle aspiration biopsy of breast carcinoma in pregnancy and lactation. Acta Cytol. 1997;41:1121-30.
15. Petrek J, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. Cancer. 1991;67:869-72.
16. Max M, Klamer T. Pregnancy and breast cancer. South Med J. 1983;76:1088-90.
17. Berry D, Theriault R, Holmes F, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. J Clin Oncol. 1999;17:855-61.
18. Jackisch C, Schwenkhagen A, Louwen F. Breast Cancer in Pregnancy: Proceedings of the American Society of Clinical Oncology. 1995;14:132.
19. Wallack M, Wolf JJ, Bedwinek J, et al. Gestational carcinoma of the female breast. Curr Probl Cancer. 1983;7:1-58.
20. Holdaway I, Mason B, Kay R. Steroid hormone receptors in breast tumors presenting during pregnancy or lactation. J Surg Oncol. 1984;25:38-41.
21. Sutton R, Buzdar A, Hortobagyi G. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. Cancer. 1990;65:847-50.
22. Tobon H, Horowitz L. Breast cancer during pregnancy. Breast Dis. 1993;6:127-34.
23. Elledge R, Ciocca D, Langone G. Estrogen receptor, progesterone receptor and HER-2/neu protein in breast cancers from pregnant patients. Cancer. 1993;71:2499-506.
24. Giacalone P-L, Laffargue F, Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma in pregnancy: a French national survey. Cancer. 1999;86:2266-72.
25. Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Treatment of breast cancer during pregnancy using a standard protocol: update of the MD Anderson experience. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology [serial online]. 2001;20.
26. Bunker M, Peters M. Breast cancer associated with pregnancy or lactation. Am J Obstet Gynecol. 1963;85:312-21.
27. Amalric R, Santamaria F, Robert F, et al. Radiation therapy with or without primary limited surgery for operable breast cancer. Cancer 1982;49:30-4.

28. Kuerer HM, Cunningham JD, Brower ST. Breast carcinoma associated with pregnancy and lactation. *Surg Oncol*. 1997;6:93-8.
29. Mondt MM, Cuenca RE, Ollila DW, et al. Sentinel lymph node biopsy during pregnancy: initial clinical experience. *Ann Surg Oncol* 2007;14:218-21.
30. Shahin M, Sorosky J. The use of antineoplastic agents in pregnancy. In: Yankowitz J, Niebyl J, eds. *Drug Therapy in Pregnancy*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
31. Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther*. 1997;74:207-20.
32. Cullins SL, Pridjian G, Sutherland CM. Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation [letter]. *JAMA*. 1994;271:1905-6.
33. Tewari K, Bonebrake R, Asrat T. Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero [letter]. *Lancet*. 1997;350:183.
34. Petrek J. Breast cancer during pregnancy. *Cancer*. 1994;74(suppl 1):518-27.

► Chapter 24

Phyllodes tumour.

J. M. del Val Gil.

Phyllodes tumour is an infrequent fibroepithelial tumour that is generally benign. It grows rapidly and has characteristics similar to a fibroadenoma, but with a predominant connective tissue component¹.

In Berlin, 1838, Johannes Müller, named this type of tumour cystosarcoma phyllodes. B. J. Lee, in 1931 reported a case of metastatic behaviour¹.

It has an incidence of less than 1% of all breast tumours and tends to manifest itself at an average age of 40 years (15-20 years later than fibroadenomas)².

Histological Features.

Its classification, principally from the work of such authors as Azzopardi and Salvadori¹ is based on stromal cellularity, affectation of resection margins, mitotic activity and cellular atypia which gives rise to three major groups:

- Benign, similar to a fibroadenoma
- Border-line or intermediate
- Malign (cystosarcoma phyllodes): Cellular atypia, mitotic activity superior to 5 mitosis for every 10 fields, stromal hypercellularity, tumour necrosis and infiltrated edges. The only clear criteria for malignancy is the appearance of systemic metastasis. Prognosis, recurrence, and therapeutic measures in particular vary for each group.

Diagnosis.

Phyllodes tumour is clinically diagnosed as being firm, well-defined, painless and mobile. It is generally large, round or multi-nodular, and with a rapid growth (an average size of 10 cm). The skin is not often affected unless there is collateral circulation, and usually there is no palpable axillary adenopathy².

Techniques such as mammography and breast ultrasound are of limited use as they provide images similar to those observed for fibroadenomas^{2,3}, and magnetic resonance is unspecific. Cytology with a fine needle aspiration biopsy (FNAB), core needle

biopsy (CNB) or the use of frozen sections are inconclusive and do not permit a definite diagnosis, as a result, the only reliable technique is an excisional biopsy with a delayed pathological report³.

Treatment.

Surgery, involving the complete removal of the tumour, is the treatment of choice. The objective is to achieve wide margins of healthy breast tissue, 1-2cm is recommended (2cm if possible due to the tendency of local recurrence)⁴. Some studies have reported possible genetic changes related with recurrence.

As in any breast lumpectomy, it is necessary to bear in mind the existing relationship between the size of the tumour and the breast, in some cases it may be necessary to consider the possibility of oncoplastic surgery or a simple mastectomy with reconstruction. There is no indication for an axillary lymphadenectomy as axillary affection only occurs in less than 2% of cases⁵.

Surgical treatment should be performed according to the histological classification of the tumours^{1,5,6}:

• Benign.

Local resection with 2 cm free margins.

• Border-line.

Local resection with adequate margins or simple mastectomy.

• Malign.

Simple mastectomy with free margins, local removal of the thoracic wall may be required. If proper margins are achieved breast conservation may be feasible in selected patients.

When a mastectomy is performed it is necessary to evaluate the possibility of immediate or delayed reconstruction. With respect to recurrence, in most cases a mastectomy is indicated. In the case of a high risk of recurrence some authors have described the possibility of radiotherapy.

Prognosis.

The only statistically significant predictive factor is the resection margins. The histological markers have a limited value. Predictive factors for LOCAL RECURRENCE⁷ include: cellularity, cellular

atypia, mitotic activity, affected margins, fibroepithelial satellite nodules and a previous history of fibroadenoma. Predictive factors for DISTANT METASTASIS^{4,7} include: lesion size, tumour necrosis and marked stromal growth.

References.

1. Azzopardi JG: Sarcoma in the breast. In: Bennington J (ed). Problems in breast pathology. Vol 2. Major problems in pathology. W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1979, 355-9.
2. Carrillo-Vadillo R, Martínez Valle E, Salinas Martín MV et al. Tumour phyllodes de mama. Revisión de 35 casos. Rev. Senología Patol. Mam. 2007;20 (4):158-61.
3. Jacklin RK, Ridgway PF, Ziprin P, et al: Optimising preoperative diagnosis on phyllodes tumour of the breast. J. Clin. Pathol. 2006;59(5):454-9.
4. Chen WH, Cheng SP, Tzen CY et al: Surgical treatment of phyllodes tumours of the breast: retrospective review of 172 cases. J. Surg. Oncol. 2005;91(3):185-94.
5. Salvadori B, Cusumano F, Del-Bo R et al.: Surgical treatment of phyllodes tumours of the breast. Cancer, 1989;63:2532-6.
6. Reinfuss M, Mitue J, Duda K et al.: The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumour of the breast: an analysis of 170 cases. Cancer, 1996;77(5):910-6.
7. Giri D.: Recurrent challenges in the evaluation of fibroepithelial lesions. Arch. Pathol. Lab. Med., 2009;133(5):713-21.

► Chapter 25

Paget disease of the nipple.

M. Prats de Puig, M. Izquierdo Sanz.

Velpeau in 1840 and Nelaton in 1854 made the first –although incomplete– reports of this entity. Sir James Paget published in St Bartholomew's Hospital Reports the association of a nipple-areola complex lesion with an underlying breast carcinoma in 15 patients¹. From then on the entity is known as Paget disease of the nipple (PDN).

It tends to appear in patients aged over 50 years: the average age is 62 and 69 years in women and men, respectively. PDN is only very rarely observed in young patients. In both men and women the disease is infrequent, it represents less than 2% of all breast cancers².

More than 87% of PDN patients have invasive or In Situ underlying breast carcinoma². At least 30% of intra-mammary lesions are not found in the retro-areolar zone³.

Paget disease is defined as a neoplastic lesion of the squamous epithelium of the nipple and / or areola skin. Paget cells have a characteristic ample, clear cytoplasm with increased nucleoli, and displaced atypical nuclei, which are located in the epidermis along the basal membrane. PDN is clinically manifested as an eczematous or erosive lesion, that does not respond to conventional treatment (Fig. 25.1).



Figure 25.1. Paget nipple disease: erosion and eczema which affects the areola and nipple.

In the case of clinical suspicion of PDN, a complete physical examination of the breast and axilla is performed, and a secretion imprint is obtained for cytology or a skin biopsy of the affected area is carried out for pathology. If Paget cells are identified from the samples by either conventional or immunohistochemical means PDN may be diagnosed. Such a diagnosis implies a complete loco-regional imaging study by mammography, breast ultrasound and magnetic resonance with contrast in order to verify whether there is an underlying breast disease. The latter is mandatory to consider conservative treatment. A MIBI scintimammography may also be performed. For any suspicious intra-mammary lesion a core needle biopsy (CNB) is carried out, and in the case of any suspicious adenopathy an axillary ultrasound with fine needle aspiration biopsy (FNAB). The tumours tend to overexpress the HER2/neu oncoprotein.

With regard to TNM classification, when the disease is restricted to the nipple-areola complex (NAC) it is considered to be a pTis (approximately 13% PDN). In the case that there also exists an intra-mammary intraductal lesion it is considered to be an intra-mammary intraductal carcinoma associated with PDN; if the breast lesion is infiltrating it is an infiltrating carcinoma associated with PDN. In the latter case the tumour size and percentage of high grade tumours and negative hormone receptors is considerably higher than in the global number of patients with infiltrating ductal carcinoma⁴. Nevertheless, the survival rate at 15 years is 61% as the prognosis is only determined by the characteristics of the infiltrating component without being modified by its association with PDN².

Treatment of PDN which is limited to the NAC, may be the complete removal of the NAC leaving an adequate margin of healthy tissue, followed by breast radiotherapy. There is also the option of a simple mastectomy.

Treatment of intra-mammary intraductal carcinoma associated with PDN depends on the localization of the lesion in the breast. Mastectomy is an option, although conservative treatment is acceptable providing it includes lesion and NAC removal.

Indications for selective sentinel node biopsy are the same as those for intraductal carcinoma not associated with PDN. In the case of conservative treatment radiotherapy is recommended.

Treatment for infiltrating carcinoma associated with PDN is the same as that indicated for an infiltrating tumour adding a complete removal of the NAC. If it is possible to preserve the breast, conservative treatment may be performed without worsening prognosis^{5,6}, if it is not possible then a mastectomy is called for. Indications for selective sentinel node biopsy are the same as for infiltrating carcinoma not associated with EPP. Radiotherapy is applied following the habitual criteria for infiltrating tumours.

■ References.

1. Paget J. On disease of the mammary areola preceding cancer of the mammary gland. St Bartholomew's Hospital Reprints. 1874;10:87-9.
2. Chin-Yau Chen, Li-Min Sun, Anderson B O. Paget Disease of the Breast: Changing Patterns of Incidence, Clinical Presentation, and Treatment in the U. S. Cancer Oct 1, 2006 107;7:1448-58.
3. Kollmorgen D. R., Varanasi J. S., Edge S. B. et al. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. J Am Coll Surg. 1998 Aug;187(2):171-7.
4. Wolber RA, Dupuis BA, Wick MR. Expression of c-erbB-2 oncoprotein in mammary and extramammary Paget's disease. Am J Clin Pathol. 1991;96:243-7.
5. Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, et al. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. Cancer. 2001;91:472-7.
6. Kawase K, Dimaio DJ, Tucker SL, et al. Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. Ann Surg Oncol. 2005;12:391-7.

► Chapter 26

Treatment of locoregional recurrence.

C. A. Fuster Diana, E. Canelles Corell, E. Fuster Diana.

Locoregional recurrence in the treated breast signifies a second appearance of breast cancer, it can be categorized as:

- Locoregional recurrence following conservative treatment. The reappearance of cancer in the breast, including the gland and skin.
- Locoregional recurrence after a mastectomy. The reappearance of the cancer in the ipsilateral chest wall, including the skin.
- Regional or lymph node recurrence. It may occur either after conservative treatment or a mastectomy in the homolateral lymph node regions, the axillary, the internal breast chain or the supra/infra-clavicular regions.

Local Recurrence After Conservative Treatment.

The frequency of local recurrence at 10 years is approximately 10%, it is more common in the first 5 years. It usually appears as a painless breast tumor and may go unnoticed for some time due to the fact that it can be confused with postsurgical architectural changes or fibrous lesions caused by radiotherapy. Self-examination of the breast by patients who have been conservatively treated is, therefore, important as up to one third of palpable recurrences are not initially observed in a mammography (particularly in the surgical bed). Diagnosis should be completed with breast ultrasound and / or magnetic resonance which is useful in case of doubt¹.

The therapeutic options for local recurrence after conservative treatment are:

► Mastectomy.

In most cases, a mastectomy is the treatment of choice as the breast will already have received radiotherapy if the conservative surgery was performed correctly². On occasions, when carrying out wide resections, it is not possible to make a primary closure and musculocutaneous

flaps, with the latissimus dorsi or rectus abdominis, have to be used. If an immediate reconstruction is to be performed, it is preferable to employ flaps as they have better esthetic results and fewer complications than when using implants.

► **Second conservative surgery.**

A second conservative surgery attempt may be evaluated in selected patients, especially if after the previous surgery they had not received radiotherapy, which can then complement the second intervention. The risk of a new, local recurrence after a second attempt is high³.

► **Re-irradiation.**

Some patients may be treated with surgery and interstitial radiotherapy or external radiotherapy to the tumor bed. Good results have been reported with a second radiotherapy, administering 50Gy in 25 fractions with electrons, after the removal of the local recurrence⁴.

► **Axillary surgery.**

This depends on the type of previous treatment. For example, if a complete axillary lymphadenectomy was performed then there is no need for axillary surgery, however, a lymphoscintigraphy may be considered in order to detect possible extra-axillary, homolateral drainage. The contralateral axilla may also be evaluated⁵. If a selective axillary lymphadenectomy (sentinel lymph node) is carried out then a new sentinel lymph node or complete axillary lymphadenectomy may be considered⁶.

► **Systemic treatment.**

Patients with locally advanced disease or distant metastasis should receive systemic neo-adjuvant treatment, surgery should be considered according to the results. There is a lack of data on the role of systemic treatment in recurrence although it is known that when it is administered survival increases. The kind of systemic treatment to be given differs according to the patient, the characteristics of the local recurrence, previous treatment received, and the expression of the hormone receptors and HER2.

Local Recurrence After a Mastectomy.

Local recurrence after a mastectomy tends to appear as one or more asymptomatic nodules in the skin or subcutaneous cellular tissue of the chest wall, on or near the mastectomy scar or the cutaneous flaps. Most cases of recurrence occur in the first three years after surgery^{7,8}. Recurrence may also appear in the chest and chest wall as inflammatory cutaneous changes, shell-like carcinoma without an accompanying mass.

The predominant, classic factors for the increase in local recurrence risk after a mastectomy are the size of the tumor and the number of affected lymph nodes. Other factors include age and lymphovascular infiltration⁹. Triple negative tumors are associated with a higher rate of local recurrence¹⁰. Local recurrence is found in 40% of lymph node recurrence at axilla, supra-clavicular or internal breast chain level, and up to 30% in cases of distant metastasis¹¹.

The therapeutic options for local recurrence after a mastectomy are:

► **Surgery.**

Whenever possible the lesion should be surgically removed leaving wide margins. In the case of major relapse, diverse oncoplastic and reconstructive surgical techniques may be performed and prosthesis and musculocutaneous flaps can be employed to reconstruct defects in the chest wall¹². The use of selective sentinel node biopsies in local recurrence surgery has been reported with good results¹³.

► **Radiotherapy.**

For patients who have not been previously irradiated radiotherapy of the chest wall and lymph node areas is a good option for locoregional control and as it minimizes the risk of new recurrence. The usual dosage is 50 Gy, a larger dose does not improve local control except in the case of major relapse (greater than 4cm) where 60 Gy has a good effect¹⁴.

Data are scarce concerning patients who have been re-irradiated for a local recurrence in a mastectomized area already previously irradiated. There are reports of a good control of the

disease with a decrease in new recurrence and few secondary effects¹⁵.

• Systemic treatment.

Systemic treatment with chemotherapy, hormone therapy and / or monoclonal antibodies depends on the individual characteristics of each case.

Lymph Node Or Regional Recurrence.

Recurrence in the homolateral (axillary, internal breast, supra- and infra-clavicular) regional lymph nodes may take place after a mastectomy or conservative treatment. It may occur alone or associated with a local recurrence and / or distant metastasis.

The first clinical manifestation tends to be an asymptomatic mass at the level of the axilla or supra-clavicular fossa. On rare occasions it may appear as a subcutaneous paraesternal mass due to a direct affection of the internal mammary lymph nodes. A few patients complain of arm edema, neurological alterations or pain due to infiltration of the brachial plexus¹⁶.

Risk of lymph node recurrence at axillary level depends on surgical technique (recurrence is uncommon if it has been performed correctly) and the extension of the lymphadenectomy¹⁷.

Axillary recurrence after a selective axillary surgery (sentinel node biopsy) is much less frequent than originally supposed due to the initial reported number of false negatives. In a recent meta-analysis of almost 15,000 patients with negative sentinel node, the percentage of axillary recurrence was 0.3% with an average follow-up of 34 months¹⁸. Treatment for this type of patient should be individualized.

Axillary recurrence on its own may be treated with radical surgery associated or not with radiotherapy. Isolated recurrence at the level of the internal mammary chain, with affection of the chest wall, may be treated by removal of the lesion and reconstruction of the defect with prosthesis and flaps with or without radiotherapy.

Systemic treatment varies according to the individual characteristics of each patient.

References.

1. Mumtaz H, Davison T, Hall-Ctargs MA, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and conventional triple assessment in locally breast cancer. *Br J Surg* 1997;84:1147-51.
2. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, et al. Breast recurrence following conservative surgery and radiation: patterns of failure, prognosis and pathological findings from mastectomy specimens with implications for treatment. *Int J radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:833-42.
3. McCready DR, Chapman JA, Wall JL et al. Characteristics of local recurrences following lumpectomy for breast cancer. *Cancer Invest* 1994;12:568-73.
4. Deutsch M. Repeat high-dose external beam radiation for in breast tumor recurrence after previous lumpectomy and whole breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:687-91.
5. Roumen RM, Kuijt GP, Liem IH. Lymphatic mapping and sentinel node harvesting in patients with recurrent breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(10):1076-81.
6. Intra M, Trifirò G, Galimberti V, et al. Second axillary sentinel node biopsy for ipsilateral breast tumour recurrence. *Br J Surg*. 2007 Oct;94(10):1216-9.
7. Jager JJ, Volovics L, Schouten LJ, et al. Locoregional recurrences after mastectomy in breast cancer: Prognostic factors and implications for postoperative irradiation. *Radiother Oncol* 1999;50:267-75.
8. Carreno G, del Casar JM, CorteMD, et al. Local recurrence after mastectomy for breast cancer: Analysis of clinicopathological, biological and prognostic characteristics. *Breast Cancer Res Treat* 2007;102:61-73.
9. E. Yildirim. Locoregional recurrence in breast carcinoma patients. *EJSO* 2009;35:258-63.
10. Kyndi M, Sorensen FB, Knudsen H et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: The Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1419-26.
11. Andry G, Suci S, Vico P, et al. Locoregional recurrence after 649 modified radical mastectomies: incidence and significance. *Eur J Surg Oncol* 1989;45:476-85.
12. Galbis Caravajal JM, Sales Badía G, Fuster Diana C et al. Cirugía oncológica en tumores de pared torácica. *Clin Transl Oncol*. 2005;7(8):351-5.
13. Karam A, Stempel M, Cody HS 3rd et al. Reoperative sentinel lymph node biopsy after previous mastectomy. *J Am Coll Surg*. 2008; 207(4): 543-8.
14. Schwaibold F, Fowble BL, Solin LJ et al. The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:299-310.
15. Laramore GE, Griffin TW, Parker RG et al. The use of electron beams in treating local recurrence of breast cancer in previously irradiated fields. *Cancer*. 1978;41:991-5.
16. Recht A, Pierce SM, Abner A, et al. Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 1991;9:988-96.
17. Fisher B, Wolmark N, Bauer M. et al. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant histological node nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981;152:1717-24.
18. Van der Ploeg IMC, Nieweg OE, Van Rijk MC et al. Axillary recurrence after a tumour-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis of the literature. *EJSO* 2008;34:1277-84.

► Chapter 27

Metastatic breast cancer treatment.

M. Centelles Ruiz, I. Machengs Bruquetas, P. Valero Jiménez, K. Villadiego López.

At present, less than 10% of breast cancer patients are diagnosed with metastatic disease. Nevertheless, a high percentage of patients at stage II and III, and a reduced number at stage I, will present distant metastasis during the evolution of their illness. Metastatic breast cancer is an incurable clinical condition although complete remission is not infrequent. In a few cases, where the lesion is on its own, a cure has been obtained with locoregional therapies and chemotherapy.

Treatment philosophy consists of prolonging the patient's survival and offering the best possible quality of life. In other words, trying to turn an acute clinical situation, with a pessimistic forecast, into a chronic one. To achieve such a result it is necessary to bear in mind that the treatment must be on an individual basis. The biological characteristics of each patient, the prognostic factors of the disease, and the predictive response factors for the various therapies should all be evaluated. HER2 overexpression, negative hormone receptors, visceral affection and a disease-free interval of less than two years are considered to be bad prognostic factors. Treatment of the advanced stages of the disease include the following:

1. Hormonotherapy.
2. The use of bisphosphonates.
3. Chemotherapy.
4. Biotherapy.

Hormonotherapy.

Hormonotherapy should be considered as an initial treatment for the postmenopausal patient with a tumor that expresses estrogen and / or progesterone receptors, and particularly if the bones and soft tissue are affected as this type of metastasis is considered to have the best prognosis. The drugs of choice for postmenopausal patients are the aromatase inhibitors letrozole (2.5mg/day orally) and anastrozole (1mg/day orally). A steroid inhibitor

such as exemestane (25mg/day orally) or an antiestrogen such as tamoxifen (20mg/day orally) or fulvestrant (250mg/28 days intramuscular) may also later be considered¹.

For premenopausal patients, the drug of choice is tamoxifen either alone or with a luteinizing hormone-releasing agonist (LHRH), an association that improves response and survival². If the patient received tamoxifen during adjuvant treatment over the previous year then an alternative could be the combination of an LHRH and an aromatase inhibitor, having previously carried out a hormone profile by determining the levels of the follicle-stimulating hormone (FSH) and performing a transvaginal ultrasound. It is necessary to take into consideration at what stage of the adjuvant therapy the antiestrogen was administered and the time that has passed from finalizing the treatment.

Metastases considered as having a bad prognosis, such as lung lymphangitic, liver or central nervous system ones, should not initially receive hormone therapy.

Bisphosphonates.

In patients with bone metastasis, the association of bisphosphonates with chemotherapy or hormonotherapy is recommended as a decrease in the number of fractures, and an improvement with respect to bone pain, has been observed. Zoledronate, in a single intravenous dose of 4mg every 3-5 weeks, is the most commonly used although pamidronate and ibandronate may also be employed².

Chemotherapy.

Chemotherapy is chosen when the tumor does not express hormone receptors, or has proved to be resistant to hormonotherapy, and the disease is progressing. It is even more necessary when the lesions are symptomatic and visceral. A number of cytotoxic substances have been shown to be effective in metastasis control and survival increase.

The most common ones are: taxanes, anthracyclines, gemcitabine, vinorelbine, platinum salts and cyclophosphamide. Hormone-resistant metastasis may be addressed in a number of ways:

1. The sequential, full-dosage use of two active substances: This generally signifies the association of anthracyclines and taxanes³. The anthracyclines are administered every 21 days in 4 cycles, followed by the taxanes. In the case of paclitaxel, the dosage is 80 mg/m² weekly; and 75-100 mg/m² every 21 days for docetaxel.

2. Fortnightly chemotherapy that intensifies dosage without increasing toxicity⁴: An intensive-dosage therapeutic strategy with chemotherapy has a strong cytotoxic effect as it adapts very well to the growth patterns of neoplastic cells. The regimen of paclitaxel (150mg/m²) combined with gemcitabine (2,500 mg/m²) has proven to be highly efficient and well tolerated⁵.

3. Monochemotherapy: An occasions the evolution of the disease may signify that consecutive treatment can be carried out with only one drug. For instance, anthracyclines, taxanes, capecitabine, and vinorelbine.

4. Polychemotherapy: Anthracycline and / or taxanes are associated with other drugs. The classic regimes are FAC and FEC (fluoracil, adriamycin or epirubicin, and cyclophosphamide); docetaxel or paclitaxel associated with anthracyclines or other medicaments such as capecitabine, gemcitabine or vinorelbine.

5. Chemotherapy together with target molecules (trastuzumab, lapatinib, bevacizumab): as will be later explained, trastuzumab associated with chemotherapy is the treatment of choice for HER2 positive patients. The regimen to be employed will depend on each patient's clinical situation and tumor phenotype.

Biotherapy and New Drugs.

► Trastuzumab.

There are two clinically different situations: patients with tumors that have amplified **HER2** or **c-erb-2** and those that do not. The **HER2** receptor is found amplified in approximately 25% of breast cancer patients, which implies an increase in metastasis and a decrease in both progression time and overall survival. A tumor is considered **HER2** positive if it is 3+ by immunohistochemistry

(IHC) and negative if the result is negative or 1+. If the IHC result is 2+, then an **In Situ** hybridization (FISH) test should be performed to see whether there is amplification or not. Patients with **HER2** positive tumors benefit from treatment with trastuzumab, a monoclonal anti **HER2** antibody, either as monotherapy or combined with chemotherapy. The recommended treatment is to associate it with taxanes although there are other therapeutical options such as the association of trastuzumab with vinorelbine, gemcitabine, capecitabine or platinum salts which has demonstrated a synergistic effect^{6,7}. Anti **HER2** treatment is not indicated for **HER2** negative patients.

► Lapatinib.

An oral, dual reversible inhibitor of the tyrosine kinase (TK) domain of **EGFR** and **HER2**. An advantage of lapatinib, in comparison with the monoclonal antibodies directed at the **HER2** extracellular domains such as trastuzumab, is the inhibition of the phosphorylation of the truncated form (**HER2p95**), which, whilst lacking an extracellular domain, maintains tyrosine kinase activity. In patients who are resistant to trastuzumab the combination of lapatinib and capecitabine has achieved valuable response rates. The combination of these drugs duplicates progression time in contrast to capecitabine monotherapy⁸. The recommended scheme is to associate 1,250 mg/day of lapatinib with 2000 mg/m² of capecitabine for 1-14 days every 21 days or as monotherapy. In the pivotal phase III (EGF1051) trial, a clear lapatinib activity was observed in patients with cerebral metastasis due to its low molecular weight, which permits it to cross the blood-brain barrier. This raises hopes for such patients because the brain is one of the locations with the greatest tendency to develop metastasis. It is possible that lapatinib and trastuzumab have complementary action mechanisms which signify that the two agents are more active together than in monotherapy.

► Bevacizumab.

An IgG1 humanized monoclonal antibody that joins with the vascular endothelial growth factor (VEGF). It has shown positive results in first line treatment of metastatic breast cancer combined

with weekly paclitaxel or docetaxel every three weeks^{9,10}. At present, two of the most active, moderately toxic, regimens employ 10mg/Kg/2 weeks, bevacizumab plus 90mg/m²/days 1, 8, and 15 every 28 days paclitaxel; or 7.5-15 mg/Kg every 3 weeks of bevacizumab associated with 75-100 mg/m² docetaxel. These combinations have resulted in a duplication of progression time (12 versus 6 months) and an increase of survival at one year. One drawback is the lack of predictive factors in order to be able to select the patients who could most benefit from this treatment. Recent studies have evaluated the usefulness of new agents such as pemetrexed and oxiplatin in women who have already received anthracycline and / or taxane treatment.

■ References.

1. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, et al. Superior efficacy of letrozol (Femara) vs. tamoxifen as first-line therapy of menopausal women with advanced breast cancer: results phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;21:2101-9.
2. Klijn J. G. M., Blamey R. W., Boccardo F, et al. Agonist Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *Clin Oncol* 2001;19:343-53.
3. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003;21:588-92.
4. Fornier M and Norton L. Dose-dense adjuvant chemotherapy for primary breast cancer *Breast Cancer Res.* 2005;7(2):64-9.
5. Colomer R, Llombart-Cussac A, Lluch A, et al. Biweekly paclitaxel plus gemcitabine in advanced breast cancer: phase II trial and predictive value of HER2 extracellular domain. *Ann Oncol* 2004;15(2):201-6.
6. Jackisch C. Her2 positive metastatic breast cancer: Optimizing trastuzumab-based therapy. *Oncologist* 2006;11:34-41.
7. Collea RP et al. Phase II study of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) and carboplatin (Cb) can be administered with trastuzumab (H) in patients with metastatic breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2008; Abstract 6118.
8. Geyer CE, Foster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2 positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-43.
9. Sachdev JC, Jahanzed M. Evolution of bevacizumab-based therapy in the management of breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2008;8(5):402-10.
10. Ardavanis A. Bevacizumab (BEV) and paclitaxel (PAC) every two weeks as first-line treatment for advanced breast cancer (ABC). Preliminary results. *San Antonio Breast Cancer Symposium* 2008; Abstract 4121.

► Chapter 28

Breast cancer and fertility.

R. Fábregas Xaudaró, V. Coroleu Lletget.

The twentieth century has been characterized by a major sociological revolution that has taken place in developed countries: women were finally able to throw off the ties of procreation and domesticity in order to go out and conquer the workplace. As a result, there was a change in the traditional pattern of reproduction, which, in turn, had an influence on the appearance of breast cancer and its treatment.

A delay in the age of maternity has been a significant consequence of this sociological change. At present, in Spain, the first pregnancy takes place at an average of 29.2 years (Spanish National Statistics Institute) whilst at the beginning of the 20th century the average age was 19 years. Delayed maternity has also been accompanied by a logical increase in contraceptive and sterility treatment, which has an effect on women's health. In addition, a more recent, better health care has signified an increased life expectancy (87 years for western women) and improvements in the treatment of serious illnesses such as breast cancer. As a result, women suffering from this disease survive much longer and with a better quality of life.

These factors have given rise to a complex situation in which a delay in pregnancy may mean that women who may not have yet fulfilled their maternal desires could suffer a breast cancer which could cause an even further delay or eventually render pregnancy impossible. The high survival rate of these patients signifies that pregnancy may be considered although sterility due to oncologic therapy may present problems.

Contraception.

Hormonal contraception appeared in the 1960s and, due in part to the sociological advantages that women were experiencing, was quickly adopted. Whilst the basic concept of provoked anovulation has not changed, the dosage, pharmacological properties and ways of application have undergone modifications. Long-term and follow-up studies

have been carried out with the first generation agents and more up-to-date, lower dosage products are under surveillance.

A slight increase in breast cancer risk has been observed for hormonal contraception users (RR=1.24 IC=1.15-1.33) although the age of risk is mainly limited to those who started the therapy before 20 years and over a long period of time. It has also been reported that at ten years after terminating hormonal contraception, risk is the same as for non-users. The risk is, therefore, low and its use is not counter-indicated^{1,2}.

In women with a familial risk of **BRCA** mutation a slight increase in **BRCA1** (RR = 1.33 (1.11-1.60), but not in **BRCA2**, has been reported³.

Due to the fact that the WHO has counter-indicated the use of hormonal contraceptives for women who have suffered breast cancer, IUD is recommended^{1,4-6}.

Sterility Treatment.

Risks factors for the appearance of breast cancer are a delayed first pregnancy and nulliparity or low parity. The latter are related to sterility and consequently create a bias in those studies that attempt to associate sterility with breast cancer. In addition, there are no prospective, randomized studies concerning sterility treatment and breast cancer^{1,7}.

Studies comparing the appearance of breast cancer in the general population and in patients undergoing fertility treatment have not demonstrated significant differences in incidence when taking into account the parameters of nulliparity, age of first pregnancy, and age at which the cancer appeared. Up to the present, studies carried out comparing sterile patients who have undergone treatment and those who have not, have not reported a significant increase in breast cancer. As a result, fertility treatment does not appear to represent an adverse factor for the appearance of breast cancer⁷⁻¹².

Pregnancy Following Breast Cancer.

Follow-up studies of patients who have survived breast cancer have shown that there is not a worsening in prognosis. On the contrary, a number of

them have reported an improvement in survival although this effect could be due to the fact that they were selected cases with a better prognosis as they had not had early relapse.

The pregnancies tend to have a greater risk of miscarriage, premature birth or low birth weight and a higher occurrence of postnatal uterine bleeding. Nevertheless, the frequency of such complications is not very high and pregnancy may be permitted under an adequate obstetric control^{13,14}. It is, however, recommended that all neoplasia treatment be concluded and that a prudential time elapses before considering pregnancy. With respect to the latter point, the authors are not in agreement over the number of years. In the cases of conservative treatment there is no counter-indication for lactation, either in the healthy breast or the affected one.

Before authorizing pregnancy a general medical control and imaging study of both breasts is recommended. During pregnancy physical breast examinations and an occasional breast ultrasound should be performed in the case of detecting any anomaly.

Maintaining Fertility.

When a woman undergoes chemotherapy and / or hormonotherapy for breast cancer her fertility is affected due to the resulting gonadal toxicity that is more or less permanent with respect to the patient's reproductive capacity. For young women who desire maternity once their oncological pathology has been overcome there are a number of possible ways to preserve their fertility^{15,16}.

1. GnRH analogs concomitant with chemotherapy: A number of studies have reported a certain protection for the ovaries with this preventive manoeuvre. Its action is based on the fact that it prevents follicular differentiation and also decreases ovarian vascularisation. In these studies, a rapid recuperation of ovarian function was observed after finalizing chemotherapy¹⁵.

2. Embryo cryopreservation: A method that consists of obtaining oocytes from the patient using ultrasound-guided follicle puncture after ovarian stimulation. Stimulation generally requires 2-6 weeks. The oocytes are fertilized in vitro and

frozen at blastula stage. This is the most efficient way to preserve fertility, moreover, embryo transfer has a high pregnancy rate of 27%. It does, however, imply that the patient has a partner or is willing to accept donated semen, and that ovarian stimulation is not counter-indicated.

3. Oocyte cryopreservation: The most efficient way to conserve oocytes is by vitrification, which consists of their ultra-rapid freezing once they have been obtained by ecographic aspiration. In this way, cellular damage is minimized as crystal formation is avoided. As in the previous technique ovarian stimulation is also needed. At around 6% the pregnancy rate with oocyte cryopreservation is currently lower than that with a frozen embryo. The advantage of this technique with respect to freezing the embryo is that a partner is not required.

4. Ovarian tissue cryopreservation: Fragments of the ovarian cortex are extracted by accessing the abdominal cavity by either laparoscopy or laparotomy. A pre- and post-freezing histological study is recommended in order to rule out the presence of neoplastic cells. Later, if the patient wishes to become pregnant, an orthotopic transplant in the abdomen or a subcutaneous heterotopic one can be performed. This method does not significantly delay initiation of oncological treatment, and neither does it require ovarian stimulation. Nevertheless, the pregnancy rate is lower and there is a loss of 50% of primordial follicles at the moment of transplant.

Attitude towards fertility.

The duty of every physician who treats breast cancer patients at a fertile age is to inform them of the potential effects of oncological treatment with respect to their fertility, and the possibility of pregnancy following treatment. The actual risk of the disease and its prognosis should, of course, be evaluated.

Before initiating any treatment a basic study of ovarian function is recommended. A blood test (FSH, LH, inhibin B, estradiol) should be asked for and a gynaecological ultrasound performed.

The patients in question should be urgently referred to reproductive units which have the capacity for fertility preservation.

Only the expertise of senological specialists, with respect to these fertility preservation techniques, guarantees that a woman suffering from breast cancer can receive rapid care in order to fulfil her maternal desires and, as a result, enjoy a better quality of life.

References.

1. Giménez M. J., Cusido M., Fábregas R. Consenso cáncer de mama y fertilidad. *Rev Senología Patol Mam* 2009;22:137-143.
2. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346:2025-32.
3. Grabrick DA., Hartmann LC., Cerhan JA., et al. Risk of Breast Cancer With Oral Contraceptive Use in Women With a Family History of Breast Cancer. *JAMA* 2000;284:1791-8.
4. A A Kubba FRCOG MFFP. Breast cancer and the pill. *J R Soc Med* 2003;96:280-3.
5. Reid RL. Hormonal Contraception and Breast Cancer: Keeping Perspective. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:207-9.
6. Potashnik G., Lerner-Geva L., Genkin L., et al. Fertility drugs and the risk of breast and ovarian cancers: results of a long-term follow-up study. *Fertil Steril* 1999;71:853-9.
7. Ricci E, Parazzini F, Negri E., et al. Fertility drugs and the risk of breast cancer. *Human Reproduction* 1999;14:1653-5.
8. Venn A., Watson L, Bruinsma F., et al. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. *Lancet* 1999;354:1586-90.
9. Klip H., Burger CW., Kenemans P., Van Leeuwen F. Cancer risk associated with subfertility and ovulation induction: a review. *Cancer Causes & Control* 2000;11:319-44.
10. Gauthier E., Paoletti X., Clavel-Chapelon F. and the E3N group. Breast cancer risk associated with being treated for infertility: results from the French E3N cohort study. *Hum Reprod* 2004;19:2216-21.
11. Salhab M., Al Sarakbi W., Mokbel K. In vitro Fertilisation and breast cancer risk: A review. *Int J Fertil* 2005;50:259-66.
12. Jensen A., Sharif H., Svare E. Risk of Breast Cancer After Exposure to Fertility Drugs: Results from a Large Danish Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev* 2007;16:1400-7.
13. Gemignani ML, Petrek JA. Pregnancy After Breast Cancer. *Cancer Control* 1999;6(3):272-6.
14. Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect". *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(3):818-23.
15. Recchia F., Saggio G., Amiconi G. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. *Cancer* 2006;106:514-23.
16. Maltaris T., Weigel M., Mueller A., et al. Cancer and fertility preservation: fertility preservation in breast cancer patients. *Breast Cancer Research* 2008;10:1-11.

► Chapter 29

Inflammatory carcinoma.

M. Prats de Puig, J. M^a Tello Jaria.

From 1986 inflammatory carcinoma has been considered a separate entity in the TNM classification (T4d). It is defined as a clinicopathologic condition characterized by a diffuse breast erythema, affecting one third or more of the skin, often without an underlying palpable mass^{1,2}. Inflammatory carcinoma is the most serious form of breast cancer and, due to its biological characteristics, may be mistaken for another illness. As a result, it is extremely important to bear in mind the possibility of this disease in order to avoid a delay in diagnosis, not only for medical and ethical reasons, but also for legal ones.

Whilst the histologic presence of the invasion of the dermal lymphatics by invasive carcinoma corroborates inflammatory carcinoma diagnosis, it is not indispensable. Moreover, dermal lymphatic invasion, without the typical clinical signs of mastoid carcinoma, is not in itself sufficient to establish a diagnosis of inflammatory carcinoma^{1,2}.

Bell was already aware of the prognostic value of inflammatory markers when in 1816 he remarked that a purple color surrounding a painful tumor was not a good sign. Later, in 1889, Bryant demonstrated the presence of neoplastic cell emboli in dermal lymphatics which he coined mastoid carcinoma. Subsequently, named mastoid carcinoma, carcinomatous mastitis (Klotz 1969) and acute carcinoma (Leitch 1909) it was finally termed inflammatory carcinoma by Lee-Tannenbaum in 1924.

Its frequency is calculated to be between 1 and 5% although in the north of Africa its incidence is higher: for example in Tunisia up to 55% has been reported. Nevertheless, with the present raised standard of living, improved diagnostic criteria and better early detection measures, incidence has decreased to 10%³.

Right from the earliest descriptions a markedly aggressive evolution of the disease has been observed. With surgery and / or radiotherapy prognosis was bleak as there was an average survival of less than

15 months and rates of local relapse higher than 50%. With the coming of chemotherapy, survival at 5 years was less than 5%. A figure that has improved considerably with multidisciplinary treatment, especially with respect to early recognition, diagnosis and treatment. As a consequence, survival at 5 years is currently 40%⁴. The average age at which inflammatory carcinoma is diagnosed tends to be younger than for those women diagnosed with locally advanced breast carcinoma. In addition, a high body mass index may be a risk factor⁴.

With regard to the biological aspect, it is of great importance to establish a differential diagnosis using similar processes. The disease is characterized by a very short cell duplication period, with wide dispersion and a lack of cellular cohesion, which does not appear in those cases of authentic tumor formation. Firstly, differentiation with locally advanced carcinoma should be established. It is a tumor that may have a slow growth rate with a limited capacity for metastatization which permits a local growth including cutaneous invasion and infiltration. Some series that are not very rigorous in their selection criteria may include a number of these forms.

From the molecular point of view, they tend to be tumors which have p53 mutation; overexpression or amplification of HER2; overexpression of E-Cadherin, RhoC GPTase, and pro-angiogenic factors; and do not usually express estrogen and progesterone receptors or the LIBC gene⁴⁻⁶.

In approximately 35% of the cases, the hormone receptors are positive. At present, it has been shown that whilst there is no expression of estrogen receptors in approximately 50% there is an activation of the estrogen pathway (GPR30 expression). A fact that suggests a possibly significant role for anti-hormonal treatment in this subgroup of women⁷. For those women who are HER2 positive the addition of trastuzumab in systemic treatment may prove to be beneficial⁸.

Prognosis depends very much on the presence or not of initial metastasis (poor) and the positivity of the estrogen receptors (better)^{4,5}. Although the complete pathological response after neoadjuvant therapy does not improve survival it does lengthen the disease-free survival period⁵.

► Diagnostic criteria: • Minimum criteria required for the diagnosis of IBC include the following: • Rapid onset of breast erythema, edema and/or peau d'orange, and/or warm breast, with or without an underlying palpable mass. • Duration of history of no more than 6 months. • Erythema occupying at least one-third of the breast. • Pathological confirmation of invasive carcinoma.
► Pathological specimen and marker evaluation: • Core biopsy to confirm invasive carcinoma. • Strongly recommend that every patient who meets the diagnostic criteria for IBC undergo a skin punch biopsy (at least two). • All IBC tumors be tested for hormone receptors and HER2.
► Imaging and staging work-up: • All women with a suspected IBC undergo a diagnostic mammogram with accompanying ultrasound the breast and regional lymph nodes. • Routine use of diagnostic MRI breast is not recommended. Panel recommends use of MRI breast in instances where breast parenchymal lesions are not detected by mammography or breast ultrasound. • All women with IBC have systemic staging studies with CT and bone scan. • The data on the use of PET or PET/CT are not sufficient to recommend its routine use in staging of women with IBC.
► Management: • A multidisciplinary approach is recommended. • Women with IBC should be offered primary systemic chemotherapy consisting of an anthracycline and taxane. Anti-HER2 therapy should be used among women with HER2-positive disease. Monitoring of response to primary systemic chemotherapy should including a combination of physical examination and radiological assessment. • The only method of definitive surgery to be offered to women with IBC following preoperative systemic treatment is a modified radical mastectomy. • Breast reconstruction is an option that can be recommended to women with IBC who have undergone a modified radical mastectomy. However, immediate reconstruction is not recommended. • Postmastectomy radiation is recommended with the cumulative radiation dose recommended to be escalated to 66Gy in the subset of women who are >45 years of age, who have close or positive surgical margins, have four or more positive lymph nodes following preoperative systemic treatment, or who have demonstrated a poor response preoperative systemic treatment.

Table 29.1. Summary of minimum recommendations.

It has been postulated that inflammatory carcinoma of the breast has a determined genetic profile, sharing a phenotype with aggressive forms of conventional breast carcinoma (carcinomas with a low disease-free survival period)^{9,10}, which may lead to new areas of research¹¹.

Regarding symptoms, it is of surprise that initially they are observed at 1.5 to 2.5 and months and may only consist of a sensation of pain. A characteristic redness with a bluish tinge may be observed accompanied by erysipeloid (without a border), edema and orange peel skin without the presence of tumors. In 91% of cases positive lymph nodes are found and in 13% supraclavicular lymph nodes are observed. With respect to bilaterality, 2% are synchronous and 28% metachronous.

A **mammography** shows thickening of the skin, an elevated increase in glandular density and a

lymphangitic pattern. Typically, the tumor is invisible and there may be microcalcifications^{4,12,13}.

Ultrasonographic findings are similar. The edema and skin thickening are pronounced, with a diffuse increase of glandular refraction, and on occasions it is possible to identify a specific tumor mass. Breast ultrasound is an efficient method to evaluate the axilla, identify suspicious lymph nodes and carry out a percutaneous study more accurately than other techniques^{4,12,13}.

Magnetic resonance of the breast will also show edema, skin thickening, suspicious lymph nodes architectural distortions, tumor enhancement with washout curves and suspicious lymph nodes. It may also target nipple retraction and can identify suspicious lymph nodes in the internal mammary chain. Within this context it does not appear to be very efficient for neoadjuvant treatment response prediction^{4,12,13}.

Nevertheless, it seems that resonance performs even better than PET / CT at detecting lesions in the breast parenchyma, although the latter is very useful for the study of the extension and detection of metastasis. An important point due to the fact that at least 20% of the patients already show signs of metastasis at the time of diagnosis^{4,12,13}.

Thermography, when positive, permits the targeting of the inflammatory component which is useful not only to order to monitor treatment response but even, as has been published, to select the right moment to carry it out.

It is necessary to bear in mind that many image findings for inflammatory carcinoma coincide with those observed in a mastitis. A fact that hinders diagnosis based only on image techniques. Differential diagnosis may encounter problems with acute puerperal mastitis. The most difficult cases to differentiate are those of comedomastitis in the ductal ectasia of the peri-menopausal woman. A totally accurate diagnosis can be obtained with histologic samples, either by fine or core needle biopsy, an incisional biopsy, or skin punch. If necessary, a lymph node biopsy or puncture may be performed as lymphadenopathies do not have an inflammatory component.

From the point of view of pathology, there is no distinct form. Although poorly differentiated tumors have been mentioned, practically all histologic types have been described.

From Haagensen's work, and after observing the results obtained, **the inoperability at the moment of diagnosis has been categorically established** as it is accompanied by an extremely high percentage of local relapse and zero survival.

Neither does radiotherapy alone improve results. **Evidence shows that the principal problem comes from the rapid generalization of the process, this has meant that nowadays chemotherapy treatment is initiated first, which decreases local inflammation and also the possibility of metastasis.** Once response to chemotherapy has been evaluated, local treatment, surgery and / or radiotherapy is performed followed by hormone therapy or a HER2 antibody. Surgery should be a modified radical mastectomy and generous skin

flaps obtained without affecting the primary closure. Current evidence suggests that the addition of radiotherapy improves both local and distant control. Nevertheless, given the biological characteristics of this disease, which has a very rapid cell replication, there is a tendency towards the use of accelerated hyper-fractionated regimes (including dose-dense administration twice a day). It is applied to the axillary, supra-clavicular, infra-clavicular and internal mammary chains and the chest wall in dosages up to 66Gy.

A recent consensus of experts drew up a list of useful recommendations which are included in this manual (Table 29.1). These treatments, combined and sequential, have resulted in constant improvements. Nevertheless, given the gravity of the process, continuous trials of new protocols such as intra-arterial chemotherapy or immunotherapy are justified. Recently, the use of the epidermal growth factor (EGFR) as a target and antiangiogenic⁸ therapies appear to be promising.

From the knowledge at hand it is important to have a clear concept of inflammatory carcinoma in order to make a correct initial diagnosis which will permit a multidisciplinary, combined and sequential treatment.

■ References.

1. L. H. Sobin, M. K. Gospodarowicz, Ch Wittekind. UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. Wiley-Blackwell. 2010.
2. Edge, S. B.; Byrd, D. R.; Compton, CC. Et al. AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed, Springer New York, 2010.
3. Boussen H, Bouzaïene H, Ben Hassouna J, et al. Inflammatory breast cancer in Tunisia: epidemiological and clinical trends. *Cancer*. 2010 Jun 1;116(11 Suppl):2730-5.
4. Dawood S. Biology and management of inflammatory breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010 Feb;10(2):209-20.
5. Sutherland S, Ashley S, Walsh G, et al. Inflammatory breast cancer-The Royal Marsden Hospital experience: a review of 155 patients treated from 1990 to 2007. *Cancer*. 2010 Jun 1;116(11 Suppl):2815-20.
6. Dawood S, Merajver SD, Viens P., et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol*. 2010 Jul 5. [Epub ahead of print]
7. Arias-Pulido H, Royce M, Gong Y. et. al. GPR30 and estrogen receptor expression: new insights into hormone dependence of inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Nov 10. [Epub ahead of print].
8. Yamauchi H, Ueno NT. Targeted therapy in inflammatory breast cancer. *Cancer*. 2010 Jun 1;116(11 Suppl):2758-9.
9. Bièche, I, Lerebours F, Tozlu S, et al. Molecular profiling of inflammatory breast cancer: identification of a poor-prognosis gene expression signature. *Clin Cancer Res*. 2004 Oct 10, 6789-95.
10. Van Laere S, Beissbarth T, Van der Auwera I, et al. Realpse-free survival in breast Cancer patients is associated with a gene expression signature characteristic for inflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2008 Nov;14(22):7452-60.
11. Overmoyer BA. Inflammatory breast cancer: novel preoperative therapies. *Clin Breast Cancer*. 2010 Feb;10(1):27-32.
12. Le-Petross CH, Bidaut L, Yang WT. Evolving role of imaging modalities in inflammatory breast cancer. *Semin Oncol*. 2008 Feb;35(1):51-63. Review.
13. Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac H., et al. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Jun;109(3):417-26. Epub 2007 Jul 26. Review.

► Chapter 30

Genetic profiles in breast cancer. Microarrays.

T. Checa Ruíz, M. Izquierdo Sanz, J. Isern Verdum, J. M. Yglesias Cornet.

Patients who could benefit from adjuvant treatment with chemotherapy or hormonotherapy are identified by such criteria as: age, tumor size, state of lymph nodes, degree, histological type, and receptor state. Nevertheless, these criteria are often inadequate and it may be the case that patients who need treatment do not receive it and vice versa. Prognostic evaluation needs, therefore, to be improved¹⁻³.

Advances in genetic techniques have meant that breast cancer diagnosis may also play a role in the new genomic era. One of the most significant developments has been the DNA microarray (gene or DNA chip): a technique based on a platform of DNA features, usually representing a gene or transcriber, which are ordered and fixed, either directly synthesized or through covalent links. The quantitative and qualitative measures are carried out in restricted conditions based on the fluorescence detection of DNA-DNA or DNA-RNA combinations. These microarrays permit the definition of a genetic expression profile in which the genes, ranging from a small number to thousands, can be simultaneously measured. Briefly, genetic expression is the study of messenger RNA expression in one cell and, thus, indirectly the protein pathway.

The Polymerase Chain Reaction (PCR) is another method employed for genomic profile determination. It is a molecular biology technique, whose objective is to obtain a large number of copies of a particular DNA fragment from a minimum sample which is theoretically sufficient. This technique enables DNA amplification which facilitates identification of the problem gene.

Whilst diagnosis of the genes present in the tumor genome is generally a long and complicated process, the time necessary to carry it out may be shortened with PCR. Each of the test genes can be amplified through its corresponding

primers and later sequenced in order to detect mutations. It should be borne in mind that a limitation of genetic tests based on microarrays and PCR is that these methods only indirectly study the protein pathway and, moreover, from a quantitative not a functional point of view.

The quantification of certain genes, and the application of weighted coefficients according to the impact of their predictive value, has been vital in order to obtain a predictive genetic test. Its development consists of three phases: in phase I the discovery and optimization of the test is evaluated; in phase II an independent validation is performed and the test's precision is determined; in phase III its clinical utility is established.

MammaPrint®

The Netherlands Cancer Institute developed the MammaPrint® test based on a retrospective series of 78 patients with negative lymph nodes, I and II staging, and tumor size less than 5 centimeters. When compared with the Adjuvant Online program results from 29% of the patients did not concur. The tumors with a low clinical risk and a high genetic risk had a survival rate at 10 years of 69%, whilst those with low clinical risk and low genetic risk had a survival rate of 89%. Van de Vijver et al identified 70 genes (MammaPrint®) which permitted the classification of good and bad prognosis tumors. The prognosis did not depend on the state of the lymph nodes. 97% of the tumors with good prognosis were estrogen receptor positive. MammaPrint® is determined in fresh and frozen tissue⁴. Van de Vijver's study showed that when the genetic signature has a bad prognosis it is associated with a greater risk of distant metastasis. The probability of staying free from distant metastasis at 10 years was 85.2% in the good prognosis group, and 50.6% in the bad prognosis one. Global survival at 10 years was 94.5% for the good prognosis group and 64.6% for the bad prognosis one⁵.

When MammaPrint® was compared with the Sant Gallen and the National Institutes of Health (NIH) criteria, patients with negative lymph nodes were classified as low risk in 40% of the MammaPrint®

cases, in 15% with Sant Gallen criteria, and 7% with NIH criteria. Patients with low risk, according to genetic signature, had a greater metastasis-free survival than those classified according to the Sant Gallen and NIH criteria; patients with a high risk according to genetic signature had a greater risk of metastasis⁵.

In the MINDACT study, when the MammaPrint® test gave low risk results, and the evaluation according to traditional prognostic criteria was of high clinical risk, and no adjuvant treatment with chemotherapy was administered, the disease-free survival rate was 92%⁶.

ONCOTYPE DX®

Oncotype DX®, developed by Paik et al⁷ and produced by Genomic Health Inc., Redwood, C.A., was the first test to be clinically validated. It is based on the detection of 21 genes out of 250 that were examined in 447 patients from randomized, long follow-up, studies. The patients, treated for breast cancer stages I and II, with negative lymph nodes and positive estrogen receptors, were candidates for tamoxifen treatment. The study was performed with RNA extracted from formalin-fixed or paraffin-embedded tumor pieces. Sixteen genes related to tumor relapse, including proliferation genes, invasive genes, genes from the HER2 family, estrogenic genes and 5 other genes of reference, were used. Levels of expression were measured by a quantitative algorithm which gave a result, the **recurrence score (RS)**, between 0 and 100. Patients were stratified into three levels of relapse risk: low (RS < 18); medium (RS 18-30); and high (RS ≥ 30). The test has been validated by four studies⁸⁻¹¹.

In patients with a high RS (high risk) the use of chemotherapy showed a statistically significant impact in the local control group, the disease-free group, and global survival. This benefit from chemotherapy was either very low or non-existent in those patients that showed a low risk RS. The intermediate risk group did not obtain a marked benefit from adjuvant chemotherapy, nevertheless, the difficulty in calculating the effect does not exclude this possibility.

GeneticTests on the market	MammaPrint®	Oncotype DX®	Avaria H/I test	MapQuant Dx®
► Laboratory	Agendia	Genomic Health	Biotheranostics	Ipsogen
► Trial type	70 genes	21 genes	Ratio of 2 genes HOXB13/IL17R	Genetic level
► Tissue	Fresh or frozen	Formalin-fixed, paraffin-embedded	Formalin-fixed, paraffin-embedded	Fresh or frozen
► Technique	DNA microarrays	Q-RT-PCR	Q-RT-PCR	DNA Microarrays
► Indication	To help in the prognosis of patients < 61 years, stage I-II, negative lymph nodes, size < 5 cm.	To predict the risk of recurrence in patients with positive ER, negative lymph nodes, treated with tamoxifen. To identify patients with low recurrence risk who do not need adjuvant chemotherapy.	To classify ER positive patients into low and high recurrence risk. To predict good and bad response to hormone therapy.	Invasive tumors, ER+, grade II, reclassified into grade I and grade III.
► Evidence	III	II	III	III
► FDA	Yes	No	No	No
► Availability	Europe & USA	Europe & USA	USA	Europe

Table 30.1. GeneticTests on the Market²¹.

Patients classified as low, medium, and high risk presented rates of distant recurrence at 10 years of 6.8%, 14.3%, and 30.5%, respectively, irrespective of age or tumor size. Oncotype DX® can also predict global survival. It has been used to evaluate the possibility of distant recurrence in breast cancer patients, with negative lymph nodes and positive hormone receptors, undergoing tamoxifen treatment⁸.

Rotterdam Signature Test.

The Rotterdam Signature Test is based on genetic expression research. It was originally developed by the Erasmus MC / Daniel den Hoed Cancer Center in Rotterdam, Holland^{9,12}. It consists of a microarray with 76 genes, none of which overlap with either MammaPrint® or Oncotype DX®.

In contrast with the previously mentioned tests, the Rotterdam Signature Test profile has been specifically studied in negative lymph node, breast cancer patients without taking into account any other factor. Sample preparation is similar to MammaPrint® as it requires fresh tissue and can not be performed with core biopsies¹³. Its development was carried out from a study of 286 patients which were classified according to the quantified presence

of hormone receptors: 209 were positive ER (+) and 77 were negative ER (-). The aim of the study was to predict metastasis at 5 years. Sixty predictive genes for ER (+) and 15 for HR (-) were identified. Validation of the test was performed in 171 cases of negative lymph nodes, independent of other variables, and a predictive value of 5.55 ($p < 0.001$) was obtained.

Theros (Avaria H / I Test).

The Breast Cancer Gene Expression Ratio (Biotheranostics Inc. San Diego, CA) is a quantitative test based on reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) and the ratio of the two genes **HOXB13** and **IL17R** (H / I)^{14,15}. The genes were discovered using oligonucleotide tests in fresh tumor tissue and later validated with RT-PCR techniques in the same material. The H / I ratio is capable of predicting a relapse / metastasis in HR (+) patients treated with tamoxifen. Two studies have shown that the fact of being classified as low or high risk in the expression of both genes gives a recurrence rate at 10 years of 17% and 25%, respectively^{16,17}. There is no retrospective study in populations evaluating the possibility of predicting the benefit of chemotherapy in comparison with conventional criteria.

MapQuant DX® Genomic.

MapQuant Dx® Genomic from Ipsogen uses the genomic grade index (GGI) which directly measures the expression of the 97 genes that best characterize high grade and low grade tumors. The GGI was discovered by researchers from the Jules Bordet Institute (Brussels, Belgium) and the ISREC (Lausanne, Switzerland).

At present, a fundamental clinical issue is how to treat those breast tumors (approximately 50%) that are diagnosed as intermediate grade. MapQuant Dx® can be of use in the classification of 80% of those cases diagnosed as grade II / III tumors. A technique that could save unnecessary adjuvant chemotherapy in a substantial number of patients at one year¹⁸.

Studies Related to the Clinical Utility of Genetic Tests.

A considerable number of breast cancer patients, without axillary invasion and with positive hormone receptors, receive unnecessary chemotherapy when hormonotherapy alone would have been sufficient. (Table 30.1) (See pag. 216)

At present, two prospective studies of clinical utility are being developed: **TAYLOR (Trail Assigning Individualized Options for Treatment) for Oncotype Dx® in North America¹⁹**, and **MINDACT (Microarray in Node-Negative & 1-3 positive nodes, May Avoid Chemotherapy) for MammaPrint® in Europe²⁰**.

TAYLOR study evaluates the integration of genetic tests into clinical practice as individualized, therapeutic decisions are foreseen in the near future. It includes patients with negative axillary affectation and negative HER2, and positive estrogen receptors, who will receive chemotherapy following clinical guide recommendations. The patients are stratified by recurrence risk according to the OncotypeDx® RS:

► **RS less than 11.**

Patients only receive hormonotherapy.

► **RS between 11 and 25.**

Patients are randomized to receive chemotherapy plus hormonotherapy (control group) or only

hormonotherapy (experimental group).

► **RS greater than 25.**

• Patients receive both chemotherapy and hormonotherapy.

• **MINDACT** study has been promoted by the Breast International Group (BIG). It has two aims: to validate the signature of 70 MammaPrint® genes, and to establish the superiority of the genetic molecular profile with respect to the clinical and pathological criteria, usually employed in the recommendation or not of chemotherapy for patients with good prognosis, without axillary lymph node invasion, and with positive estrogen receptors. The main objectives of the MINDACT study are:

• To demonstrate the superiority of the genetic signature, with respect to the conventional clinical and pathological prognostic factors which are widely used to assign risk categories in patients without axillary invasion.

• To compare docetaxel and capecitabine chemotherapy regimes (possibly associated with an increase of efficiency and reduction of toxicity at long term) with anthracycline ones.

• To determine an optimal hormone strategy by contrasting seven years of letrozol with a sequence of two years of tamoxifen followed by five years of letrozol.

• To confirm that the survival rate is the same for both MammaPrint® study groups so that fewer patients are treated with chemotherapy.

Patients who are classified as low risk do not receive adjuvant chemotherapy. In the case of non-agreement amongst clinical and pathological parameters and the genetic profile, the patients are randomized into one of the two criteria as to whether or not they will have adjuvant treatment.

The initial results from the first 800 patients in the pilot phase were presented in the 2010 European Breast Cancer Conference in Barcelona, Spain. As the number of discordant cases was the expected (27%) the study was considered feasible. The study is in progress and has been modified to include patients with positive lymph nodes between 1-3.

Conclusions.

As previously stated, patients who could benefit from adjuvant treatment are identified by clinical and pathological criteria such as: age, tumor size, state of axillary lymph nodes, histological type and degree, receptor state and so on. These criteria are, however, imperfect: there are patients who should be treated and are not, and patients who receive unnecessary treatment.

As a result, criteria need to be improved and individualized treatment should be implemented. Before taking a decision the following should be taken into account:

- The clinical and pathological prognostic factors are still in force and are indispensable in order to determine both prognosis and the appropriate adjuvant treatment.
- The hormone receptors and HER2 are validated predictive factors. IIA topoisomerase is pending clinical validation.
- In the near future, biological markers such as: p53, Ki67, cyclins, PAI-1, peripheral circulating tumor cells, and bone marrow micrometastasis will be taken into account.
- Prognostic and predictive classification will improve with the new molecular classification and genetic tests.
- The TAYLOR and MINDACT prospective studies are important for the validation of their predictive capacity (in patients without axillary affectation, low risk MINDACT patients, and high clinical risk ones, which had not received adjuvant chemotherapy treatment, the disease-free survival rate was 92%).
- For patients with axillary affectation it is necessary to wait for the results of on-going studies in order to evaluate the utility of genetic tests.
- Every woman suffering breast cancer should be evaluated by a Tumor Committee or an Inter-disciplinary Breast Pathology Unit.

In the current era of personalized medicine, each patient should receive individual treatment based on their own clinical and biological characteristics.

References.

1. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al: Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3817-27.
2. Eifel P, Axelson JA, Costa J et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001;(93):979-89.
3. Kallioniemi A. Editorial. *NEJM*. 2002;347:2067-8.
4. Van de Vijver M.J., HE Y.D., Van't Veer, L.J. et al: A Gene-Expression Signature as a Predictor of Survival in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2002;25:347:1999-2009.
5. West, M., Blanchette, C., Dressman, H. et al. Predicting the clinical status of human breast cancer by using gene expression profiles, Proceedings of the National Academy of Sciences, 2001;98:11462-7.
6. Rutgers E, Piccart M, Delaloge S, et al. The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: first results of the pilot phase. *EJC, Supp Vol 8, N° 3, March 2010, page 188.*
7. Paik S, Shak S, Tang, G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative patients. *N Engl J Med* 2004;351:2817-26.
8. Gruvberger S, Ringner M, Chen Y, et al. Estrogen receptor status in breast cancer is associated with remarkably distinct gene expression patterns. *Cancer Res* 2001;61:5979-84.
9. Wang Y, Klijn J, Zhang Y, et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005;365:671-9.
10. Cronin M, Sangli C, Liu ML et al. Analytical Validation of the Oncotype Dx Genomic diagnostic test for recurrence prognosis and therapeutic response prediction in node negative, estrogen receptor positive breast cancer. *Clinical Chemistry* 2007;53:1084-91.
11. Habel LA, Shack S, Jacobs M K et al. A population based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node negative patients. *Breast Cancer Research* 2006;8(3):R25.
12. Foekens J, Atkins D, Zhang Y, et al. Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1665-71.
13. Loi S, Piccart M, Sotiriou C. The use of gene-expression profiling to better understand the clinical heterogeneity of estrogen receptor positive breast cancers and tamoxifen response. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;61:187-94.
14. Bogaerts J, Cardoso F, Buyse M, et al. Gene signature evaluation as a prognostic tool: challenges in the design of the MINDACT trial. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:540-51.
15. Harbeck N, Jakesz R. Sant Gallen 2007: Breast cancer treatment consensus report. *Breast Care* 2007;2:130-4.
16. Ma XJ, Hilsenbeck S, Wang W, et al. The HOXB13:IL17BR expression index is a prognostic factor in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4611-9.
17. Ma X, Wang Z, Ryan P, et al. A two-gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Cancer Cell*. 2004;5:607-16.
18. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, et al. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol*. 2007 Apr;25(10):1239-46.
19. National Cancer Institute. The TAILORx Breast Cancer Trial. www.cancer.gov/clinicaltrials/digestpage/TAILORx. Diciembre 2007.
20. Breast International Group. TRANSBIG.MINDACT. www.breastinternationalgroup.org/TRANSBIG/MINDACT. Diciembre 2007.
21. Sotiriou C, and Pusztai L. Gene expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:790-800.



Sociedad Española
de Senología y Patología Mamaria



SIEMENS



**Sociedad Española
de Senología y Patología Mamaria**