

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Ginecología y Obstetricia



**NUEVAS TÉCNICAS PERCUTÁNEAS DE
DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE LESIONES
MAMARIAS NO PALPABLES SOSPECHOSAS:
ANÁLISIS COMPARATIVO DEL MÉTODO DE
BIOPSIA ASISTIDA POR VACÍO (MAMOTOMO)
CON LA BIOPSIA QUIRÚRGICA.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Marta Gallego Álvarez

Bajo la dirección de los doctores

J. M. Hernández García
M.R. Noguero Meseguer
B. Sancho Pérez

Madrid, 2010

Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Hospital Universitario 12 de Octubre

**NUEVAS TÉCNICAS PERCUTÁNEAS DE
DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE LESIONES
MAMARIAS NO PALPABLES SOSPECHOSAS.
ANÁLISIS COMPARATIVO DEL MÉTODO DE
BIOPSIA ASISTIDA POR VACÍO (MAMOTOMO)
CON LA BIOPSIA QUIRÚRGICA.**

Doctorando:

MARTA GALLEGO ÁLVAREZ

Directores:

**Dr. J.M. Hernández García
Dra. M.R. Noguero Meseguer
Dra. B. Sancho Pérez**

Madrid, 2010

A mis padres, por su apoyo incondicional y su cariño infinito

A mi marido, por su constante apoyo y comprensión

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento especial a la **Dra. Doña M. R. Noguero** por la colaboración, paciencia y apoyo brindados desde siempre y sobre todo por esa gran amistad que me une a ella, por escucharme y aconsejarme siempre, por ser una persona con la que puedo contar siempre, por el cariño y los ánimos que me da. Sabes que sin ti no hubiera sido posible, gracias Charo.

Debo agradecer de manera especial y sincera al **Dr. Don J. M. Hernández García** por aceptarme para realizar esta tesis doctoral bajo su dirección. Su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas ha sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación.

Quiero expresar también mi más sincero agradecimiento a la **Dra. Doña B. Sancho Pérez** por su importante aporte en el desarrollo de esta tesis.

Al **Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid**, por los medios puestos a mi alcance y a los compañeros de la **Unidad de Patología Mamaria** del Servicio de Obstetricia y Ginecología, en especial debo citar a la **Dra. A. Vilarrasa Andrés** por facilitarme tanto el trabajo de recogida de historias clínicas y por su constante apoyo.

A mis padres, Chelo y Teodoro, por haber creído siempre en mí, por su infinita paciencia y cariño incondicional, sin vosotros nunca hubiese sido lo que soy ni como soy. Os quiero con todo mi corazón. Aunque me faltes tú, papá, siempre estás conmigo, lo sabes.

A ti **Goyo**, el mejor marido, el mejor amigo, el mejor compañero. Gracias por escucharme siempre, por tener tanta paciencia conmigo, por quererme tan bien. Te quiero.

A mis hermanos, **Manuel, Laura y Silvia**, por el apoyo y cariño que siempre me dan. Gracias por siempre poder contar con vosotros.

Por último, agradecer de todo corazón la ayuda prestada por **Francisco Vecina**, sin él no hubiese sido posible la parte más importante de esta tesis. Gracias Paco por tu constante apoyo y cariño.

“Dondequiera que se ama el arte de la medicina se ama también a la humanidad”

Platón

“Sólo aquellos que se arriesgan a ir muy lejos, pueden llegar a saber lo lejos que pueden ir”

T.S. Elliot

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL

Páginas

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CÁNCER DE MAMA:

1.1.1. Epidemiología.....	18
1.1.2. Factores de riesgo.....	20
1.1.3. Historia natural.....	26
1.1.4. Lesiones premalignas.....	29
1.1.5. Anatomía patológica:	
1.1.5.1.Carcinoma de mama.....	38
1.1.5.2.Otros tumores.....	52
1.1.6. Historia clínica. Anamnesis y exploración física.....	54
1.1.7. Prevención del cáncer de mama.....	65
1.1.8. Diagnóstico:	
1.1.8.1.Técnicas de diagnóstico por imagen.....	77
1.1.8.2.Biopsia mamaria de lesiones palpables y no palpables.....	86
1.1.9. Estadificación.....	87

1.1.10. Factores pronósticos.....	92
1.1.11. Tratamiento:	
1.1.11.1. Cirugía.....	97
1.1.11.2. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama.....	101
1.1.12. Seguimiento.....	112
1.2. BIOPSIA MAMARIA DE LESIONES PALPABLES Y NO PALPABLES.	
1.2.1. Biopsia de las lesiones mamarias palpables.....	113
1.2.2. Biopsia de las lesiones mamarias no palpables.....	116
1.2.2.1. Estudio citológico mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ecografía.....	118
1.2.2.2. Biopsia esterotáxica/ ecográfica mediante la utilización de agujas de corte (BAG).....	118
1.2.2.3. Biopsia escisional radiodirigida.....	127
1.2.2.4. ROLL (radioguided occult lesion localization).....	129
2. OBJETIVOS	131
3. MATERIAL Y MÉTODO	134
3.1 MATERIAL.....	135
3.2 MÉTODO.....	139

4. RESULTADOS	155
4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES EN EL GRUPO DE PACIENTES A LAS QUE SE REALIZÓ UNA BIOPSIA ASISTIDA POR VACÍO	156
4.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES EN EL GRUPO DE PACIENTES A LAS QUE SE REALIZÓ UNA BIOPSIA QUIRÚRGICA TRAS OBTENER DIAGNÓSTICO CON MAMOTOMO	167
4.3. TÉCNICAS DE BIOPSIA DE LESIONES MAMARIAS NO PALPABLES. RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS Y TRATAMIENTOS EFECTUADOS.....	176
4.4. ESTUDIO COMPARATIVO DEL DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO INICIAL CON EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO POSTERIOR.....	190
4.5. ESTUDIO COMPARATIVO DEL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO MEDIANTE MAMOTOMO CON EL HISTOLÓGICO POSTERIOR MEDIANTE BIOPSIA RADIODIRIGIDA (ARPÓN). TASA DE INFRAVALORACIÓN DE LA TÉCNICA.....	206
4.6. SEGURIDAD DE LAS TÉCNICAS DE BIOPSIA DE LESIONES MAMARIAS NO PALPABLES. COMPLICACIONES ASOCIADAS.....	209
4.7. SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES TRAS DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO BENIGNO EN LA BIOPSIA CON MAMOTOMO. EFECTIVIDAD DE LA TÉCNICA.....	211
4.8. ESTUDIO ECONÓMICO DE LAS TÉCNICA DE BIOPSIA DE LESIONES MAMARIAS NO PALPABLES:	
4.8.1. Análisis de minimización de costes de la biopsia asistida por vacío (mamotomo) frente a la biopsia quirúrgica.....	214
4.8.2. Análisis coste-efectividad de la biopsia asistida mediante vacío (mamotomo) frente a la biopsia quirúrgica.....	219

4.8.3. Análisis coste-oportunidad de la biopsia asistida mediante vacío (mamotomo) frente a la biopsia quirúrgica.....	224
4.9. ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA REALIZACIÓN INICIAL DE UNA BIOPSIA MEDIANTE MAMOTOMO FRENTE A LA REALIZACIÓN DE INICIO DE UNA BIOPSIA QUIRÚRGICA DIAGNÓSTICA EN LESIONES MAMARIAS NO PALPABLES	228
4.10. EVOLUCIÓN EN NUESTRO HOSPITAL TRAS LA INTRODUCCIÓN DE LA BIOPSIA ASISTIDA POR VACÍO. CORRELACIÓN EN EL TIEMPO DE AMBOS MÉTODOS DE BIOPSIA.....	240
5. DISCUSIÓN.....	242
6. CONCLUSIONES.....	275
7. BIBLIOGRAFÍA.....	279

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Páginas

FIGURAS

<i>Figura 1.</i> Evolución natural del cáncer de mama	28
<i>Figura 2.</i> Algoritmo diagnóstico del dolor mamario.....	56
<i>Figura 3.</i> Algoritmo diagnóstico de la secreción mamaria.....	59
<i>Figura 4.</i> Algoritmo diagnóstico- terapéutico en pacientes de alto riesgo.....	72
<i>Figura 5.</i> Mecanismo de acción de la biopsia asistida por vacío (mamotomo).....	120
<i>Figura 6.</i> Mesa de esterotaxia.....	125
<i>Figura 7.</i> Sistema de esterotaxia adaptable al mamógrafo convencional.....	126
<i>Figura 8.</i> Técnica de biopsia mediante ecografía, técnica de manos libres.....	127
<i>Figura 9.</i> Distribución de la edad en la primera consulta en la Unidad de Mama (grupo mamotomo).....	157
<i>Figura 10.</i> Distribución de las pacientes según su estado hormonal (grupo mamotomo).....	158
<i>Figura 11.</i> Distribución de los antecedentes personales de patología mamaria previa (grupo mamotomo).....	159

Figura 12. Distribución de los hallazgos radiológicos mamográficos (grupo mamotomo).....	162
Figura 13. Localización de los hallazgos radiológicos mamográficos (grupo mamotomo).....	163
Figura 14. Localización en cuadrante mamario de los hallazgos radiológicos mamográfico (grupo mamotomo).....	164
Figura 15. Distribución de las pacientes según su estado hormonal (grupo mamotomo).....	168
Figura 16. Distribución de los antecedentes personales de patología mamaria previa (grupo mamotomo)	169
Figura 17 Distribución de los hallazgos radiológicos mamográficos (grupo mamotomo).....	171
Figura 18. . Localización de los hallazgos radiológicos mamográficos (grupo mamotomo).....	172
Figura 19. Localización en cuadrante mamario de los hallazgos radiológicos mamográfico (grupo mamotomo).....	173
Figura 20. Evolución en el tiempo del número de biopsias mediante mamotomo realizadas	177
Figura 21. Resultado anatomopatológico de las biopsias mamarias asistidas por vacío (mamotomo).....	178
Figura 22. Resultado anatomopatológico de las lesiones mamarias benignas (grupo mamotomo).....	179
Figura 23. Resultado anatomopatológico de los carcinomas infiltrantes (grupo mamotomo).....	180

Figura 24. Resultado anatomopatológico de las biopsias mamarias radioguiadas (biopsia con arpón).....	182
Figura 25. Resultado anatomopatológico de las lesiones mamarias benignas mediante biopsia radioguiada (biopsia con arpón).....	183
Figura 26. Resultado anatomopatológico de los carcinomas infiltrantes mediante biopsia radioguiada (biopsia con arpón).....	184
Figura 27. Realización de linfadenectomias axilares selectivas (técnica de ganglio centinela).....	187
Figura 28. Tratamiento quirúrgico efectuado en los carcinomas de mama diagnosticados mediante mamotomo y biopsia radioguiada.....	188
Figura 29. Diagnóstico radiológico previo (clasificación Birads) en los diagnósticos histológicos de carcinomas infiltrantes mediante mamotomo.....	191
Figura 30. Diagnóstico radiológico previo (clasificación Birads) en los diagnósticos histológicos de carcinomas in situ mediante mamotomo	191
Figura 31. Diagnóstico histológico mediante biopsia con mamotomo en los casos etiquetados como Birads III.....	194
Figura 32. Diagnóstico histológico mediante biopsia con mamotomo en los casos etiquetados como Birads IV.....	195
Figura 33. Diagnóstico histológico mediante biopsia con mamotomo en los casos etiquetados como Birads V.....	195

Figura 34. Diagnóstico radiológico previo (clasificación Birads) en los diagnósticos histológicos de carcinomas infiltrantes mediante biopsia con arpón.....	198
Figura 35. Diagnóstico radiológico previo (clasificación Birads) en los diagnósticos histológicos de carcinomas in situ mediante arpón.....	199
Figura 36. Diagnóstico histológico mediante biopsia con arpón en los casos etiquetados como Birads III.....	202
Figura 37. Diagnóstico histológico mediante biopsia con arpón en los casos etiquetados como Birads IV.....	203
Figura 38. Diagnóstico histológico mediante biopsia con arpón en los casos etiquetados como Birads V.....	203
Figura 39. Complicaciones tras biopsia con mamotomo.....	210
Figura 40. Complicaciones tras biopsia quirúrgica mediante arpón postmamotomo.....	210
Figura 41. Resultado clasificación Birads en el seguimiento de las lesiones benignas diagnosticadas mediante biopsia con mamotomo.....	212
Figura 42. Análisis de minimización de costes.....	219
Figura 43. Falsos negativos de la biopsia asistida por vacío (mamotomo).....	221
Figura 44. Efectividad del mamotomo.....	222
Figura 45. Número de quirófanos evitados por mes.....	224
Figura 46. Distribución de la edad en las biopsias quirúrgicas.....	229
Figura 47. Distribución de los hallazgos radiológicos mamográficos (biopsias quirúrgicas).....	230
Figura 48. Comparativa de la distribución de los hallazgos radiológicos en las biopsias mediante mamotomo frente a las biopsias quirúrgicas.....	231

Figura 49. Comparativa de la distribución de los hallazgos radiológicos en las biopsias mediante mamotomo frente a las biopsias quirúrgicas.....	232
Figura 50. Localización en cuadrante mamario de los hallazgos radiológicos mamográficos (biopsias quirúrgicas).....	233
Figura 51. Evolución en el tiempo del número de biopsias quirúrgicas realizadas de entrada	235
Figura 52. Resultado anatomopatológico de las biopsias quirúrgicas.....	236
Figura 53. Comparativa de bordes tumorales en ambos grupos.....	238
Figura 54. Evolución en el tiempo de ambas técnicas de biopsia de lesiones mamarias no palpables (incluidas las realizadas en el Servicio de Cirugía general).....	240
Figura 55. Evolución en el tiempo del número de biopsias quirúrgicas realizadas de entrada en comparación con el número de biopsias asistidas por vacío (mamotomo).....	241

TABLAS

Tabla 1. Sistema de puntuación-Índice pronóstico Van Nuys.....	41
Tabla 2. Características diferenciales del CDIS y CLIS.....	48
Tabla 3. Recomendaciones para screening de cáncer de mama de la Sociedad Americana de Oncología.....	75

Tabla 4. Agrupación por estadios del cáncer de mama	91
Tabla 5. Características epidemiológicas del grupo mamotomo y del grupo arpón- postmamotomo.....	136
Tabla 6. Hallazgos mamográficos (grupo mamotomo).....	162
Tabla 7. Localización cuadrante mamario (grupo mamotomo).....	165
Tabla 8 Hallazgos mamográficos (grupo mamotomo-arpón).....	171
Tabla 9 Localización cuadrante mamario (grupo mamotomo-arpón).....	174
Tabla 10. Resultado análisis inmunohistoquímico de la pieza quirúrgica	186
Tabla 11. Tabla de contingencia Birads-Histología del mamotomo.....	192
Tabla 12. Tabla II de contingencia Birads-Histología del mamotomo.....	195
Tabla 13. Tabla de contingencia Birads-Histología del arpón	200
Tabla 14. Tabla II de contingencia Birads-Histología del arpón.....	204
Tabla 15. Tabla comparativa de resultado histológico entre biopsia mamotomo y biopsia arpón.....	208
Tabla 16. Análisis de minimización de costes.....	218
Tabla 17. Efectividad del mamotomo.....	221
Tabla 18. Distribución por meses del número de quirófanos evitados con la biopsia asistida mediante vacío (mamotomo).....	225
Tabla 19. Actividad y coste del Servicio de Ginecología y Obstetricia. Año 2008.....	226
Tabla 20. Hallazgos mamográficos (biopsias quirúrgicas).....	230
Tabla 21. Tabla de contingencia hallazgo mamográfico mamotomo-biopsia con arpón.....	232
Tabla 22. Localización cuadrante mamario (biopsias quirúrgicas).....	234

Tabla 23. Tabla de contingencia hallazgo mamográfico mamotomo-biopsia

con arpón.....238

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CÁNCER DE MAMA

1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en la mujer en los países industrializados y la primera causa de años potenciales de vida perdidos ^[1]. En los últimos años la incidencia se ha incrementado en torno a 1-2 % anual y sigue siendo más frecuente en Estados Unidos, Canadá y países de Europa Septentrional ^[2]. En el mundo aproximadamente 1 millón de personas lo padecen, representando un problema sanitario y social de primera magnitud en todo el mundo y en especial en los países desarrollados; de manera general podemos decir que el cáncer de mama supone alrededor del 20-30 % de los tumores ^[3].

Se estima que aproximadamente una de cada 11 mujeres en el mundo occidental padecerá cáncer de mama a lo largo de su vida ^[2, 4]. En España se ha incrementado la incidencia en los últimos años, siendo aproximadamente de unos 46 casos por cada 100.000 habitantes, diagnosticándose anualmente alrededor de 14.000-16000 nuevos casos de cáncer de mama. Según esto 1/20 españolas tendrá cáncer de mama antes de los 75 años ^[5]. A pesar de estas cifras, España es el segundo país de la Unión Europea con la incidencia más baja ^[6, 7, 8]. En los varones también puede darse este tumor, aunque sus incidencias son muchísimo más bajas: menor del 1%.

Aunque la incidencia y mortalidad del cáncer de mama han ido incrementándose durante este siglo en todos los países, en las últimas estadísticas internacionales publicadas se aprecia una disminución de la mortalidad (con una reducción del 2% anual de la tasa de Mortalidad ^[9]) que, probablemente, se debería a un diagnóstico más precoz mediante los programas de cribado mamográfico y a un mejor manejo terapéutico de las pacientes ^[2].

En la actualidad, la totalidad de las Comunidades Autónomas cuentan con programas de diagnóstico precoz de cáncer de mama, completamente desarrollados, consolidados y que se encuentran entre los más avanzados de la Unión Europea ^[10]. Se considera que la tendencia hacia el aumento de la incidencia del cáncer de mama se debe, en parte, al incremento de los factores de riesgo como el descenso de la paridad y la lactancia, aumento de la exposición a las hormonas exógenas, dietas alimentarias inapropiadas y cambios en los estilos de vida, y entre los que cabe destacar la obesidad y la escasa actividad física ^[11].

Se estima que hoy en día alrededor de la mitad de las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama vivirán el resto de su vida sin recurrencias y una tercera parte morirá a causa de la enfermedad ^[12], falleciendo en España más de 5000 mujeres al año por esta patología ^[3].

Aunque la edad de máxima incidencia está por encima de los 50 años, es un tumor que también afecta a mujeres jóvenes. Un 6% aproximadamente se diagnostica en mujeres menores de 35 años, lo que supone alrededor de 1000 casos nuevos por año en estas edades ^[3].

1.1.2 FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo conocidos asociados al cáncer de mama son múltiples. En más de los 2/3 de los cánceres de mama no se encuentra otro riesgo salvo el ser mujer y envejecer. Los factores de riesgo conocidos y que se asocian al cáncer de mama son múltiples pero la mayor parte de ellos se asocian a un riesgo moderado. Todo ello nos indica que no son, en sí mismos, causantes de cáncer de mama ^[2].

1. SEXO

El 99% de los cánceres de mama se presentan en mujeres ^[2, 3, 11,12].

2. EDAD

Es el factor de riesgo más importante después del sexo, aumentado progresivamente la incidencia con la edad.

La mayoría de los cánceres se desarrollan por encima de los 40 años y únicamente el 1,5% antes de los 30. En la premenopausia, la frecuencia aumenta progresivamente hasta alcanzar una gráfica en meseta entre los 45-55 años; después de la menopausia, la frecuencia se incrementa pero menos rápidamente ^[2,12].

3. ANTECEDENTES FAMILIARES:

Aquellas mujeres con familiares afectos de cáncer de mama (sobre todo primer grado) tienen más riesgo de sufrir la enfermedad que el resto de la población general, en su mayor parte debido a factores ambientales compartidos ^[2].

De acuerdo a los antecedentes familiares se podría clasificar el cáncer de mama en:
[2, 3, 11,12]

- **Esporádico (65-70%):** se presenta en un individuo sin antecedentes en dos o más generaciones. Es el más frecuente.

- **Familiar (15-25%):** varios miembros de la familia con parentesco de primer o segundo grado se encuentran afectados por la enfermedad. Se cree que es debido a factores ambientales, sociales, al azar o por factores genéticos desconocidos.

El riesgo relativo es de 2-3 cuando presenta antecedentes familiares en primer o segundo grado.

-**Hereditario (5-10%):** existen antecedentes familiares como en el cáncer de mama familiar pero se asocian otro tipo de cánceres (ovario, colon, endometrio), se diagnostica en edades tempranas y suele ser bilateral y multifocal; Los genes de susceptibilidad al cáncer de mama parece que se transmiten de manera autosómica dominante.

Existen algunos síndromes familiares que se relacionan con un riesgo elevado de cáncer de mama hereditario.

· Síndrome de cáncer de mama/ ovario: Mutaciones en los genes BCRA-1 y BCRA-2. En la población general, el riesgo acumulado a lo largo de la vida de tener un cáncer de mama es de alrededor del 10%, pero se eleva al 60-80%, según los estudios, para las mujeres portadoras de una mutación BCRA 1 , y algo menos (55-80%) para las que tiene una mutación BCRA 2. El cáncer de ovario es mucho más raro y afecta a alrededor del 1% de las mujeres en la población general. Las pacientes portadoras de una mutación BCRA 1 tiene un riesgo acumulado de

desarrollar un cáncer de ovario de cerca del 50%, y el riesgo es del 10-20 % para las que tienen una mutación BCRA 2 ^[13,14].

- Síndrome de Li-Fraumeni: Mutaciones del gen p53. Se caracteriza por la aparición de sarcomas de partes blandas, osteosarcoma, tumores cerebrales, leucemia y tumores de la corteza suprarrenal además de riesgo aumentado de cáncer de mama ^[15].

- Síndrome de Cowden: Mutación del gen PTEN, se caracteriza por lesiones mucocutáneas, proliferaciones benignas en otros órganos como hamartomas, pólipos gastrointestinales, leiomiomas uterinos y lipomas, así como enfermedades benignas de la mama ^[16].

- Síndrome de Peutz-Jeghers: Mutación del gen STK11, se caracteriza por la predisposición a padecer cáncer gastrointestinal, uterino, ovárico, testicular y cáncer de mama bilateral ^[16].

- Síndrome de Lynch II: Mutación del gen MSH2, predispone a padecer cáncer colorrectal, de endometrio, tracto urinario, ovario, estómago, intestino delgado, hepatobiliar, próstata y mama ^[17]. Si bien, hoy en día hay cierto debate sobre si el cáncer de próstata o mama deberían formar parte de esta entidad, y actualmente no están incluidas estas localizaciones como parte del grupo diagnóstico del síndrome de Lynch.

- Síndrome de Muir-Torre: Mutación del gen MSH2 y otros genes, clínicamente igual al síndrome de Lynch II pero presenta además tumores sebáceos de laringe ^[16].

- Síndrome de ataxia telangiectasia: Mutación del gen ATM, incluye ataxia cerebelosa, telangiectasias oculo-cutáneas, hipersensibilidad a las radiaciones

ionizantes aumento de enfermedades malignas de cualquier localización. La muerte suele acontecer antes de los 20 años a causa de linfomas o leucemia ^[16].

Los genes BCRA-1 y BCRA-2 son los más importantes en la susceptibilidad al cáncer de mama heredofamiliar (explican cada uno el 20% de los casos de cáncer de mama de origen genético), pero si la historia familiar es consistente o de alto riesgo y el análisis de estos genes es negativo, habría que investigar la posible presencia de los otros síndromes^[3], no obstante a pesar de que regularmente se descubren nuevos genes y nuevas mutaciones, para más de la mitad de los cánceres de mama hereditarios, los genes implicados siguen siendo desconocidos^[13].

4. FACTORES HORMONALES:

El cáncer de mama se considera una enfermedad hormonodependiente; la presencia de ciclos ovulatorios regulares tiene una fuerte asociación con el riesgo de aparición de esta patología. Así una menarquia precoz, una menopausia tardía y la nuliparidad u otras causas de aumento de niveles hormonales en sangre, como son la terapia hormonal sustitutiva o la obesidad (por la síntesis de estrógenos en tejido adiposo) están asociados a un mayor riesgo. No hay estudios que demuestren que los anovulatorios orales aumenten el riesgo, así la FDA en 1989 concluyó que no existe un riesgo más elevado de cáncer de mama en las usuarias de anovulatorios ^[12]. No obstante, es aconsejable que las mujeres con antecedentes familiares o hereditarios no tomen anovulatorios, o los tomen con tiempo limitado^[2].

5. FACTORES AMBIENTALES Y DIETÉTICOS:

La ingesta de alcohol, el tabaco, el estrés y las radiaciones ionizantes aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama. Los estudios epidemiológicos sobre el consumo de grasa no han ofrecido resultados concluyentes^[4]. Tampoco es concluyente que un alto consumo de frutas y verduras así como ácidos grasos insaturados y determinados micronutrientes disminuyan el riesgo^[2, 11, 12, 18].

6. PATOLOGÍA MAMARIA BENIGNA

La probabilidad de padecer cáncer de mama de las pacientes con patología mamaria benigna depende del tipo de lesión y de su historia familiar. Las lesiones benignas no proliferativas no se asocian a un mayor riesgo (tal es el caso que los quistes, ectasia ductal, fibroadenoma, fibrosis, mastitis, metaplasia apocrina o escamosa). Sin embargo, las proliferativas sin atipias como la adenosis esclerosante, la hiperplasia moderada o el papiloma múltiple presentan un riesgo aumentado de 1.5 a 2 veces. Las lesiones asociadas a mayor riesgo (5 veces) son aquellas que presentan proliferación atípica (hiperplasia ductal y lobulillar atípica, carcinoma lobulillar in situ, entre otras)^[2, 5, 11, 12].

7. ANTECEDENTES PERSONALES DE CÁNCER

Las pacientes previamente tratadas de un cáncer de mama tiene un riesgo de desarrollar un segundo cáncer de mama de 3 a 5 veces más alto que en la población general^[12]. El riesgo de desarrollar un cáncer de mama contralateral tras un cáncer de mama invasivo es de 0,5-1% anual, manteniéndose constante durante 20 años^[2].

8. OTROS:

-Lactancia materna. No está claro que actúe directamente como factor protector aunque estudios recientes sugieren que la lactancia materna prolongada (1-2 años) reduce el riesgo de cáncer de mama en la premenopausia ^[19, 20].

-Factores étnicos y raciales: Determinadas razas, entre ellas la judía, tiene mayor riesgo de tener un cáncer de mama; En los países multirraciales se advierte una mayor incidencia de cáncer de mama entre las pacientes caucásicas que en las demás ^[11].

1.1.3 HISTORIA NATURAL

El conocimiento del desarrollo histológico de la mama es de gran utilidad para la filiación del lugar de origen de los carcinomas.

La glándula mamaria en reposo postpuberal, bajo la acción de las hormonas ováricas, presenta un desarrollo progresivo que afecta tanto al sistema de conductos como a las unidades lobulillares terminales (lobulillos mamarios). El sistema ductal, formado por 15-25 conductos principales, se ramifica progresivamente desde el pezón formando los conductos segmentarios y subsegmentarios. A su vez, cada lobulillo está constituido por la proliferación de un conjunto de conductillos (también denominados alvéolos o acinis) que desembocan en un conducto terminal.

La porción final del conducto segmentario, antes de entrar en el lobulillo, se denomina conducto terminal extralobulillar; la parte interna al lobulillo, conducto terminal intralobulillar.

Cada conducto terminal extralobulillar y su lobulillo recibe el nombre de unidad lobulillar ductal terminal (TDLU), constituyendo la porción secretora de la glándula.

Las estructuras acinares aparecen tapizadas por un epitelio cuboideo que modifica su morfología en relación con la vida reproductiva de la mujer, descansando sobre un estrato aplanado de células mioepiteliales contráctiles que contienen miofilamentos.

El acini está periféricamente rodeado por una delgada membrana basal.

En lo que respecta al componente ductal aparece constituido por un epitelio cilíndrico (columnar), que se sustenta sobre un estrato mioepitelial y una membrana basal.

La TDLU representa el lugar en el que se originan las hiperplasias y la mayoría de los carcinomas y la apreciación de la conservación o no del mioepitelio y de la membrana basal es esencial para establecer el diagnóstico diferencial de procesos tales como la adenosis frente al carcinoma tubular, o del carcinoma in situ frente al carcinoma infiltrante. El cáncer de mama es una neoplasia del epitelio lobular mamario. Dependiendo de su localización inicial puede ofrecer distintas formas.

Lo más probable es que se desarrolle en etapas sucesivas que pueden durar años o décadas: hiperplasia, carcinoma in situ, carcinoma infiltrante.

Las células tumorales invaden tejido mamario vecino, y de ahí se propaga por contigüidad a la piel y tejidos subyacentes.

Se extienden también por vía linfática; la mama tiene una rica red de linfáticos que se reúnen en un plexo retroareolar. De manera genérica podemos decir que los cuadrantes externos drenan predominantemente hacia la vía axilar y los internos a la mamaria interna, mientras que la areola puede hacerlo a ambos territorios.

La vía de diseminación hematógena puede producirse en estadios preclínicos y mantenerse latente mucho tiempo. Los órganos diana son el pulmón, el hueso, hígado, pleura y encéfalo. Pueden coexistir varios mecanismos en la misma paciente, por lo que el cáncer de mama debe considerarse una enfermedad sistémica.

Este tipo de cáncer se caracteriza por su larga evolución, aunque también es imprevisible. El crecimiento tumoral puede ser exponencial (constante desde el inicio) o gomperziano (crecimiento más lento a medida que avanza la edad del tumor). El tiempo de duplicación del tumor por término medio es de 7 meses (entre 4 y 12 meses) desde el momento del diagnóstico. Una célula tumoral inicial necesita unas 30 duplicaciones para alcanzar 1 cm

(5-8 años hasta ser palpable). La neoangiogénesis se inicia cuando la célula ha duplicado su volumen unas 20 veces. El tiempo de duplicación de la metástasis es más corto (2.5 meses)^[4]. Se deduce por tanto que el inicio de un cáncer precede en 10 años o más al momento de su aparición clínica. El tiempo de aparición de las metástasis es variable, depende del grado histológico, el tamaño tumoral y la afectación ganglionar. En cuanto a la rapidez de crecimiento de las metástasis, puede estimarse que la duración media de la fase en que se mantienen ocultas es de unos 4 años. Ello está de acuerdo con la experiencia clínica de que, tras el tratamiento inicial, el intervalo de recaída es por término medio de 5 años, pasados los cuales el riesgo no desaparece, pero desciende de forma notable.

A continuación detallamos en un gráfico la evolución natural ^[21].

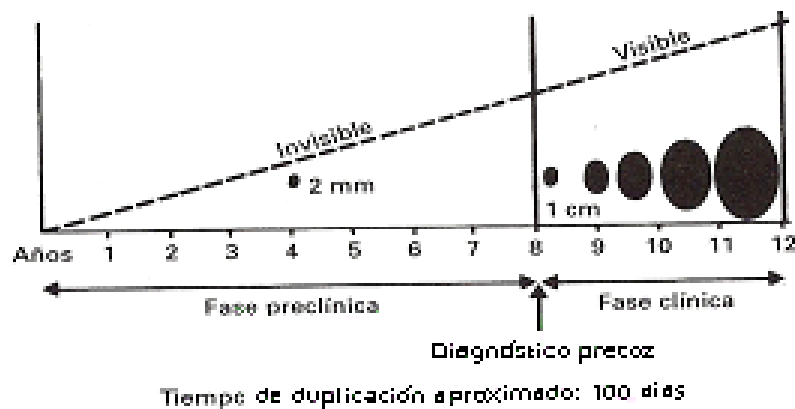


Figura 1. Evolución natural del cáncer de mama.

1.1.4 LESIONES PREMALIGNAS

Se definen como lesiones precursoras del cáncer de mama, aquellas asociadas con un incremento del riesgo de desarrollar una neoplasia en dicho órgano, que supere, al menos, 1,5 veces el riesgo poblacional para un grupo de edad determinado y con el mismo tiempo de seguimiento ^[22].

Es bien conocido que la evolución del carcinoma es por lo general lenta y un grupo de ellos seguramente respeta ciertos parámetros histológicos progresivos hasta llegar a la forma neoplasia invasiva, es en este controvertido aspecto donde existen ciertos cuadros histológicos que los patólogos definen como lesiones premalignas, precursoras o de riesgo aumentado para el cáncer de mama. Son aquellas enfermedades que, asociadas o no a otros factores de riesgo aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama en mayor proporción que la población general.

El espectro de estas lesiones premalignas se ha visto enriquecido numérica y cualitativamente en los últimos años gracias a la labor de los patólogos, a su vez favorecidos por el aporte de lesiones incipientes mamográficas.

No obstante a esta configuración de riesgo, todavía le falta el concepto biológico de evolutividad maligna, ya que a la luz de los conocimientos actuales no es posible asegurar, para las lesiones premalignas, su destino final de carcinoma ^[23].

Teniendo en cuenta el riesgo relativo basado en el examen histológico de tejido mamario sin carcinoma, se describe a continuación la clasificación inicialmente creada por Hutter y posteriormente modificada por Page y DuPont ^[24]

·Sin riesgo aumentado (sin enfermedad proliferativa)

-Cambio apocrino

- Ectasia de conductos
- Hiperplasia epitelial de tipo habitualmente leve
- Riesgo ligeramente aumentado (1,5-2 veces)
 - Hiperplasia de tipo habitual moderada o florida
 - Adenosis esclerosante
 - Papilomas
- Riesgo moderadamente aumentado (4-5 veces)
 - Hiperplasia ductal atípica
 - Hiperplasia lobulillar atípica
- Alto riesgo (8-10 veces)
 - Carcinoma lobulillar in situ
 - Carcinoma ductal in situ

Nos referiremos al carcinoma intraductal en el apartado de la clasificación anatomopatológica del cáncer de mama, ciñéndonos en esta apartado a las lesiones premalignas con riesgo ligera y moderadamente aumentado.

1.1.4.1 -Hiperplasia de tipo habitual moderada o florida:

Consiste en el aumento de la celularidad, por encima de las dos líneas habituales sobre la membrana basal. En el caso de la hiperplasia moderada, se observan cinco o más células por encima de la basal, y dicha celularidad comienza a distender el conducto. Cuando es

florida, dichos cambios se observan en mayor medida, siendo el patólogo el que realiza la distinción, en base a su experiencia.

No presentan signos específicos ni clínicos ni radiológicos.

1.1.4.2-Adenosis esclerosante:

Se trata de una proliferación de elementos glandulares y estromales, que determina un aumento de tamaño y distorsión de las unidades lobulillares, con una combinación de un aumento de la cantidad de acinos y una alteración fibrosa coexistente. A diferencia de la hiperplasia, las dos líneas celulares existentes sobre la membrana basal están conservadas y la deformidad de las unidades glandulares es uniforme.

Esta lesión es típica de la edad reproductiva y la perimenopausia.

Habitualmente se expresa como una lesión no palpable, aunque en ocasiones la agregación de varios focos microscópicos conlleva un aumento de densidad del tejido mamario o un nódulo palpable a la exploración clínica.

Mamográficamente se presenta como microcalcificaciones asociadas o no a densidad focal de bordes irregulares.

Es importante en el caso de diagnóstico de adenosis esclerosante llevar a cabo diagnóstico diferencial con el carcinoma tubular.

1.1.4.3-Papilomas:

Son tumores dependientes de la pared de los conductos galactóforos de gran tamaño y están compuestos de múltiples papilas ramificadas en torno a un centro vascular fibroso, y revestidos de una capa superficial de células epiteliales.

Puede ser único o múltiple.

El síntoma más frecuente que presenta es la telorrea serosanguinolenta, suelen aparecer con más frecuencia en pacientes premenopáusicas.

Habitualmente no tienen traducción radiológica exclusiva, salvo en la galactografía, apareciendo un defecto de replección del contraste en el galactóforo afecto.

Debe hacerse diagnóstico diferencial con el carcinoma papilar.

1.1.4.4-Hiperplasias atípicas:

1.1.4.4.1 Introducción

Esta enfermedad es considerada como verdadera lesión premaligna, ya que ha sido la más estudiada, y no hay duda de su relación con el carcinoma ^[23].

Se conoce como hiperplasia atípica el conjunto de patrones histológicos que determinan, un mayor riesgo de desarrollo posterior de cáncer de mama definidos fundamentalmente por criterios de atípicidad citológica, patrón arquitectural concreto y extensión en el tejido mamario.

A nivel biológico se cree que el inicio del desarrollo de estas lesiones comienza con un desequilibrio entre la proliferación y la apoptosis a nivel de la unidad ducto-lobulillar

terminal a favor de la primera, generándose los cambios tisulares propios de la hiperplasia atípica como tal.

1.1.4.4.2 Tipos histológicos

Se subdivide en ductal y lobulillar, dado que existen diferencias no sólo en su localización en el tejido mamario, sino también en el distinto comportamiento clínico.

· Hiperplasia lobulillar atípica:

Se trata de una población monomorfa de pequeñas células redondeadas, con núcleo uniforme y relación núcleo-citoplasma aumentada. La arquitectura principal lobulillar está mantenida, aunque los acinos de la unidad lobular están ocupados por las células descritas, en un porcentaje inferior al 50%, rasgo este, distintivo con el carcinoma lobulillar in situ.

La hiperplasia lobulillar atípica está asociada con un riesgo de entre 10-20 % de desarrollo de cáncer invasivo, fundamentalmente en la mama ipsilateral ^[25].

En cuanto a la clínica que presentan habitualmente el diagnóstico es casual, en el seno de una biopsia realizada por sospecha en el contexto de enfermedad fibroquística o carcinoma, en lesión no palpable.

No existen patrones mamográficos concretos si bien las microcalcificaciones no son frecuentes.

Importante realizar diagnóstico diferencial con el carcinoma lobulillar in situ, dado que su imagen microscópica es muy similar.

· Hiperplasia ductal atípica:

El diagnóstico suele realizarse cuando no están presentes todas las características morfológicas del carcinoma ductal in situ. Estas son:

- Existencia de población celular uniforme
- Espacios geométricos lisos entre las células o formación de micropapilas con ubicación celular uniforme.
- Núcleos hipercromáticos.

Las dos primeras se consideran criterios mayores, de forma que la presencia aislada de cualquiera de las dos en el material de biopsia, es suficiente para el diagnóstico de hiperplasia ductal atípica.

El diagnóstico, al igual que en la hiperplasia lobulillar atípica, es casual en el contexto de una lesión susceptible de biopsia y no suele asociarse con nódulo palpable por si misma.

Los hallazgos mamográficos se basan en microcalcificaciones de aspecto pleomórfico y si se producen fenómenos de fibrosis añadidos se pueden observar cicatrices radiales o imágenes espiculadas. La hiperplasia ductal atípica está asociada con un riesgo de aproximadamente 10-20 % de desarrollo de cáncer invasivo, al igual que la hiperplasia lobulillar atípica, si bien ésta tiene un porcentaje un poco mayor de progresión ^[23].

Importante realizar diagnóstico diferencial con el carcinoma ductal in situ.

1.1.4.4.3 Consideraciones epidemiológicas

La hiperplasia ductal atípica muestra un lapso de tiempo entre la biopsia y el carcinoma invasivo de ocho años como promedio, siendo para la hiperplasia lobulillar atípica de 12 años. Ambas lesiones tiene predilección por la etapa perimenopáusica.

Importante destacar que los riesgos relativos no son constantes durante toda la vida de la mujer, sino que son máximos en las épocas cercanas a la biopsia y posteriormente varían.

En las pacientes con hiperplasia atípica, el riesgo es mayor en los diez años siguientes al diagnóstico, pero si transcurridos los mismos, no han desarrollado cáncer invasivo, su

riesgo relativo se reduce a la mitad. Es por ello que deben existir cofactores que contribuyan al desarrollo del cáncer y, por tanto, la hiperplasia atípica por sí sola no sería precursora en sentido estricto.

1.1.4.4.4· Manejo terapéutico

Estas lesiones son diagnosticadas mediante biopsia con aguja gruesa guiada por imagen, o bien si no se dispone de dicho equipo mediante biopsia quirúrgica guiada con arpón, debido a que el hallazgo habitualmente es casual en el contexto de una lesión no palpable, sospechosa radiológicamente.

A) Si el diagnóstico se realiza mediante biopsia abierta, debe comprobarse radiológicamente la exéresis completa de la lesión preexistente y valorar los márgenes quirúrgicos.

En pacientes sin antecedentes familiares ni mutaciones en BCRA-1 y 2, pueden considerarse dos opciones:

- Seguimiento clínico y mamográfico periódico
- Quimioprevención, si bien en España no se cuenta con indicación aprobada para este uso terapéutico. Debemos atenernos al balance de riesgo-beneficio, dado que los fármacos utilizados no están exentos de efectos secundarios que pueden tener relevancia.

En el caso de presentar antecedentes familiares o mutaciones en BCRA-1 y 2, además de las opciones previas se debe considerar la posibilidad de mastectomía profiláctica.

B) Si el diagnóstico se realiza mediante biopsia con aguja gruesa, debe comprobarse la proporción de material obtenido en relación al tamaño y extensión de la lesión radiológica. Esto se debe a que existe un porcentaje variable de infraestimación de la verdadera lesión, que se sitúa en torno al 19-27% según los diferentes estudios analizados ^[26,27] y que varía a su vez según el tipo de aguja utilizado para la biopsia.

Este hecho obliga a una escisión completa de la lesión cuando se compruebe la persistencia de parte de la misma y para evitar la ausencia de diagnóstico de otra más grave que se encuentre en la inmediata vecindad de la que corresponde al cilindro o cilindros de tejido obtenidos mediante la biopsia con aguja gruesa ^[28].

En el caso de existir histología definitiva compatible con lesión proliferativa con atipia, se procederá de forma idéntica a lo referido anteriormente.

Como conclusión principal a este tipo de lesiones proliferativas con atipias podemos concluir que las lesiones precursoras, tiene importancia clínica, en general, en pacientes con factores adicionales de riesgo, lo cual va a condicionar, de forma evidente la actitud conservadora o agresiva en cada caso.

1.1.5 ANATOMÍA PATOLÓGICA

Dado que las clasificaciones existentes del cáncer de mama, tanto clínicas como patológicas, son poco claras, con terminologías que se solapan, asociaciones como el Colegio de Patólogos Americanos, el Real Colegio de Patólogos de Gran Bretaña y la Comisión Europea, han propuesto un sistema de clasificación común ^[29, 30].

1/Carcinoma de mama

- Carcinoma in situ
 - Ductal
 - Lobulillar
- Carcinoma invasor
 - Carcinoma ductal infiltrante
 - Carcinoma lobulillar infiltrante
 - Carcinoma medular
 - Carcinoma coloide o mucinoso
 - Carcinoma tubular
 - Carcinoma papilar infiltrante

2/Tumores bifásicos

- Tumor Phyllodes
- Sarcoma del estroma periductal
- Carcinosarcoma

3/Tumores estromales

- Angiosarcoma
- Linfangiosarcoma
- Sarcomas estromales

4/Tumores infrecuentes

- Adenomiolipoma
- Adenoma pleomórfico
- Carcinoma adenoide quístico
- Carcinoma mucoepidermoide

5/Tumores no intrínsecos

- Linfomas
- Tumores metastásicos

1.1.5.1. CARCINOMA DE MAMA

Clásicamente el carcinoma de mama se ha dividido en dos grandes categorías: carcinoma in situ y carcinoma infiltrante o invasor.

A -CARCINOMA IN SITU

Durante casi todo el siglo pasado el carcinoma in situ constituía una entidad infrecuente, si bien actualmente el porcentaje de carcinomas in situ detectados se ha incrementado debido a la aplicación de pruebas de cribado ^[12].

El carcinoma in situ es una lesión histológica que presenta un riesgo muy alto de aparición posterior de un carcinoma infiltrante de mama (riesgo relativo de 8-10). Morfológicamente presenta características similares a las hiperplasias atípicas, pero más evolucionada, sin atravesar la membrana basal de conductos ni lobulillos, no invade el estroma circundante, estando confinada a la propia mama, con riesgo teóricamente nulo de diseminación a distancia [2].

Se dividen en:

A) Carcinoma ductal in situ (CDIS):

También denominado carcinoma intraductal, supone el 80% de las lesiones in situ. Es el subgrupo de cáncer de mama cuya incidencia crece más rápidamente. Hace unos años el CDIS se consideraba una lesión poco frecuente que se trataba de forma rutinaria con mastectomía, y se prestaba poca atención a su historia natural o a la búsqueda de alternativas para su tratamiento local. En estos últimos años la generalización de las mamografías de cribado ha llevado a un aumento significativo de su tasa de detección, y la aceptación del tratamiento conservador para el carcinoma invasivo ha cuestionado la necesidad de practicar una mastectomía para este tipo de lesiones.

El CDIS puede llegar a representar el 20- 44% de los tumores detectados por mamografía [3].

La edad media de las pacientes con CDIS oscila entre los 45-65 años, casi similar a la edad de aparición del carcinoma ductal infiltrante, si bien algunos trabajos señalan la tendencia hacia edades más tempranas en los casos de CDIS descubiertos por hallazgo mamográfico.

La forma clínica de presentación puede ser como:

-Nódulo palpable.

-Secreción anómala por el pezón con nódulo o no asociado.

-Como una alteración radiológica, en forma de microcalcificaciones agrupadas, que actualmente representa la situación más frecuente (85%).

El carcinoma intraductal se define como la proliferación de células epiteliales malignas que crecen en el interior de los ductos, sin evidencia de invasión a través de membrana basal. Está considerado un precursor directo del carcinoma invasivo (según diferentes autores el porcentaje de CDIS que evolucionan a forma invasora varia en porcentaje entre 20-53%, presentando un incremento del riesgo relativo de 10 veces sobre la población general) y, probablemente, representa un estadio en la continuidad desde la hiperplasia ductal atípica hasta el carcinoma ductal infiltrante. El CDIS presenta un riesgo local de enfermedad invasora que no disminuye con el paso del tiempo, aunque no está claro qué lesiones van a progresar hacia la enfermedad invasora, para ello es necesario conocer factores histológicos de grado-multicentricidad, y sobre todo, biológicos que nos hagan entender que lesiones son más agresivas y, por tanto, seleccionar el tratamiento adecuado (Índice Pronostico de la Universidad de California del Sur/ Van Nuys) ^[2].

Tabla 1 Sistema de puntuación-Índice pronóstico Van Nuys

<i>Score</i>	1	2	3
Tamaño (mm)	<15	16-40	>41
Amplitud margen (mm)	>10	1-9	<1
Clasificación histológica	No alto grado sin necrosis (grado nuclear 1 o 2)	No alto grado con necrosis (grado nuclear 1 o 2)	Alto grado con o sin necrosis (grado nuclear 3)
Edad	>60	40- 60	<40

Debemos conocer de forma simplificada la posible evolución a carcinoma infiltrante pero hay establecidos los siguientes hechos:

-No todos los fenotipos evolucionan a carcinoma invasivo.

-Si evoluciona, la transformación suele ser lenta.

-La evolución es mayor en caso de comedocarcinoma y menor en los otros tipos.

-Algunos carcinomas infiltrantes evolucionan de forma muy rápida desde in situ, sin poderse detectar en esta fase inicial.

En general se debería sospechar microinvasión en tumores grandes, con alto grado nuclear, necrosis y tipo comedocarcinoma.

Existen numerosas clasificaciones histopatológicas del CDIS pero las más recientes recomendaciones, incluida la última revisión de la OMS ^[31], sugieren el uso de sistemas de clasificación basados en el grado nuclear, que han sustituido a los anteriores, establecidos según el patrón arquitectural.

Dependiendo del grado de atipia nuclear y de la presencia de necrosis, el CDIS se divide en tres grados:

-CDIS de bajo grado: está constituido por una proliferación homogénea de células con núcleos redondos de tamaño uniforme, ligero incremento en la relación núcleo- citoplasma, nucleolo poco evidente y ocasionales mitosis. El patrón de crecimiento suele ser cribiforme, micropapilar o mixto.

-CDIS de alto grado: las células muestran gran atipia nuclear con núcleos grandes, pleomórficos, con cromatina gruesa. Las mitosis suelen ser abundantes y la necrosis frecuente.

-CDIS de grado intermedio: muestran características nucleares intermedias entre las formas anteriores. En la última revisión de la OMS se diagnostican como de grado intermedio aquellos casos de bajo grado nuclear con necrosis.

Según el patrón arquitectural los CDIS los podemos dividir en:

-Comedocarcinoma: grupo sólido de células que rellenan la luz del conducto con necrosis en su parte central. Puede alcanzar gran tamaño y hacerse palpable, incluso ser mayor de 5 cm (28%). Es multicéntrico en el 33% de los casos y bilateral en el 10%. Suele ser aneuploide, negativo para receptores hormonales, con sobreexpresión de CERB-2, presencia de P-cadherina y mutaciones de p53.

Es la más común y tiene más riesgo de recidiva y por lo tanto peor pronóstico que los demás subtipos no comedocarcinoma. En este grupo se encuentra con más frecuencia microinfiltración, por lo que en ocasiones hay que tratarlo como carcinoma invasor.

Es la que más se asocia a la enfermedad de Paget del pezón.

-De tipo sólido: similar al anterior pero sin necrosis central.

-Cribiforme: con espacios intraepiteliales regulares distribuidos al azar.

-Papilar: proyecciones epiteliales con eje fibrovascular.-Micropapilar: proyecciones epiteliales sin eje fibrovascular, frecuentes patrones intraductales complejos.

En cuanto al tratamiento y según la información que se dispone podemos plantear mastectomía, escisión de la lesión con márgenes libres y radioterapia y en un pequeño grupo de buen pronóstico podría ser suficiente con la escisión únicamente.

El IPVN propuesto por Silvertein y colaboradores, puede ser usado para categorizar a las pacientes en un algoritmo terapéutico:

3 - 4 puntos: Tumorectomía sola.

5- 6 -7 puntos:Tumorectomía + radioterapia.

8 - 9 puntos: Mastectomía + reconstrucción inmediata.

Observaron como el subgrupo de pacientes con IPVN de 3 o 4, la tumorectomía es una opción válida de tratamiento, ya que presentaron la misma tasa de recurrencia local sólo con escisión que asociada a radioterapia.

En el subgrupo de puntuación de 5 a 7, la asociación de radioterapia a escisión reducía la tasa de recurrencia en un 17%, lo que supone una diferencia estadísticamente significativa.

Por último la tasa de recurrencia en las pacientes con puntuación 8 y 9, es tan alta (60%) que aunque se beneficien de la radioterapia, resulta preferible optar por la mastectomía.

El IPVN no es universalmente aceptado como norma de tratamiento, habiéndose puesto en duda por autores como Fisher ^[32] para quien el IPVN no ha sido lo suficientemente validado, y presenta defectos que excluyen su uso como parte de la estrategia para el tratamiento de CDIS.

Este autor basándose en los resultados del estudio NSABP B-17 en el que se evaluó el uso de la radioterapia en tumores de pequeño tamaño, propone la asociación de ésta al tratamiento conservador de la mama en todos los casos en los que se opte por no realizar mastectomía. Además afirmó la probabilidad de identificar uno o varios marcadores biológicos que identifiquen con precisión el subgrupo de pacientes con lesiones de pequeño tamaño que desarrollaran un carcinoma invasivo después de la lumpectomía sin radioterapia (13%) y cuales de ellas, pese a la radioterapia sufrirán una recidiva infiltrante (4%).

En cuanto a la afectación axilar varía entre un 0-7 %, correspondiendo las cifras más altas a estudios realizados en la era premamografía, cuando la mayoría de las pacientes con CDIS se presentaban con una masa palpable. La afectación axilar en pacientes con CDIS

detectados por mamografía es muy infrecuente. Existe un acuerdo general que los pacientes con CDIS no precisan tratamiento axilar ^[33, 34].

El CDIS no puede afectar a los ganglios axilares por definición, dado que tal y como se conoce adolece de capacidad infiltrativa y metastásica; por tanto en teoría no es necesario el estudio axilar en los CDIS. Solamente estaría indicado realizar estudio axilar en dos circunstancias:

- Siempre que se practique una mastectomía cuando el diagnóstico previo histológico obtenido haya sido mediante biopsia con aguja gruesa asistida por vacío. Esto es debido a la posibilidad de infravaloración en estos casos y a la pérdida posterior a la realización de la mastectomía de tejido mamario donde llevar a cabo una biopsia selectiva de ganglio centinela a posteriori ^[35].
- Cuando aparezcan áreas de comedonecrosis extensas ^[36].

B) Carcinoma lobulillar in situ (CLIS):

El carcinoma lobulillar in situ es una lesión no invasiva que se desarrolla a partir de los lobulillos y los ductos terminales de la mama. No representa un tumor de la mama en el sentido clásico, sino que constituye un factor de riesgo. Se desconoce la verdadera incidencia de esta entidad en la población general pero se estima en alrededor del 2% de la patología mamaria. El 80-90 % de los casos de CLIS se producen en mujeres premenopáusicas, unos diez años antes que el diagnóstico de CDIS. Esto puede explicarse por la dependencia hormonal que presenta el CLIS, de hecho las células del CLIS tiene incluso niveles más elevados de receptores estrogénicos que las del carcinoma ductal infiltrante. De forma característica el CLIS es multifocal y multicéntrico (60-85%) y bilateral (30-70 %), a diferencia del CDIS que es bilateral solamente en un 10-20% de los casos.

Se define como la proliferación de una población monomorfa de células en los acinos, distorsionando el conducto terminal y el lobulillo. Con la implantación de los programas de cribado poblacionales se ha producido un aumento importante en la detección de neoplasia lobulillar en mujeres asintomáticas. Representa un hallazgo incidental en las biopsias realizadas por otros motivos ya que casi nunca se acompañan de signos específicos ni mamográficos ni clínicos, tenemos que desterrar la creencia antigua de que no se acompañan de microcalcificaciones, ya que en más del 40% de los casos se encuentran las mismas.

El CLIS se considera una lesión de riesgo para el desarrollo de un carcinoma infiltrante en la mama ipsilateral o contralateral (a diferencia del CDIS donde el riesgo queda limitado a la mama que presenta la lesión^[12]), se reconoce un riesgo de 7-9 veces sobre el de la

población general con un riesgo de desarrollar un carcinoma infiltrante del 25-30%, este riesgo no se modifica por ningún otro factor y decrece después de los 5 años tras la biopsia, si bien se mantiene en el tiempo^[2, 3,12].

El objetivo del tratamiento es confirmar el diagnóstico cuando éste se ha obtenido por biopsia con aguja gruesa y descartar la coexistencia de una lesión de mayor grado, situación que según las diferentes series consultadas puede darse en el 15-20 % de las ocasiones. Por ello es preciso extirpar la lesión completa, sin embargo una vez reseca la imagen o tumoración no es preciso obtener márgenes de seguridad^[37].

Al considerar que estas lesiones aumentan globalmente el riesgo de cáncer de mama nos podemos plantear un tratamiento de quimiopprofilaxis con tamoxifeno. Actualmente el estudio EXCEL que lidera el Grupo Español para la Investigación de Cáncer de Mama (GEICAM) compara un inhibidor de aromatasa (exemestano) con placebo en pacientes de riesgo.

En cuanto al tratamiento, cualquier actitud debe dirigirse al riesgo bilateral, y las opciones incluyen vigilancia estrecha, quimiopreención y mastectomía profiláctica una vez extirpada la lesión. La radioterapia no tiene un verdadero papel en el tratamiento del CLIS.

Tabla 2 Características diferenciales del CDIS y CLIS.

	CDIS	CLIS
Incidencia	5-10%	2-5%
Edad	54-84	44-47 (y postmenopausia)
Presentación	Hallazgo casual	Hallazgo casual
Radiología	Microcalcificaciones	-
Multicentricidad	40-80%	60-85%
Bilateralidad	10-20%	35-70%
Localización predominante	Ductos	Lóbulos
Tamaño celular	Medio o grande	Pequeño
Patrón	Comedo, cribiforme, micropapilar,papilar, sólido	Sólido
Riesgo de cáncer invasivo	25-70%	25-35%
Localización de cáncer invasivo posterior	Ipsilateral	Bilateral
Histología cáncer infiltrante	Ductal	Ductal / Lobulillar
Cadherina E	Positiva	Negativa

B -CARCINOMA INFILTRANTE

El cáncer de mama es un tumor derivado de células epiteliales que asienta en los conductos o en los acinis o lóbulos. Cuando la membrana basal se rompe y las células malignas infiltran el estroma y los espacios tisulares, el tumor se hace invasivo.

Se han descrito múltiples subtipos histológicos de carcinomas infiltrantes, siendo importante su conocimiento de cara al pronóstico.

a) Carcinoma ductal infiltrante convencional (75%):

Se trata de tumores epiteliales malignos e invasivos que no pueden ser clasificados en otras categorías, no presentan un aspecto particular en cuanto a su celularidad y componente estromal. El aspecto macroscópico es el de un nódulo blanquecino amarillento o rojizo, de consistencia firme, con márgenes estrellados, con dimensiones que oscilan desde milímetros a varios centímetros ^[38].

En cuanto a la histología están formados por estructuras glandulares más o menos diferenciadas y cordones sólidos o pequeños agregados celulares incluidos en un estroma fibroso, denso, siendo con menor frecuencia laxo o edematoso.

En un pequeño porcentaje de casos es multifocal (5%) y multicéntrico (10%).

Para intentar establecer diferencias en cuanto a su evolución, se han de destacar determinados aspectos histológicos de interés, pues su presencia aumenta el riesgo de recidiva o progresión tumoral:

- La presencia de componente intraductal extenso en una proporción mayor del 25% del tumor, así como su existencia fuera del límite del tumor invasivo, es un importante indicador de recidiva local en aquellas pacientes tratadas con cirugía conservadora. En el 20% de los carcinomas infiltrantes no se observa carcinoma in situ.

- La gradación histológica, que evalúa la diferenciación histológica, valora tres componentes de la morfología tumoral: formación de tubos, pleomorfismo nuclear y presencia de mitosis de acuerdo con el índice de Scarf-Bloom-Richardson, que los clasifica de uno a tres y ofrece un importante valor pronóstico:

-Formaciones tubulares:

- 1 punto: > 70%.
- 2 puntos: 10-70%.
- 3 puntos: < 10%.

-Pleomorfismo nuclear: 1, 2 o 3 puntos dependiendo de la variación del tamaño y la forma de los núcleos.

-Actividad mitótica: 1 a 3 puntos dependiendo del número de mitosis.

El resultado final oscila de 1 a 9 adjudicándose el grado de la siguiente manera:

- Grado I: 3-5 puntos.
- Grado II: 6-7 puntos.
- Grado III: 8-9 puntos.

b) Carcinoma lobulillar infiltrante (10%):

Es la segunda variedad histológica en frecuencia. Histológicamente su patrón clásico presenta células pequeñas sueltas, dispuestas en fila india en los intersticios entre las fibras colágenas y alrededor de los conductos indemnes, lo que les da un aspecto de diana, aunque también existen variedades de patrones sólidos, alveolares, tubulares o mixtos. Clínicamente, pueden presentarse como masas algo mayores que las de los carcinomas ductales infiltrantes si bien el tamaño no se relaciona tanto como en ellos con la aparición de afectación ganglionar. Para algunos autores los carcinomas lobulillares infiltrantes son biológicamente diferentes a los ductales, sus metástasis suelen preferir la afectación visceral más que la ósea (al contrario que los ductales), suele ser más frecuentemente muticéntrico y bilateral, presentar límites menos precisos (lo cual obliga a ampliar frecuentemente los tratamientos conservadores) y la práctica totalidad carecen de molécula de adhesión E-cadherina ^[39]. Su supervivencia a los 5 años del diagnóstico es ligeramente superior a la del carcinoma ductal (84% frente al 79%).

c) Carcinoma medular (1-5%):

Frecuente en jóvenes portadoras del gen BRCA 1. Presentan un borde uniforme de carácter no infiltrante y moderado-intenso infiltrado inflamatorio crónico. Su pronóstico es ligeramente mejor que el carcinoma ductal convencional a pesar de la frecuencia elevada de aneuploidías, ausencia de receptores hormonales y expresión del gen p53.

d) Carcinoma coloide o mucinoso (1-6%):

Suele afectar a mujeres mayores. Tumor de aspecto blando-gelatinoso bien delimitado que simula clínicamente a una lesión benigna. Suelen presentar receptores hormonales y ser de mejor pronóstico que el carcinoma ductal convencional.

e) Carcinoma tubular (2%):

Más frecuente en jóvenes, siendo multifocales en un 10-50% y bilateral hasta un 38%. Constituido por túbulos bien diferenciados, la mayoría presenta receptores hormonales positivos. Pronóstico excelente. Menos de un 10 % de metástasis ganglionares.

f) Carcinoma papilar infiltrante (1%):

Presencia de estructuras papilares asociadas a centros fibrovasculares. Suelen encontrarse asociados a otro tipo de carcinomas ductales infiltrantes. Mejor pronóstico.

1.1.5.2 OTROS TUMORES (< 1%)

A- TUMOR PHYLLODES: Se trata de un tumor fibroepitelial habitualmente benigno. Lo más frecuente es que se trate de variantes de bajo grado, con tendencia a la recidiva local pero sin capacidad de dar metástasis, menos frecuentemente expresan su potencial sarcomatoso siendo de alto grado, siendo mucho más agresivos, con frecuentes recidivas locales y metástasis a distancia.

Las diferentes clasificaciones del tumor Phyllodes se basan en las características del componente estromal (celularidad, presencia o no de atipia y número de mitosis) pudiéndose hablar de tumor phyllodes benigno, borderline y maligno. Solo el 25% tiene características de malignidad.

B- ANGIOSARCOMA: muy raro. Asienta preferentemente en mamas irradiadas.

C- LINFANGIOSARCOMA: difícil diagnóstico diferencial con el angiosarcoma.

D- SARCOMAS ESTROMALES.

E- OTROS más raros: adenomiolipoma, tumor de tipo glándulas salivares...

F- TUMORES NO INTRÍNSECOS: linfomas, metástasis (linfomas y leucemias, melanomas, carcinoma de pulmón, carcinoma de estómago y de ovario.

1.1.6 HISTORIA CLÍNICA. ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA:

La generalización de los programas de cribado de la población femenina en las edades consideradas de riesgo ha resaltado el papel de las pruebas de imagen como métodos diagnóstico precoz de la patología mamaria tanto benigna como maligna.

Sin embargo no se debe olvidar la importancia de llevar a cabo en las visitas rutinarias ginecológicas una buena anamnesis clínica así como una exploración mamaria a la hora de orientar el diagnóstico y solicitar las pruebas complementarias oportunas que nos permitan llevar a cabo el tratamiento correcto de la patología. Se debe disponer en la consulta de una historia clínica normalizada en la cual recoger datos mediante un interrogatorio dirigido en el cual se incluya el motivo de consulta, los antecedentes personales y familiares así como los antecedentes obstétrico-ginecológicos.

En cuanto al motivo de consulta se preguntará acerca de la sintomatología, tiempo de evolución y posibles cambios (tamaño, forma, dolor) que la paciente haya experimentado.

A continuación se llevará a cabo una exploración física de la mama tras haber completado la anamnesis.

La paciente debe descubrirse hasta la cintura, situándose sentada con los brazos flexionados y con las manos en la cintura; llevamos a cabo en un primer momento una inspección minuciosa de la mama:

- Tamaño

- Morfología: normal ligera diferencia de tamaño o ptosis mamaria.

- Superficie cutánea: retracciones, signos inflamatorios, edema, nódulos, aumento en la vascularización (embarazo, phyllodes, síndrome de Mondor).

- Areola y pezón: retracciones, fisuras...

Posteriormente se lleva a cabo la palpación de la misma, a tener en cuenta las variaciones individuales dependiendo de la edad, panículo adiposo y los cambios fisiológicos del ciclo menstrual. El momento ideal para llevar a cabo la exploración será la primera mitad del ciclo.

La palpación se realizará con la paciente en decúbito supino con la mano del lado explorado bajo la cabeza, se palpa con suavidad con la cara palmar de los dedos con movimiento rotatorio o de vaivén, primero en superficie y luego en profundidad. Con la palpación detectaremos las características de la glándula y sus límites, la superficie lisa o irregular, prestando especial atención a los cambios de consistencia, dolor a la presión y existencia de tumoraciones (a tener en cuenta que el tejido glandular del CSE tiene mayor consistencia, también aquel situado en el reborde inferior mamario en la zona del surco submamario especialmente en mujeres mayores presentado rodete de mayor consistencia).

La palpación puede completarse con la paciente sentada o incluso en bipedestación, lo cual facilita localizar tumoraciones situadas en profundidad en mamas voluminosas.

La exploración del pezón y de la areola se lleva a cabo al final, se observa la presencia de retracción o no, si es reversible o no, si es unilateral o bilateral, la presencia de nódulos retroareolares y la existencia de secreción espontánea o provocada a la presión.

Así mismo llevaremos a cabo una exploración de las axilas y regiones supraclaviculares en busca de adenopatías.

A destacar la importancia de la autoexploración mamaria por parte de la paciente una vez al mes.

Una cuidadosa y metódica anamnesis y exploración clínica suele suponer el primer contacto con la patología de la paciente, permitiendo seleccionar las técnicas de diagnóstico por imagen e histológicas más adecuadas para llevar a cabo un diagnóstico de certeza.

-MOTIVOS DE CONSULTA EN PATOLOGÍA MAMARIA:

A-Dolor mamario

Se considera el motivo de consulta más frecuente en mujeres jóvenes.

Hablamos de mastodinia para referirnos al dolor de origen mamario funcional.

El dolor mamario es un síntoma indicativo de procesos funcionales u orgánicos, que frecuentemente asientan en la mama, si bien en ocasiones el origen no es la propia mama.

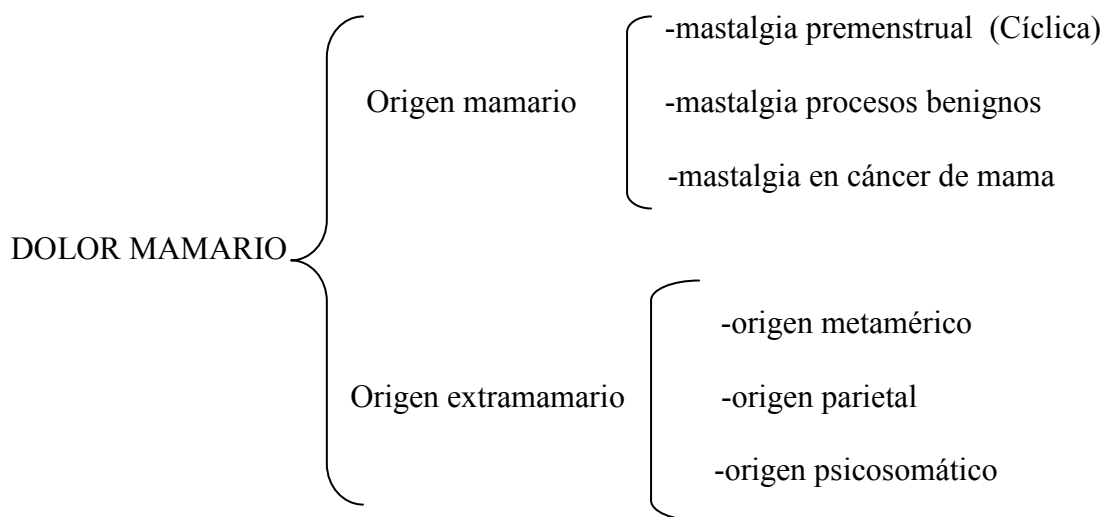


Figura 2. Algoritmo diagnóstico del dolor mamario.

-Mastalgia premenstrual cíclica o mastodinia:

Es la causa más común de dolor mamario.

También conocido como síndrome de tensión mamaria premenstrual.

Se caracteriza por la aparición premenstrual, alivio al comenzar la menstruación, repetición cíclica, y de localización mayoritariamente en cuadrante superoexterno.

Es el reflejo de las variaciones hormonales cíclicas sobre los tejidos mamarios, provocando congestión vascular, aumento de la permeabilidad y consecuentemente edema. Unos niveles elevados de estradiol o disminuidos de progesterona (hiperestronismo relativo) pueden ser los desencadenantes. A la exploración física generalmente no encontramos más hallazgos que una glándula tensa, fibrosa y sensible a la presión.

No está indicada la petición de pruebas complementarias.

En cuanto al tratamiento la mayoría de las veces no requiere tras explicación a la paciente del cuadro clínico; dentro de las recomendaciones higiénico-dietéticas y farmacológicas encontramos:

- sujetador sin aros
- dietas hiposódicas, pobres en grasas, pobres en tiramina y metilxantinas
- progesterona uso tópico
- gestágenos 2ª fase del ciclo
- otros. Diuréticos, antihistamínicos, antiprolactínicos, psicofármacos...

-Mastalgia no cíclica:

1) Origen mamario:

-Procesos benignos:

Se caracterizan por presentar dolor mamario sin relación con el ciclo menstrual (continuo o aleatorio).

La etiología es variada: quistes, fibroadenomas, mastopatía, mamas voluminosas, mastitis, traumatismos (no hay relación entre traumatismos y cáncer de mama, en ocasiones se palpa tumoración mamaria secundaria a hematoma, necrosis grasa).

-Mastalgia en cáncer de mama:

No es frecuente pero de 10-30 % de los cánceres pueden acompañarse de dolor, suele ser un dolor leve e inespecífico.

2) Origen extramamario:

-Origen parietal: Zona condrocostal (mecánico o tras traumatismo), pectoral mayor (fatiga o sobreesfuerzo).

-Origen metamérico: columna cervicodorsal (procesos vértebricos, artrosis...).

B-Secreción mamaria

Telorrea, derrame o secreción anómala por el pezón se denomina a la presencia de secreción anómala espontánea o a la presión fuera del embarazo y lactancia.

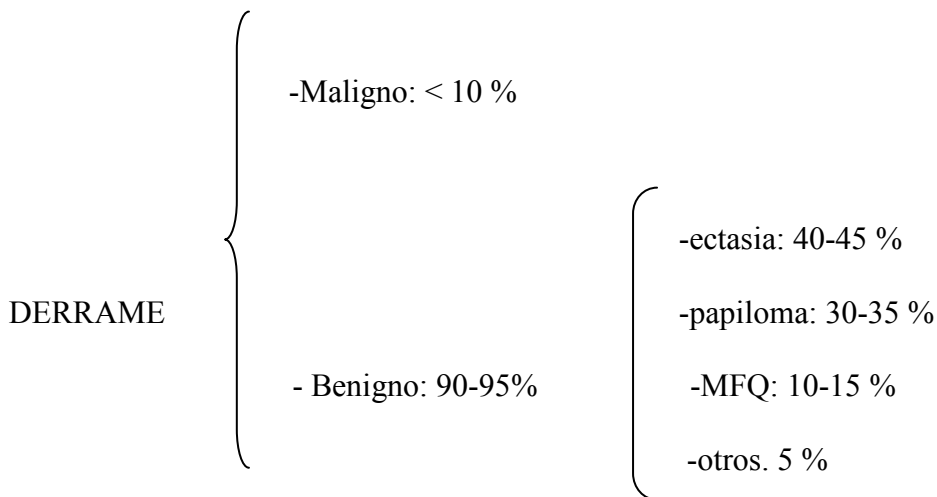


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de la secreción mamaria.

La gran mayoría de las secreciones son debidas a lesiones benignas. Sólo en < 10 % de las mujeres con cáncer de mama se presenta este síntoma.

Atendiendo a la unilateralidad/ bilateralidad o la uni o pluriorificalidad se dividen en:

-Secreción multiorifical y bilateral:

Orienta hacia un trastorno endocrino (hiperprolactinemia), a ingesta de fármacos que producen alteraciones endocrinas o cambios funcionales mamarios.

-Secreción unilateral:

Debemos sospechar una lesión mamaria localizada benigna o maligna.

Según su aspecto orientará la etiología:

- Purulento: absceso
- Verdosa/ marrón: ectasia ductal, cambios fibroquísticos.
- Serosa, sero-sanguinolenta o hemorrágica (telorragia): son los más significativos y requieren un estudio exhaustivo.

La causa más frecuente de secreción serosanguinolenta es la existencia de un papiloma o cáncer.

Ante la presencia de derrame por el pezón se realizará una citología de la secreción (aunque es poco útil dado el alto índice de falsos negativos) al igual que mamografía, galactografía, RNM y analíticas hormonales.

Se puede resumir las principales patologías mamarias que cursan con secreción en:

-Mastopatía fibroquística: Secreción uni o bilateral, uni o pluriorifical, color verde-amarillento.

-Ectasia ductal: Enfermedad benigna que cursa con dilatación de múltiples conductos. Suele presentar secreción bilateral, pluriorifical, amarillo-verdosa.

-Galactoforitis crónica: Secreción purulenta.

-Papiloma intraductal: Causa más frecuente de telorrea espontánea, telorrea sero-sanguinolenta. La galactografía nos da en diagnóstico.

-Carcinoma de mama: Telorrea unilateral, uniorifical o pluriorifical sanguinolenta.

C-Nódulo mamario

Uno de los motivos de consulta más frecuentes de la patología mamaria es la aparición de una tumoración, la mayoría de las veces detectada por la propia paciente.

Ante la presencia de un nódulo mamario debemos llevar a cabo:

-Anamnesis: orientación general con valoración de antecedentes personales y familiares, historia ginecológica y obstétrica...

-Exploración física: hay que centrarse en la exploración de dicho nódulo obteniendo más datos acerca del mismo:

- Número.

- Localización: En que cuadrante de la mama se presenta, la localización más frecuente de un tumor mamario es el cuadrante superoexterno (45% en cuadrante superior externo, 30% en zona central y retroareolar, 15% en cuadrante superior interno, 10% en cuadrante inferior externo, 5% en el inferior interno).

- Tamaño.

- Forma: Liso o con relieves (regular o irregular).

- Consistencia.

- Delimitación: Si se delimita mal hay que sospechar malignidad.

- Movilidad: Tiene gran significación clínica, debemos objetivar si la tumoración es móvil o se encuentra fija a los tejidos circundantes. Esta fijación puede ser en superficie (Piel) o en profundidad (músculo pectoral mayor).

·Aparición premenstrual y modificaciones con el ciclo:
habitual en patología benigna.

·Otros síntomas acompañantes: dolor, secreción, signos
inflamatorios...

Teniendo en cuenta lo anterior podemos resumir:

-Probablemente benigno: Liso, bordes netos, quístico, móvil-rodadero.

-Probablemente maligno: Rugoso, irregular, bordes mal definidos, fijo a planos.

A continuación, tras la anamnesis y la exploración se llevarán a cabo las técnicas complementarias más adecuadas (ecografía, mamografía, RNM, técnicas invasivas de obtención de biopsias).

D-Retracción del pezón

Hay que diferenciar entre inversión y retracción del pezón

La inversión del pezón resulta por el acortamiento de los ductos y por bandas fibrosas, no tiene significación patológica, es elástica y puede vencerse con las maniobras realizadas durante la exploración.

La retracción del pezón es común y suele deberse a lesiones benignas (procesos inflamatorios e infecciosos), sin embargo la aparición de la misma en una mujer que siempre ha tenido pezón normal tiene que hacernos pensar en una posible lesión maligna por lo que el estudio debe ser exhaustivo.

-SÍNTOMAS Y SIGNOS DE CÁNCER DE MAMA:

Se deben conocer los síntomas y signos propios del cáncer de mama con objeto de acelerar el diagnóstico y por tanto el tratamiento. De igual importancia supone el realizar un adecuado diagnóstico diferencial con lesiones de carácter benigno.

La forma de presentación clínica más frecuente del cáncer de mama es la aparición de un nódulo palpable (65-75%).

A continuación se detallan los síntomas y signos que deben orientarnos a un proceso maligno:

- a) · Cambio tamaño mamario: como hallazgo único no es indicativo de patología.
- b) · Cambios en el pezón.
 - retracción
 - eczema (Enfermedad de Paget) hay que hacer diagnóstico diferencial con cualquier lesión de la piel (dermatitis, eczemas de contacto...).
- c) · Nódulo mamario: con características sospechosas de malignidad como la consistencia dura, la mala delimitación del mismo, la fijación a tejidos circundantes, la presencia de piel de naranja, retracción cutánea o del pezón, la presencia de edema cutáneo y la afectación de la piel que puede llegar presentar incluso ulceración de la misma.
- d) · Secreción por el pezón: el carcinoma también puede producir secreción por el pezón, pudiendo ser serohemática o incluso acuosa, cuando se presenta suele ser uniorificial.
- e) · Dolor. Síntoma presente en un 10-30 % de los cánceres de mama, a pesar de la tendencia generalizada a pensar que los carcinomas no duelen.

- f) ·Presencia de adenopatías.
- g) ·Cambios en la vascularización: enrojecimiento, aumento de vascularización, debiendo llevar a cabo un buen diagnóstico diferencial con los procesos benignos inflamatorios como las mastitis.

Tendiendo en cuenta todas estas características sospecharemos la presencia de un proceso maligno y llevaremos a cabo las pruebas complementarias oportunas para llegar a un diagnóstico definitivo y poner en marcha el tratamiento adecuado.

1.1.7 PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

La alta incidencia del cáncer de mama en todo el mundo, principalmente en países desarrollados, ha dado lugar en los últimos años a la aplicación de múltiples estrategias terapéuticas, tanto en el terreno del tratamiento de las pacientes con la enfermedad como en la prevención de nuevos cánceres en mujeres sanas, principalmente en las de alto riesgo. Es bien conocida la existencia de grupos de mujeres de alto riesgo para cáncer de mama, fundamentalmente pacientes con múltiples familiares afectados de cáncer de mama u ovario y/o portadoras de mutaciones en genes con susceptibilidad para el cáncer como BCRA 1 y 2.

Es a estas pacientes a las que debemos dirigir las medidas preventivas preferentemente.

Las medidas preventivas se refieren a cambios en el estilo de vida, ejercicio, dieta, consumo de alcohol o tabaco, tratamientos farmacológicos que confieren protección contra el cáncer de mama, así como tratamientos quirúrgicos preventivos, fundamentalmente mastectomía profiláctica y ooforectomía bilateral profiláctica^[40].

La prevención está basada en actuaciones que se llevan a cabo a tres niveles diferentes^[41]:

A-Prevención primaria:

El objetivo de la prevención primaria es evitar que aparezca la enfermedad, debiéndose incluir la quimioprevención médica y la profilaxis quirúrgica, así como diversas medidas que quizá podrían disminuir el riesgo. Éstas consistirían en evitar factores de riesgo citados que puedan ser modificables, como aconsejar la gestación a edades tempranas, la lactancia materna, la dieta, el ejercicio físico...^[42]

La intervención sobre factores como la edad del primer embarazo, el número de hijos o la práctica de la lactancia materna es difícil porque implica cambios sociales no siempre posibles en los países desarrollados.

Con respecto a los hábitos dietéticos, el extenso trabajo de Hunter D. et al ^[43] que recopila 7 estudios prospectivos, no ha demostrado que el mayor consumo de grasas aumente el riesgo; no obstante es conocido que el sobrepeso a partir de los 18 años de edad aumenta la incidencia de cáncer de mama después de la menopausia ^[44]. Esto hace sospechar que las dietas adecuadas para prevenir la obesidad, aportarían beneficio en la edad adulta.

Importante no olvidar el papel de las radiaciones ionizantes, ya que está demostrado que la práctica frecuente de radiografías torácicas y sobre todo el tratamiento radioterápico de la enfermedad de Hodgkin favorece la aparición de un cáncer de mama tras un periodo de latencia largo ^[12], se acepta que mujeres que han recibido irradiación torácica en la segunda o tercera década de la vida tienen un 35% de posibilidades de desarrollar cáncer de mama después de los 40 años.

En base a la hormonodependencia del cáncer de mama podemos decir:

-No hay datos concluyentes sobre el papel de los anticonceptivos orales en el desarrollo del cáncer de mama.

-El tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos en postmenopáusicas, puede aumentar ligeramente la incidencia de forma proporcional a la duración de la terapia.

En cuanto a la quimioprevención farmacológica, existen diversos estudios ya publicados y en marcha de diversos fármacos. Los de mayor importancia son los llamados SERMs, de los que el único aprobado para quimioprevención es el tamoxifeno ^[45]; entre estos ensayos

clínicos merece ser destacado el P-1 del NSABP (www.nsabp.pitt.edu) en el cual compara el tratamiento con tamoxifeno durante 5 años frente a placebo en mujeres con más de 35 años y un riesgo relativo mayor de 1,66 , demostrando una reducción en la incidencia de cáncer invasivo del 50% en todos los grupos de edad; al igual que se ha demostrado en el ensayo clínico STAR en el cual se compara el raloxifeno con el tamoxifeno en quimioprevención.

Otros ensayos, por el contrario, no han reproducido estos resultados, por lo que el uso de tratamientos hormonales con fines preventivos en mujeres con factores de riesgo leves, no está justificado fuera de ensayo clínico, si bien con los resultados del estudio P-1 la FDA aprobó la indicación del tamoxifeno en la prevención del cáncer de mama (20 mg/día durante 5 años) en mujeres con alto riesgo, con un índice igual o superior a 1,66 en el modelo de Gail.

Si bien, debemos personalizar cada caso, ponderando los riesgos y los beneficios de su administración de forma individual y dejar participar de la decisión a la paciente, que deberá conocer todos los riesgos y ventajas ^[42]. La mastectomía profiláctica puede ser bilateral en aquellas mujeres sin antecedentes de cáncer de mama pero que presentan un perfil de alto riesgo, o bien contralateral en pacientes con cáncer diagnosticado previamente en una mama, con objeto de reducir el riesgo de desarrollar un nuevo cáncer.

La técnica quirúrgica de la mastectomía profiláctica puede variar según la extensión de la extirpación de tejido mamario sano, así podemos hablar de:

- mastectomía subcutánea (preservando piel y complejo areola - pezón)
- mastectomía total
- mastectomía radical modificada

-mastectomía radical

-mastectomía ahorradora de piel

Tradicionalmente, la mastectomía profiláctica se venía realizando en distintos centros médicos desde mediados del siglo XX como modo de dar respuesta a pacientes con gran preocupación por desarrollar un cáncer debido a diversos factores de riesgo o diferentes circunstancias personales. Así se describen en la literatura indicaciones de mastectomía profiláctica como historia personal o familiar de cáncer de mama, mamas nodulares, hallazgo mamográfico de densidades mamarias, mastodinia y cancerofobia.

Si bien debemos determinar la eficacia real del procedimiento en individuos de alto riesgo, así el estudio retrospectivo llevado a cabo por Hartmann ^[46] sobre 639 mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama a las que se había realizado mastectomía profiláctica bilateral durante el periodo 1960-1993 demostró el beneficio de esta técnica en la prevención del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo. El estudio demostró una reducción del riesgo relativo de desarrollar la enfermedad de hasta un 90% en aquellas pacientes a las que se llevó a cabo este tratamiento, siendo hasta ahora la evidencia más consistente, debido al largo periodo de seguimiento de estas mujeres: 14 años.

El estudio de Hartmann demostró el beneficio de la mastectomía profiláctica en pacientes de alto riesgo basado en características clínicas. Sin embargo, ante los avances en el conocimiento de las bases genéticas del cáncer de mama (hallazgo de pacientes con mutaciones en genes implicados en el desarrollo del cáncer de mama: BCRA-1, BCRA-2, p53...) ha hecho que en los últimos años el estudio de las medidas preventivas del cáncer de mama (en general, no solo quirúrgicas) se haya ido centrando fundamentalmente en estas pacientes en las que existen pruebas objetivas de alteraciones genéticas. Tenemos por

tanto, hoy en día, un subgrupo de pacientes con muy alto riesgo de desarrollar cáncer de mama: las pacientes portadoras de una mutación en los genes BCRA-1 y BCRA-2. Tanto el gen BCRA-1 y el gen BCRA-2 son genes supresores tumorales que comúnmente tienen la función de controlar el crecimiento, la división y la muerte celular, cuando se produce una alteración en su línea germinal, el sujeto portador presenta dicha mutación en todas sus células^[13,14].

El gen BCRA-1 se localiza en el cromosoma 17, las mutaciones de este gen se transmiten en una familia con un patrón autosómico dominante; el gen BCRA-2 se localiza en el cromosoma 13 y también sus mutaciones se transmiten de manera autosómica dominante. Hay que señalar que una historia familiar de cáncer de mama no implica necesariamente la presencia de un cáncer hereditario. Del total de casos de cáncer de mama, el 70% serán tumores esporádicos, el 15-20 % corresponderán a casos de agregación familiar y solo el 5-10 % de los casos serán hereditarios.

El riesgo acumulado de cáncer de mama hasta los 70 años en portadoras de mutaciones en BCRA1 ó 2 se ha establecido en un 50-85%, así como en un 15-65% para cáncer de ovario epitelial. La mastectomía bilateral profiláctica es una opción preventiva para estas pacientes que reduce el riesgo de cáncer de mama en aproximadamente un 90%, no eliminándolo por completo, siendo diversos estudios los que han confirmado esta hipótesis:

- Meijers-Heijboer y cols.^[47] en un estudio prospectivo de 139 mujeres portadoras de mutaciones demostraron de forma significativa que la mastectomía profiláctica bilateral reducía la incidencia de cáncer de mama en dichas mujeres.

- Hartmann y cols.^[48] demostrando una reducción del riesgo en las portadoras de la mutación del 89,5- 100%.
- Rebbeck y cols.^[49] Publicaron posteriormente otro estudio sobre la incidencia de cáncer de mama tras mastectomía profiláctica bilateral en portadoras de mutaciones BCRA 1 y 2 en la cohorte más amplia hasta el momento, 483 pacientes.

En este estudio los autores concluyeron que la reducción del riesgo de cáncer de mama tras la mastectomía profiláctica bilateral en pacientes portadoras de mutación fue del 90%. Esta reducción llegó al 95% en aquellas pacientes a las que se había realizado previamente o en ese periodo, una ooforectomía bilateral profiláctica o por otro motivo.

- En 2004 se publicó la revisión sistemática de la base de datos COCHRANE^[50] sobre los beneficios y perjuicios de la mastectomía profiláctica para la prevención del cáncer de mama. Se analizaron 23 estudios en los que se describía la mastectomía como tratamiento preventivo en pacientes con perfil de riesgo significativo.
- En una nueva revisión sistemática muy reciente (Bermejo-Pérez et al. 2007^[51]) concluyen que la cirugía profiláctica reduce el cáncer de mama y ovario en las portadoras de mutaciones BCRA, si se compara con el seguimiento.

Por lo tanto y siguiendo las recomendaciones de la Society of Surgical Oncology, de la American Cancer Society y de la NCCN, podemos concluir que las indicaciones actuales para la realización de mastectomía profiláctica son:

- a) Pacientes portadoras de una mutación conocida de los genes BCRA 1 o BCRA2.
- b) Antecedentes familiares significativos de cáncer de mama hereditario con mutación no demostrable.
- c) Factores de riesgo histológicos.

A continuación se resume la actitud que debemos llevar a cabo con estas pacientes: ^[40]

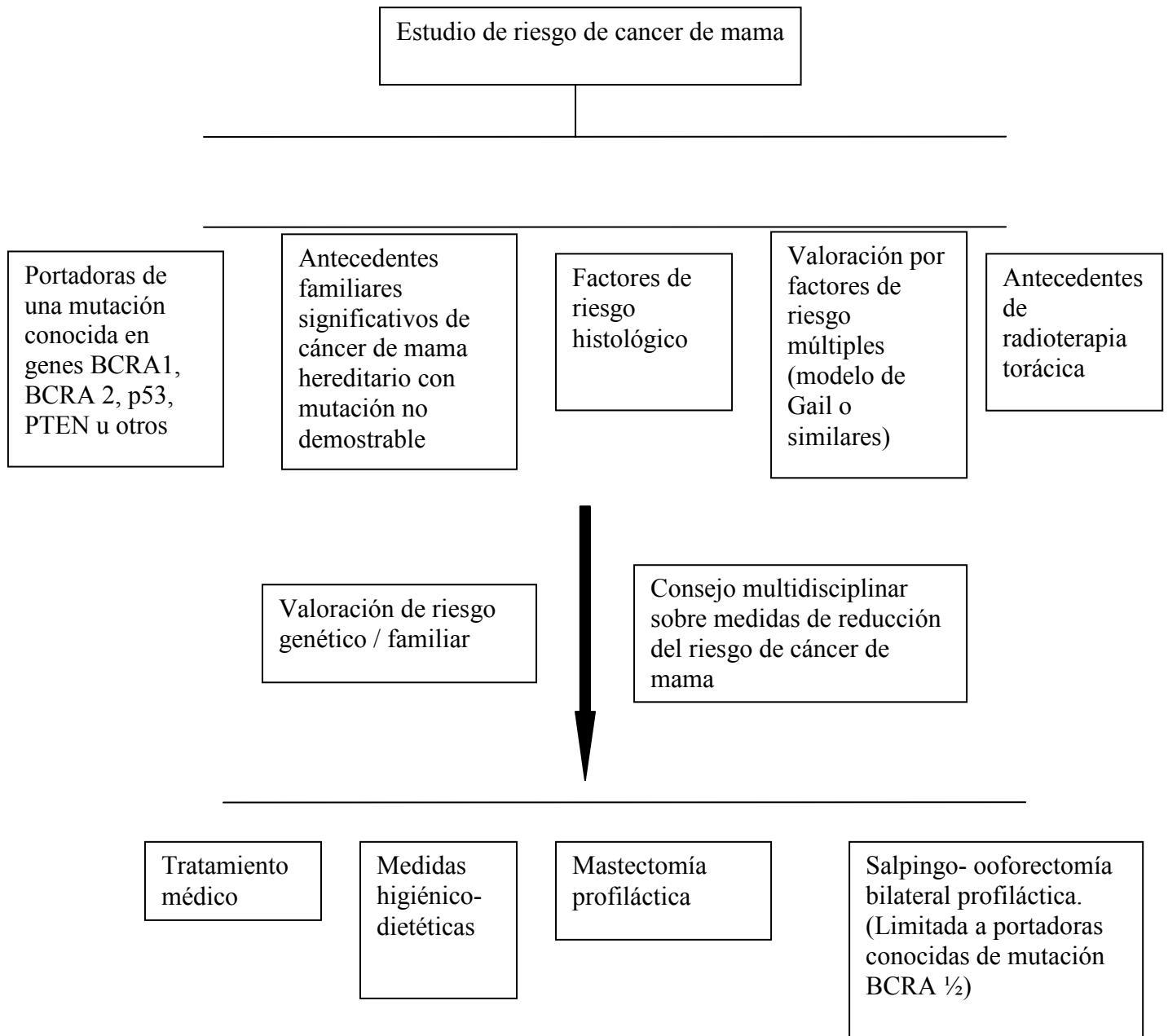


Figura 4. Algoritmo diagnóstico- terapéutico en pacientes de alto riesgo.

B-Prevención secundaria:

El diagnóstico en fases iniciales de la enfermedad conseguirá mejorar la morbimortalidad a corto y largo plazo, y la posibilidad de realizar tratamientos menos agresivos.

La clave del diagnóstico precoz del cáncer de mama está basada en la autoexploración, en la exploración clínica y en las campañas de cribado (screening).

El diseño de un programa de cribado poblacional tiene que cumplir una serie de requisitos:

- Prevalencia suficientemente elevada de la enfermedad.
- Método de cribado adecuado. Método diagnóstico (sensible, específico, no invasivo, válido, reproducible y con un coste razonable).
- Patología con morbimortalidad elevada.
- Posibilidad de actuación terapéutica.

Así pues los criterios establecidos por Wilson y Junger ^[52] para el diseño de un programa de cribado son los siguientes:

- Enfermedad que represente un problema importante de salud.
- Enfermedad en período preclínico.
- Método diagnóstico efectivo, no invasivo, de coste razonable y con buena sensibilidad y especificidad.
- Tratamiento en fases precoces que mejore la supervivencia.

La detección precoz del cáncer de mama ha sido una de las prioridades de las diferentes organizaciones asistenciales de Europa en general y de España en particular, prueba de ello

ha sido el volumen de recursos destinados, a lo largo del tiempo, para abordar el control de esta enfermedad.

En la actualidad, en la totalidad de las Comunidades Autónomas se cuenta con un Programa de Diagnóstico Precoz de Cáncer de Mama, completamente desarrollado, consolidado y que se encuentra entre los más avanzados de la Unión Europea ^[53].

En la Comunidad de Madrid el Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama se inició en el año 1999.

El conocimiento científico actual asegura que los programas de cribado organizados del cáncer de mama mediante mamografía son los únicos que garantizan una disminución significativa de la mortalidad.

La mayoría de los análisis y estudios realizados en este campo concluyen que la realización de mamografías periódicas en mujeres de 50 a 69 años conduce a una disminución del riesgo de morir por cáncer de mama (se produce un aumento de la supervivencia del 30% en las mujeres de más de 50 años). Por ello, las recomendaciones europeas y nacionales apuntan en este sentido ^[54,55], llevando a cabo entre los 50 y los 69 años, dos proyecciones mamográficas complementarias cada 2 años (el intervalo ideal es desconocido, siendo cada 1 ó 2 años).

Sin embargo, existe controversia en relación a la realización de cribados organizados en mujeres más jóvenes, debido a la pérdida de sensibilidad de la prueba, lo que provoca un aumento de falsos positivos, y consecuentemente el sobret ratamiento de lesiones imprecisas. Por ello a estas edades se aconseja el análisis personal y continuado del riesgo de cada mujer y proceder en consecuencia. Así la Sociedad Americana de Oncología

contempla iniciar el seguimiento más precozmente en las mujeres consideradas de alto riesgo, Gail et al. han elaborado un índice, basado en los factores pronósticos más importantes, que permite establecer el riesgo de cada mujer individualmente considerada, en función de su historia ginecológica, la presencia de patología benigna y sus antecedentes personales ^[56].

Tabla 3. Recomendaciones para screening de cáncer de mama de la Sociedad Americana de Oncología.

ACTUACIÓN	EDAD	FRECUENCIA
<u><i>Riesgo estándar</i></u>		
-Autoexamen	> 20 años	Mensual
-Exploración física	20-39 años	Cada 3 años
	>40 años	Anual
-Mamografía	>40 años	Anual
<u><i>Alto riesgo</i></u>		
-Autoexamen	>20 años	Mensual
-Exploración física	25-35 años	1-2 veces / año
-Mamografía	25-35 años	Anual

C-Prevención terciaria

La prevención terciaria tiene como finalidad paliar las secuelas de la enfermedad. En este sentido, las actuaciones más importantes están dirigidas a evitar y tratar el linfedema, la reconstrucción mamaria y el apoyo psicológico.

1.1.8. DIAGNÓSTICO

La generalización de los programas de cribado de la población femenina en las edades consideradas de riesgo ha resaltado el papel de las pruebas de imagen como métodos diagnóstico precoz de la patología mamaria tanto benigna como maligna.

Sin embargo no se debe olvidar la importancia de llevar a cabo en las visitas rutinarias ginecológicas una buena anamnesis clínica así como una exploración mamaria a la hora de orientar el diagnóstico y solicitar las pruebas complementarias oportunas que nos permitan llevar a cabo el tratamiento correcto de la patología. Se debe disponer en la consulta de una historia clínica normalizada en la cual recoger datos mediante un interrogatorio dirigido en el cual se incluya el motivo de consulta, los antecedentes personales y familiares así como los antecedentes obstétrico-ginecológicos.

Una cuidadosa y metódica anamnesis y exploración clínica suele suponer el primer contacto con la patología de la paciente, permitiendo seleccionar las técnicas de diagnóstico por imagen e histológicas más adecuadas para llevar a cabo un diagnóstico de certeza. Si el examen no revela datos significativos se debe establecer la conveniencia de las pruebas de cribado y planear el programa de seguimiento según las características de la mujer.

1.1.8.1 -Técnicas de diagnóstico por imagen

El reto de las técnicas de imagen es el diagnóstico precoz del cáncer de mama, así los esfuerzos de los últimos años se han focalizado en conseguir mejores imágenes, que permitan mayor sensibilidad para diferenciar los tejidos patológicos en la mama de los normales adyacentes.

El diagnóstico de las lesiones mamarias por métodos distintos a la palpación o la cirugía directa se apoya fundamentalmente en cuatro pilares que por orden de importancia son:

-Mamografía.

-Ecografía.

-RNM.

-Procesos de intervencionismo guiado por imagen (punción PAAF o BAG).

Con menor accesibilidad, la tomografía por emisión de positrones (PET) y la gammagrafía se establecen como ayuda en la estadificación y el seguimiento de los tumores. Y las técnicas intervencionistas: quistografía, galactografía y el marcaje con arpón se utilizan como ayuda de las anteriores^[3].

Las técnicas de diagnóstico por imagen tienen un papel fundamental tanto en el proceso diagnóstico como en la estadificación del cáncer de mama.

La valoración radiológica será preceptiva en los casos de sospecha de cáncer de mama y están encaminados a describir morfológicamente la lesión, determinar el tamaño tumoral y la localización, la multicentricidad y la multifocalidad, así como evaluar el grado de sospecha de malignidad.

Los estudios de imagen deberán preceder siempre a cualquier procedimiento intervencionista, ya que la realización de biopsias percutáneas puede artefactar la semiología radiológica.

· Mamografía:

La mamografía tiene, por un lado, utilidad como método diagnóstico complementario cuando existen síntomas y signos clínicos de patología mamaria, y, por otro, como técnica de cribado en pacientes asintomáticas con riesgo de cáncer de mama ^[57].

Desde 1960, con el estudio HIP (Health Insurance Plan of New York Trial) y posteriormente con otros estudios, como el Two County Swedish Trail, sabemos que el cribado con mamografía reduce en un 30% la mortalidad por cáncer de mama.

Las proyecciones mamográficas más habituales son la oblicua-mediolateral (OML) y la cráneo-caudal (CC).

Puede ser convencional o digital según el método de procesar las imágenes.

En cuanto a la **mamografía digital** ^[23,58] se plantea como alternativa a la **mamografía convencional** en el detección precoz y diagnóstico de cáncer de mama; las ventajas con respecto a la convencional son evidentes debido a la mayor rapidez de realización, mejor almacenamiento (PACS), la posibilidad de manipulación de la imagen y su potencial capacidad de teleradiología y aplicación de sistemas de ayuda a la detección por ordenador (CAD) ^[59].

No obstante el gran interrogante hoy en día planteado en relación a si la mamografía digital es superior a la convencional en la detección precoz del cáncer de mama permanece sin contestación, si bien parece observarse una mejor capacidad de detección de la mamografía digital, factor clave para la incorporación de esta tecnología a los programas

de cribado debido a los elevados costes que representa (un equipo digital es 2-6 veces más caro que uno convencional , por lo que las agencias de evaluación de tecnología no la recomiendan).

El Digital Mamographic Imaging Screening Trial, con 49528 pacientes, confirmó los datos de la superioridad de la mamografía digital, demostrando ventajas a la hora de detectar cáncer de mama en mujeres de menos de 50 años, pre o perimenopáusicas y en mujeres con mamas heterogéneas y densas.

Ventajas de la digitalización:

- Menor dosis de irradiación.
- Potencial mayor de detección del cáncer de mama debido a la mejor resolución del contraste.
- Mejor calidad de imagen en mama densa, menor porcentaje de técnicas incorrectas, imagen en tiempo real. Menor necesidad de realizar proyecciones específicas.
- Almacenamiento de los estudios más adecuado (PACS).
- Posibilidad de Teleradiología.
- Reducción de costes (películas, liquido de revelado...).
- Aplicación de sistemas CAD (análisis asistido por computadora).

Inconvenientes de la digitalización:

- Los costes iniciales.
- Aumento del tiempo de lectura.
- Es necesario demostrar que sea coste-efectivo.

Con el tiempo se espera que la mamografía digital supere todos estos inconvenientes y reemplace a la mamografía convencional.

El estudio mamográfico tiene limitaciones, y se producen falsos negativos incluso en el caso de lesiones palpables. La mayor limitación de la mamografía se produce en el caso de mamas densas, en estos caso se debe valorar la realización de técnicas complementarias, como la ecografía, especialmente en pacientes de alto riesgo. La mamografía es especialmente útil en mujeres mayores de 40 años, y sobre todo, en postmenopáusicas, en las que la cantidad de agua que contiene la mama es menor, dando mamas menos densas y en las que la grasa permite un mejor contraste de densidades. Es poco útil en la mama densa de la mujer joven.

La mamografía tiene una sensibilidad próxima al 90% (Sin embargo, es cierto que la sensibilidad de la mamografía convencional es del 45% al 85% según diferentes series, disminuyendo ésta según la edad es menor y la densidad de la mama es mayor).

Su especificidad se ha cifrado en un 10-40 %. El 40-50% de los cánceres de mama se diagnostica por mamografía antes de que sean palpables ^[60].

En 1993, el American College of Radiology creó el BI-RADS, un método para clasificar los hallazgos mamográficos ^[61]. El BI-RADS se asocia, además, con el valor predictivo positivo (VPP) para el cáncer de cada categoría y orienta la actitud diagnóstica en cada categoría:

-Birads 0: Necesita evaluación adicional por imagen

-Birads 1: Negativo.

-Birads 2: Hallazgo benigno

-Birads 3. Hallazgo probablemente benigno. Seguimiento en un intervalo corto.

-Birads 4: Hallazgo con bajo-medio grado de sospecha. Considerar biopsia.

-4 A: Baja sospecha de malignidad.

-4 B: Sospecha de malignidad intermedia.

-4 C: Muy sugestivo de malignidad.

-Birads 5: Hallazgo con alto grado de sospecha (95% de probabilidad de ser maligna).

-Birads 6: Malignidad probada mediante biopsia.

El riesgo de patología maligna según el BI-RADS, es la siguiente:

-Birads 3: 2-5 %.

-Birads 4: 25-30%.

-Birads 5: más del 95%.

Ocasionalmente, el estudio mamográfico estándar requiere proyecciones complementarias con compresión y/ o magnificación localizadas, como en los casos de imágenes mamográficas de existencia dudosa, para confirmar o descartar su verdadera presencia o ante imágenes mamográficas reales para una mejor evaluación.

La presencia de cáncer de mama puede hacerse aparente por la detección de microcalcificaciones (pleomórficas, finas y numerosas), nódulo o masa, distorsión de tejido o retracciones no esperadas de áreas de la glándula, densidad focal asimétrica o engrosamiento del cono ductal, entre otros ^[3].

La utilidad fundamental de la mamografía se centra en la posibilidad de detección precoz de lesiones malignas que, debido a su pequeño tamaño y la menor probabilidad de afectación ganglionar, tienen un mejor pronóstico. Es pues la herramienta fundamental en los actuales programas de detección precoz, aunque con diferencias en las proyecciones utilizadas, el periodo de tiempo en el que se realiza (anual o cada dos años) y la edad de las

mujeres que se incluyen. El rango de edad y la periodicidad recomendados por la Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen de la Mama (SEDIM) son las de realizarlas en mujeres a partir de los 40 años (inclusive) y hasta los 75, de forma anual, adelantando la edad de inicio a 35 años para las mujeres con antecedentes familiares directos de cáncer de mama.

· Ecografía:

Utiliza las diferencias entre los distintos tejidos a la hora de reflejar los ultrasonidos. La ecografía mamaria con un transductor de alta frecuencia es un método de examen inocuo, cuyo valor reside en la capacidad de diferenciar las lesiones quísticas de las sólidas.

Su sensibilidad alcanza el 73% y su especificidad el 95%. Sus principales desventajas son que no detecta las microcalcificaciones y presenta una gran dificultad en las lesiones menores de 1 cm.

La ecografía es la técnica con mejor relación coste efectividad, seguridad y accesibilidad en la actualidad en el diagnóstico por imagen.

Es la técnica de elección en las biopsias guiadas por imagen y en la localización prequirúrgica de tumores.

Se considera una técnica complementaria a la mamografía en el cribado, excepto en mujeres muy jóvenes, donde se considera diagnóstica en tumores palpables.

También cumple un importante papel en las mujeres embarazadas, debido a la alta densidad de sus mamas.

Igualmente puede resultar útil para detectar adenopatías, previo a la cirugía, y servir como guía para su punción, tanto a nivel axilar como en el área de la mamaria interna, infraclavicular y supraclavicular.

En cuanto a los avances experimentados por la ecografía en los últimos años podemos hablar de:

-Doppler color y power Doppler: las características del Doppler color en los tumores sospechosos son hipervascularización (92%), vasos irregulares (54%) y más de un polo vascular. En cuanto al power Doppler es útil en pequeños tumores menores de 5 mm.

La imagen Doppler puede ser útil en diferenciar cambios postoperatorios de recurrencias tumorales.

-Técnicas de ablación por ultrasonidos: crioablación y corriente de radiofrecuencia.

-Ecografía tridimensional: No hay evidencias de que mejore la capacidad diagnóstica si bien ofrece imágenes de gran calidad.

• Resonancia nuclear magnética:

Desde los estudios de Kaiser y Zeitler ^[62] en 1989, la RNM ha venido incrementando su papel en la detección y estadificación del cáncer de mama. Es una técnica de elevada sensibilidad, cercana al 100%, para el diagnóstico de carcinoma de mama infiltrante (no así en procesos neoplásicos intraductales), aunque su especificidad es más limitada, variando entre los diferentes autores entre 37-97% ^[2].

Precisa del uso de un contraste paramagnético intravenoso (gadolinio) para el estudio de la patología mamaria, debido a la captación intensa y precoz que presenta el cáncer de mama infiltrante en relación con el parénquima mamario normal.

La RNM no tiene cabida diagnóstica desde el punto de vista coste/ beneficio en el cribado poblacional, su empleo debe plantearse cuando los métodos diagnósticos habituales no resulten concluyentes^[63].

Se considera indicada en las siguientes situaciones:^[60]

- Evaluación de extensión local: Evaluación preoperatoria de la multifocalidad y multicentricidad, además es más concordante que otras técnicas al determinar el tamaño tumoral real. Hay que señalar que hoy en día, y así se planteó en el congreso ASCO 2009, el papel de la resonancia mamaria en la evaluación preoperatoria del cáncer de mama resulta controvertido, pues se ha visto que aumentaría el número de cirugías radicales (mastectomías) hasta en un 8% sin mejorar a largo plazo el control local de la enfermedad (frente a realizar cirugía conservadora y administración posterior complementaria de radioterapia).
- Tratamiento neoadyuvante: Valoración de la lesión tumoral tras el tratamiento neoadyuvante con el objetivo de seleccionar a los pacientes para la realización de un eventual tratamiento conservador.
- Detección del carcinoma oculto de mama: Las paciente que presentan metástasis axilares sospechosas de tumor primario de mama, pero con exploración física y mamográfica negativas deben someterse a una RNM, ya que es capaz de detectar el 90-100% de los tumores primarios si están presentes en la mama .Suelen ser tumores pequeños y las pacientes pueden beneficiarse

de una cirugía conservadora. Si el tumor primario no se identifica hay dos orientaciones terapéuticas posibles, bien la mastectomía o bien radioterapia de toda la mama y seguimiento estricto con RNM.

- Prótesis mamarias: Es la técnica de elección para el control de las prótesis mamarias.

Los criterios utilizados para interpretar las imágenes de la RNM, se basan fundamentalmente en:

- Valoración morfológica de la lesión.
- Cinética del refuerzo de la lesión que sigue a la administración de gadolinio.

En relación a la morfología de la lesión, se consideran malignas las lesiones sólidas, de bordes irregulares o espiculados, con refuerzos internos y periféricos, frente a las lesiones bien circunscritas, de bordes nítidos o lobulados, que no se refuerzan con el contraste y presentan septos internos.

Con respecto a la cinética del refuerzo con el gadolinio, se consideran como de alta sospecha de malignidad las lesiones que muestran un evidente refuerzo tras el mismo, sobre todo si es precoz e intenso. Igualmente la ausencia de realce en una lesión visible tras la inyección de contraste, es considerado como el signo más fiable de probable benignidad.

Se han descrito al menos tres tipos de curvas tiempo-intensidad para la captación del contraste, relacionadas con lo que sucede en el periodo de los dos minutos siguientes a su inyección:

-Tipo I o mantenida, en la que persiste posteriormente el incremento en el refuerzo obtenido, se consideran benignas las lesiones con este tipo de cinética.

-Tipo II o Plateau, donde se alcanza el máximo de intensidad a los dos minutos y después se mantiene constante, es una curva de tipo indeterminado.

-Tipo III o de lavado, en la que, obtenida la máxima intensidad en la señal a los dos minutos, decrece después, se consideran malignas las lesiones con este tipo de cinética.

• Tomografía por emisión de positrones (PET):

Utiliza la fluorodesoxiglucosa para hacer una cartografía de la distribución de las zonas de acumulación en el organismo.

La detección de recidivas sería en la actualidad la indicación mejor documentada, con un papel importante en el seguimiento terapéutico. Son necesarios estudios de coste-efectividad para evaluar su valor definitivo ^[64].

1.1.8.2-Biopsia mamaria de lesiones palpables y no palpables

Ver en apartado correspondiente más adelante.

1.1.9 ESTADIFICACIÓN

La clasificación más usada es la TNM de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC)^[5]. Tiene por finalidad clasificar cada caso en el momento del diagnóstico inicial, antes del tratamiento quirúrgico (clasificación clínica), y posteriormente tras el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica se realiza una reclasificación que se conoce como pTNM, que se aplica incluso a lesiones no palpables.

T: TUMOR PRIMARIO

- Tx: el tumor primario no puede ser valorado.
- T0: no se evidencia tumor a la exploración física.
- Tis: carcinoma in situ.
- T1: tumor de tamaño menor o igual a 2cm:
 - T1mic: microinvasión de 0.1 cm o menos.
 - T1a: 0.1 - 0.5 cm.
 - T1b: 0.5 - 1 cm.
 - T1c : 1 - 2 cm.
- T2: tumor de más de 2 hasta 5 cm.
- T3: tumor de más de 5 cm.
- T4: cualquier tamaño con afectación de pared costal o piel (excluye la afectación de los músculos pectorales).
 - T4a: afectación de la pared costal.

- T4b: edema o ulceración de la piel o nódulos cutáneos.
- T4c: a + b
- T4d: carcinoma inflamatorio.

N: GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES

El drenaje linfático de la mama confluye hacia la axila, cuyos ganglios se disponen en 3 niveles -de Berg- según su posición y el orden por el que son invadidos: nivel I (borde lateral del pectoral menor), nivel II (entre borde lateral y medial del pectoral menor, incluye región interpectoral, ganglio de Rotter), y nivel III (vértice axilar y subclaviculares). Una vez sobrepasada la axila las células neoplásicas alcanzan la cadena de la mamaria interna originando adenopatías intratorácicas paraesternales y de la fosa supraclavicular. El pronóstico de esta última localización es mejor al de la enfermedad metastásica y se considera por tanto N3; la presencia de otro ganglio en cualquier otra localización no descrita, se considera M1 (cervicales, cadena mamaria interna contralateral, etc).

- Nx: la afectación ganglionar no es valorable.
- N0: No se palpan adenopatías.
- N1: adenopatías axilares móviles homolaterales.
- N2:
 - N2a: adenopatías axilares ipsilaterales fijas entre sí o a otras estructuras.
 - N2b: adenopatías clínicamente aparentes en ganglios de la mamaria interna ipsilateral en ausencia de adenopatías palpables axilares.

- N3:
 - N3a: adenopatías infraclaviculares ipsilaterales y axilares
 - N3b: adenopatías de la mamaria interna y axilares.
 - N3c: adenopatías superclaviculares ipsilaterales.

M: METÁSTASIS A DISTANCIA

- Mx: no puede valorarse la presencia de metástasis.
- M0: ausencia de metástasis
- M1: metástasis a distancia. Las localizaciones más comunes por orden de frecuencia son: ósea, pleuropulmonar y hepática.

Cuando hay confirmación histológica pondríamos p delante

pT: TUMOR PRIMARIO

Corresponden a las T del tumor clínico

pN: GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES:

El número mínimo de ganglios que deben obtenerse en la linfadenectomía, para que la muestra sea significativa, está establecido entre 6 y 10. Mayor controversia existe sobre si se debe abarcar hasta el nivel III o si es suficiente con los niveles I y II; teniendo en cuenta que si las dos primeras estaciones son negativas, la posibilidad de que halla alguna

adenopatía de nivel III es escasa (2%). La tendencia actual es minimizar la cirugía axilar para obtener menor morbilidad, sobre todo con la ayuda del estudio del ganglio centinela.

- pNx: no puede valorarse. No se ha hecho linfadenectomía o se había hecho con anterioridad.
- pN0: no hay afectación ganglionar regional. Si hay grupos aislados de células atípicas en zonas menores a 0.2 mm, se clasifican como pN0 aunque serán analizados separadamente.
- pN1:
 - pN1mic: micrometástasis (0.2 – 2 mm).
 - pN1a: metástasis en 1-3 ganglios axilares, como mínimo de 2 mm.
 - pN1b: metástasis en mamaria interna detectados por microscopio tras disección del ganglio centinela pero clínicamente inaparentes.
 - pN1c: pN1a + pN1b
- pN2:
 - pN2a: metástasis de más de 2 mm en 4-9 ganglios axilares.
 - pN2b: metástasis en ganglios de la mamaria interna clínicamente aparentes si afectación axilar.
- pN3:
 - pN3a: metástasis de más de 2 mm en 10 o más ganglios axilares o afectación de ganglios infraclaviculares.
 - pN3b: metástasis en cadena mamaria interna clínicamente aparente con metástasis axilar, o metástasis en más de 3 ganglios axilares con micrometástasis (clínicamente inaparentes) detectadas mediante disección del ganglio centinela.

- pN3c: metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

pM: METÁSTASIS A DISTANCIA

Se corresponden con las consideradas en la clasificación clínica.

Tabla 4. Agrupación por estadios del cáncer de mama ^[65].

ESTADIO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	Cualquier N	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

1.1.10 FACTORES PRONÓSTICOS

Son un conjunto de datos que informan sobre el posible futuro de un paciente referido a la supervivencia global, a la respuesta terapéutica, al intervalo libre de enfermedad o a una complicación; globalmente dan información sobre la evolución de la enfermedad ^[66].

CLÍNICOS

1. Edad: casi todos los estudios realizados sugieren que una edad menor de 35 años está asociada con una alta incidencia de características negativas, con mayor tasa de recurrencias y menor supervivencia; incluso tras el ajuste por tamaño tumoral, grado histológico, estado de receptores hormonales y afectación ganglionar.
2. Estado menopáusico: se correlaciona con la respuesta al tratamiento hormonal y con la edad, ya que aumenta el número de tumores con receptores hormonales positivos. Cuanto mayor sea el intervalo desde la menopausia, mayor será la posibilidad de obtención de respuestas.
3. Estado general: Los pacientes con buena capacidad funcional tienen mejor respuesta a la quimioterapia y mayor supervivencia. También predice en riesgo de complicaciones por el tratamiento.
4. Intervalo libre de enfermedad: es el tiempo transcurrido desde el tratamiento del tumor primario hasta la aparición de una recidiva o metástasis. A mayor intervalo

libre, mayor sensibilidad a la hormonoterapia y quimioterapia y por tanto mayor supervivencia.

5. Estadio TNM: es el factor pronóstico más importante. A mayor estadio, menor supervivencia. En cuanto a las metástasis, las viscerales responden mucho peor al tratamiento que las ganglionares, óseas o cutáneas. Las de peor pronóstico son las hepáticas y del SNC.

Lógicamente a medida que aumenta el número de órganos afectados peor es el pronóstico.

ANATOMOPATOLÓGICOS

1. Número de ganglios axilares: es el parámetro pronóstico principal, a más ganglios afectados menor supervivencia. Se suele incluir a las pacientes en cuatro grupos: ganglios negativos, de uno a tres ganglios afectos, de cuatro a nueve y diez o más ganglios. De ahí la importancia de la realización de una linfadenectomía axilar en el tratamiento quirúrgico de cáncer de mama. Se considera suficiente la extirpación de entre 6 y 10 ganglios para ser representativa.

Algunos estudios han puesto de manifiesto que la supervivencia en mujeres sin afectación metastásica ganglionar era de un 85% a los 5 años, mientras que si ya están afectos los ganglios axilares , la supervivencia desciende a un 53%.

2. Tamaño tumoral: máximo tamaño del componente invasivo (excluye el componente in situ). En tumores menores de 1 cm el pronóstico suele ser favorable.

3. Tipo histológico: El carcinoma ductal infiltrante tiene peor pronóstico que los tipos específicos o subtipos, los cuales suelen asociarse a un bajo grado histológico y a una baja tasa de afectación ganglionar.
4. Grado tumoral: ya mencionado en el apartado de anatomía patológica. Evolución más agresiva cuanto mayor sea el grado tumoral.
5. Otros factores histológicos: la presencia de invasión vascular o linfática, aunque su utilidad en la práctica está limitada por su falta de reproductibilidad, así como un componente intraductal extenso y la presencia de comedocarcinoma son factores de mal pronóstico.

ANALÍTICOS Y BIOMARCADORES

1. Receptores hormonales (estrógenicos y de progesterona): son los factores predictivos más poderosos de la respuesta al tratamiento endocrino. Su determinación se suele realizar por métodos inmunohistoquímicos. Las pacientes cuyos tumores expresan estos receptores muestran mejor respuesta y supervivencia global cuando reciben tratamiento hormonal.

Teniendo en cuenta la clasificación de Perou et al (2000) ^[67] de acuerdo al perfil molecular (microarrays) se enumeran 5 subtipos:

- Luminal A: RE (+), RP (+), Cerb2 (-) y marcadores de proliferación celular bajos.
- Luminal B: RE (+), RP (+/-), Cerb2 (-) con marcadores de proliferación celular altos.

-Luminal Cerb2: RE (+), RP (+/-), Cerb2 (+).

-Cerb2 +: RE (-), RP (-), Cerb2 (+).

-Normal like: perfil génico similar a tejido mamario normal.

-Basal like: RE (-), RP (-), Cerb2 (-).

2. Marcadores de proliferación celular: a mayor proliferación, mayor agresividad. Se incluyen la medición del contenido de ADN celular o elidía, el índice de cinética celular y los métodos inmunohistoquímicos; de estos últimos el más utilizado es el antígeno detectado por el anticuerpo monoclonal Ki-67 (antígeno nuclear expresado en las fases S, G2 y M del ciclo celular). También se ha usado el Mib 1 y el Ki-S1, que puede ser un predictor de respuesta a tetraciclinas.
3. Capacidad invasiva: presencia de determinadas proteínas que intervienen en el control de la membrana basal y movilidad celular, pudiendo indicar el potencial metastático del tumor: catepsina D y el factor activador del plasminógeno.
4. Angiogénesis: altas tasas de angiogénesis sugieren un peor pronóstico.
5. Oncogénesis: la activación de oncogenes y la inactivación de genes reguladores indican mayor agresividad y peor pronóstico:
 - Sobreexpresión del gen HER-2/neu (c-erb-B2), receptor transmembrana para el factor de crecimiento epidérmico. Existe la posibilidad de tratamiento mediante la

administración de anticuerpos específicos (trastuzumab). Es considerado un factor predictivo de tratamiento de mal pronóstico.

· FCE_R (EGFR): la sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico está asociado a mayor gravedad. Parece ser un factor predictivo de resistencia al tratamiento hormonal.

6. Proteínas reguladoras del ciclo celular y la apoptosis: alteraciones del gen supresor tumoral p53 o sobreexpresión del bcl-2, que conlleva una mayor resistencia a la apoptosis.
7. Métodos inmunohistoquímicos y moleculares para detectar células cancerosas ocultas (micrometástasis).

1.1.11 TRATAMIENTO

1.1.11.1 CIRUGÍA

El tratamiento local pretende erradicar el tumor primario y su posible extensión regional. Durante los dos primeros tercios del siglo XX el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama consistía casi exclusivamente en una mastectomía radical; poco a poco se ha ido imponiendo la idea de que la intervención de Halsted estaba destinada a tratar tumores mucho más grandes que los que se diagnostican en la actualidad, y por otro lado se ha extendido el concepto de que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica ya desde etapas muy precoces de su aparición, incluso antes de ser clínicamente aparente. Así se realizan cada vez operaciones más restrictivas y siempre acompañadas de tratamiento adyuvante (radioterapia y/quimioterapia) para erradicar la enfermedad a nivel loco-regional y prevenir la recurrencia local y las metástasis^[65]. En numerosos ensayos clínicos se ha puesto de manifiesto que la mastectomía radical no logra una mayor supervivencia que otras técnicas menos agresivas y que dicha supervivencia se incrementa únicamente con la combinación de tratamientos locales y sistémicos.

TÉCNICAS QUIRÚRGICAS^[12]:

1. Mastectomía radical (Halsted) o ampliada: con extirpación de ambos músculos pectorales y linfadenectomía axilar. La intervención deja una gran deformidad torácica. En la actualidad se emplea muy poco, quizá en aquellos casos en que estén infiltrados la aponeurosis y el músculo pectoral mayor.

2. Mastectomía radical modificada: mastectomía junto con linfadenectomía respetando el músculo pectoral mayor, con o sin extirpación de su aponeurosis. El abordaje de la axila se realiza después de liberar la glándula de la pared, tomando como referencia el borde del músculo del pectoral mayor (incisión de Steward). Se colocan 2 drenajes, uno en el lecho de la glándula y otro en la axila. La linfadenectomía incluye la extirpación completa de los ganglios linfáticos de los niveles I y II, y en ocasiones los del III, respetando las ramas nerviosas de los pectorales, serrato y dorsal ancho. Variantes:

- De Patey: Extirpación del pectoral menor.
- De Madden: igual que la anterior pero conservando el pectoral menor.

3. Mastectomía simple o total: extirpación de la glándula mamaria y la piel que la recubre y complejo areola-pezón mediante incisión transversa de Stewart, sin disección axilar. Se utiliza en el carcinoma ductal in situ extenso, con alto riesgo de recaída local, en pacientes muy ancianas con mal estado general, o como mastectomía profiláctica y en la enfermedad de Paget, con tumor de mama no infiltrante y no retroareolar asociado. También se puede utilizar como técnica de rescate en paciente con cirugía conservadora y linfadenectomía previas. La mastectomía subcutánea es una modificación en la que se extirpa la glándula mamaria respetando la piel, e incluso a veces, la areola, para realizar una reconstrucción inmediata.

4. Cirugía conservadora: Es el tratamiento de elección en los tumores en estadio I y II (o más de 5 cm pero con buena relación tumor/mama) sin infiltración de la piel ni pared costal cuya afectación ganglionar consista exclusivamente en adenopatías axilares

homolaterales móviles. Se incluyen fundamentalmente dos técnicas quirúrgicas conservadoras:

- Tumorectomía: extirpación del tumor con márgenes libres de más de 1 ó 2 mm.
- Cuadrantectomía: extirpación del tumor junto con el cuadrante correspondiente que incluye la piel que lo recubre y la aponeurosis subyacente.

Se completa la intervención con la disección axilar, para lo que habrá que realizar una incisión cutánea separada (fosa axilar o paralela al músculo pectoral mayor), excepto en los casos de tumores localizados en la cola de la mama.

El tratamiento quirúrgico conservador de la mama exige la administración de radioterapia posterior sobre la glándula y también sobre las cadenas ganglionares (según el resultado anatomopatológico de la linfadenectomía) ya que disminuye la probabilidad de recidiva local de la enfermedad.

El tratamiento conservador, comparado con la mastectomía, mejora la calidad de vida de la paciente sin aumentar los temores a una recurrencia de la enfermedad.

En un análisis comparativo de estudios aleatorizados llevados a cabo y que comparaban la mastectomía con la cirugía conservadora se llegó a la conclusión de que el tratamiento conservador es un método terapéutico apropiado para la mayoría de mujeres en estadio I y II, siendo preferible a la mastectomía, ya que consigue una supervivencia similar a ésta última y tiene mejor resultado estético ^[68].

A tener en cuenta que para que una paciente sea candidata al tratamiento conservador no debe tener ninguna contraindicación para radioterapia. Asimismo no está indicado un tratamiento conservador en las mamas con prótesis, radioterapia previa en la zona mamaria, enfermedades severas asociadas o conectivopatías (mal resultado estético al aplicar radioterapia), afectación por el tumor del margen quirúrgico, tumores

multicéntricos y cuando se aprecia relación desfavorable entre el tamaño del tumor y el de la mama con lesiones grandes con respecto al tamaño relativo de la mama.

5. Técnica del ganglio centinela

Es el primer ganglio que recibe la linfa del área donde asienta el tumor primario y por tanto será el primer afectado. Previamente a la cirugía se inyecta un marcador (tc99) en la zona intradérmica peritumoral o periareolar y se realiza una escintigrafía. Posteriormente se realiza un rastreo con sonda de radiación gamma portátil intraoperatoria para detectar un punto caliente que se extirpa para estudio anatomopatológico, intraoperatorio o diferido. En caso de ganglio centinela negativo (ganglio/s no invadido) puede obviarse la linfadenectomía axilar. Está indicada en casos de tumores sin afectación axilar clínicamente evidente ni cirugía axilar previa, siendo las indicaciones cada vez menos restrictivas.

6. Técnica de R.O.L.L. (radioguided occult lesion localization)

Esta técnica, cuya base es muy similar a la del ganglio centinela, se utiliza en las lesiones no palpables (subclínicas) de la mama, sustituyendo a la biopsia guiada con arpón. Consiste en la implantación de material radioactivo a través de una guía radiológica en el sitio de la lesión para posteriormente extirparla guiados por una gamma cámara manual. Esta técnica tiene la ventaja, con respecto a la biopsia guiada con arpón, de poder ampliar la extirpación de los bordes afectos en el mismo acto quirúrgico si se comprueba que la gamma cámara sigue emitiendo señal en algún borde del lecho quirúrgico después de la extirpación de la lesión; es necesaria, por tanto, la intervención del Servicio de Medicina Nuclear.

7. Tumorectomía guiada con arpón.

1.1.11.2 TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama ha sido y sigue siendo definido como una enfermedad sistémica, y esta debe ser la línea orientativa en su tratamiento, ya que debe realizarse un tratamiento sistémico. Éste está basado actualmente en tres líneas terapéuticas fundamentales: la quimioterapia, la radioterapia y la hormonoterapia.

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Es el que se administra previamente a la extirpación quirúrgica del tumor, con el propósito de reducir la extensión de la cirugía. Su empleo más habitual es en la enfermedad localmente avanzada (T4, que incluye el Carcinoma inflamatorio), sin embargo, su uso se ha extendido a los tumores de mama de tamaño mayor de 2-3 cms, con la finalidad de incrementar las posibilidades de realizar cirugía conservadora.

Se realiza con quimioterapia asociada o no a radioterapia.

Su uso se fundamenta en que:

- El cáncer de mama es una enfermedad sistémica desde el momento del diagnóstico
- Aumentaría las posibilidades de cirugía conservadora
- El propio tumor sería testigo de la quimiosensibilidad de la enfermedad
- La quimioterapia posibilita el tratamiento quirúrgico en tumores localmente avanzados

- Permite una mayor eficacia al actuar los fármacos sobre un tumor con lecho vascular intacto

Argumentos en contra:

- Retrasa el tratamiento loco-regional
- Encarece y alarga el proceso
- Compromete las posibilidades de paliación con quimioterapia cuando aparezca la recaída
- Impide una correcta estadificación quirúrgica del tumor.

Aunque parece que la quimioterapia neoadyuvante disminuye la incidencia de ganglios positivos en la axila, no aumenta la supervivencia global ni libre de enfermedad a los 5 años de seguimiento, excepto en el cáncer de mama localmente avanzado en el que sí es fundamental la neoadyuvancia para favorecer el pronóstico y la supervivencia^[23].

Actualmente se suelen usar combinaciones de taxanos y antraciclinas. En la mujer premenopáusica la combinación más frecuente es Docetaxel y 4-Epiadriamicina a dosis de 75 mg administrados cada 21 días. El manejo de las mujeres postmenopáusicas es semejante salvo en los casos en los que existe la posibilidad de comenzar con hormonoterapia por presencia de receptores hormonales positivos, usando las inhibidores de la aromatasa en lugar de la poliquimioterapia (a tener en cuenta según el perfil molecular del tumor)^[67].

Es excepcional que la enfermedad progrese durante el tratamiento neoadyuvante, aunque si lo hace es lógico el cambio de pauta realizando cirugía de rescate en aquellas pacientes a

las que sometimos a este tipo de tratamiento con la idea de cirugía conservadora. Si la lesión ha progresado se debería hacer cirugía complementada con fármacos distintos a los utilizados. Si la paciente es C-erb B2 (+) se tratarán con herceptin - plactaxel o bien con herceptin con plactaxel y con carboplatino, o con herceptin - vinorelbina. En los casos C-erb B2 (-) con plactaxel a dosis de 175 durante 6 ciclos.

En caso de tratamiento con hormonoterapia, los inhibidores de la aromatasa de tercera generación (anastrozol, letrozol y exemestano) son útiles en caso de progresión de la enfermedad con tamoxifeno, pudiendo utilizar un agonista puro recientemente comercializado sin efecto agonista, el Fulverstrant ^[65].

La radioterapia neoadyuvante no suele usarse sin asociarse a la quimioterapia; puede servir para facilitar la cirugía conservadora en tumores inicialmente operables pero de gran tamaño y en los tumores localmente avanzados.

TRATAMIENTO COADYUVANTE

Es aquel que se administra después del tratamiento quirúrgico con el fin de destruir o impedir el crecimiento de las micrometástasis, cuya existencia se supone, pero no se puede demostrar en el momento de la cirugía. Se basa en la quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia ^[65].

I. QUIMIOTERAPIA

Los trabajos fundamentales que marcaron el inicio de la quimioterapia complementaria fueron realizados en los años 70 por el Instituto de Tumores de Milán y por el National Surgery Adjuvant Breast Project en USA (Melfalán) y demostraron que las pacientes tratadas tenían menor índice de recaídas que las no tratadas.

La quimioterapia adyuvante aumenta la supervivencia tanto en pacientes premenopáusicas como postmenopáusicas con o sin ganglios afectados. En mujeres menores de 50 años reduce el riesgo de recaída un 35% y el de muerte un 27%, y en las de más de 50 años un 27 y 11% respectivamente.

Se usan combinaciones de varios fármacos ya que la poliquimioterapia es mejor que la monoterapia y es igual de efectiva la de corta duración (6 meses) que la de larga duración (12 meses). La combinación ciclofosfamida, metotrexate y fluoruracilo (CMF) han sido los fármacos más usados. Un metaanálisis de Oxford en 1998 detectó que el uso de antraciclinas aumentaba ligeramente la supervivencia, sobre todo en pacientes con ganglios positivos. La adición de taxanos a los regímenes que contienen antraciclinas está siendo objeto de numerosos trabajos puesto que aumentan el beneficio en caso de pacientes con factores pronósticos adversos.

En la actualidad la mayoría de las pacientes con estadios precoces reciben quimioterapia complementaria. Sin embargo existen unos subgrupos que no se beneficiarían de dicho tratamiento: aquellas en las que la mortalidad a los 10 años es inferior al 10% y la toxicidad supera los beneficios. Por tanto no estaría indicada en pacientes con axila negativa y tumores menores de 1 cm y grado histológico I. Las mujeres de más de 70 años es un grupo en discusión pues el beneficio logrado es pequeño comparado con la toxicidad.

Las pacientes con factores pronóstico muy adversos deben ser incluidas en ensayos más agresivos de tratamiento.

En **St. Gallen 2005**, la publicación realizada tras la 9ª conferencia supuso un cambio fundamental en el algoritmo para la selección del tratamiento adyuvante en el carcinoma de mama en estadio inicial, consensuándose 3 categorías de riesgo^[69] que posteriormente fueron modificadas en 2007^[70]:

1. Riesgo bajo: N negativo y todo lo siguiente:
 - Tamaño igual o menor a 2 cm
 - Grado I
 - Ausencia de invasión vascular peritumoral
 - RE y RP positivos
 - HER-2/neu negativo
 - edad mayor o igual a 35 años.

2. Riesgo medio: N negativo y al menos uno de las siguientes:
 - Tamaño mayor de 2 cm
 - Grado 2-3
 - Presencia de invasión vascular peritumoral
 - RE y RP negativos
 - Sobreexpresión de HER-2/ neu
 - Edad menor a 35 años.
 - 1-3 ganglios positivos y RE y/o RP positivos y HER-2/neu negativo.

3. Riesgo alto:

-1-3 ganglios positivos y RE y RP negativos o sobreexpresión de HER-2/neu.

- 4 o más ganglios positivos.

El estado de la respuesta endocrina, junto con la categoría de riesgo va a condicionar el tratamiento con quimioterapia o no.

Toxicidad de la quimioterapia: la toxicidad aguda es muy rara. Los efectos secundarios más comunes son alopecia, náuseas, vómitos, neutropenia, ganancia de peso y astenia.

Dentro de la toxicidad crónica podemos encontrar pérdida de la función ovárica, disminución de masa ósea, miocardiopatía por antraciclinas, riesgo de aparición de leucemias y síndromes mielodisplásicos secundarios.

II. HORMONOTRAPIA COMPLEMENTARIA

Muchos cánceres de mama requieren estrógenos para continuar su crecimiento y regresan si son privados de estas hormonas. Los efectos de la combinación de quimioterapia y hormonoterapia son superiores a los del uso de cada una de ellas por separado.

Tamoxifeno: es un compuesto no esteroideo que se une competitivamente a los receptores estrogénicos celulares e inhibe la transcripción de los genes dependientes de estrógenos produciendo la detención del ciclo celular; también es capaz de facilitar la apoptosis. Su uso durante más de 3 años beneficia a las pacientes con receptores hormonales positivos tanto premenopáusicas como postmenopáusicas, independientemente del estado axilar.

Este beneficio se sitúa en una reducción anual de la tasa de recaída del 50% y de la de mortalidad en un 16%. Se desconoce si la administración de tamoxifeno durante más de 5 años es beneficiosa.

Otros moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERMs): tanto los de primera generación (toremifeno, droloxifeno e idoxifeno) como de segunda y tercera (raloxifeno, arzoxifeno y EM-652) han mostrado mínima actividad en enfermedad resistente al tamoxifeno y no muestran eficacia superior al tamoxifeno en terapia hormonal de primera línea. Su tolerancia es similar al tamoxifeno con la única ventaja de disminuir los efectos agonistas en el endometrio.

Fulvestrant (SERDs: selective estrogen receptor downregulators): análogo alquilado del estradiol que actúa como antagonista competitivo de los receptores estrogénicos y regula a la baja su expresión. Además de no tener efectos agonistas en el endometrio reducen la enfermedad tromboembólica comparado con el tamoxifeno. Eficacia equivalente al tamoxifeno como tratamiento de primera línea y al anastrozol en caso de enfermedad resistente al tamoxifeno. Actualmente sólo está indicado en cáncer metastático.

Inhibidores selectivos de la aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestano) ^[71]: la aromatasa es la enzima responsable de la biosíntesis de estrógenos endógenos clásicos; estos fármacos son de una gran potencia y especificidad y en comparación con otros antiestrógenos como el tamoxifeno, que bloquea el receptor estrogénico pero no varían los niveles de estrógenos o incluso aumentan, no influyen en el efecto de estrógenos exógenos

o miméticos. Están demostrando mayor actividad que el tamoxifeno, lo que apoya la tesis de que metabolitos de estrógenos naturales pueden actuar independientemente del receptor que está inhibido por el tamoxifeno y no apoya la tesis de que los estrógenos exógenos (fitoestrógenos, contaminantes, etc.) son responsables del crecimiento del cáncer de mama. Hay diferencias entre los distintos inhibidores de la aromatasa: el exemestano es un esteroide que compete irreversiblemente en el sitio activo de la enzima con los andrógenos naturales, mientras que el anastrozol y el letrozol son triazoles que interactúan con la citocromo p450 de la aromatasa y su acción es reversible. Entre todos el letrozol es el más potente. Su uso óptimo requiere predecir el tumor que más probablemente responderá a un determinado inhibidor e identificar marcadores de resistencia adquirida.

El mejor marcador de respuesta al tratamiento es el estatus de los receptores estrogénicos tumorales (mediante el estudio histopatológico de la pieza). Los tumores con receptores tanto estrogénicos como de progesterona, lógicamente tienen mayor respuesta al tratamiento hormonal que aquellos que sólo son positivos para progesterona; sin embargo estos últimos se beneficiarían de la terapia con inhibidores de la aromatasa. Aunque algunos mecanismos de resistencia a estos fármacos se comparten con otros tratamientos endocrinos (deprivación hormonal ineficaz, compensación hormonal, crecimiento clonal de células insensibles o resistencia adquirida, hipersensibilidad estrogénica, dependencia de otros sistemas de señales, ausencia de un sistema estrogénico de señales funcional) parece que ciertas formas de resistencia son particulares para los inhibidores de la aromatasa (sobreexpresión de la aromatasa, mutación de dicha enzima, estimulación tumoral por estrógenos exógenos o $\Delta 5$ andrógenos derivados de la corteza suprarrenal); de hecho no muestran resistencia cruzada con el tamoxifeno.

Ablación ovárica: mejora la evolución de las pacientes menores de 40 años (reducción del riesgo de recaída un 25%). Este beneficio era mucho menor en las pacientes que habían recibido también quimioterapia y podría ser superado por los efectos asociados a la menopausia. Los estudios realizados con agonistas LHRH (castración química) ofrecen tasas de respuesta y duración de las remisiones similar a la ooforectomía^[72], y, sugieren, en pacientes menores de 40 años con receptores hormonales positivos un beneficio similar al conseguido con la quimioterapia en cuanto a la disminución de las recaídas.

En pacientes premenopáusicas con receptores hormonales positivos o desconocidos se iniciará tratamiento adyuvante con hormonoterapia, que, en caso de no existir amenorrea tras la quimioterapia, se realizará mediante ablación ovárica y tamoxifeno durante 3 y 5 años. Si la paciente presenta amenorrea postquimioterapia, se instaura tamoxifeno en caso de menores de 45 años e inhibidores de la aromatasa en caso de mayores de 45 años durante 5 años.

La adyuvancia en primera línea actualmente en pacientes postmenopáusicas debe realizarse con inhibidores de la aromatasa sobre todo para evitar algunos efectos secundarios con tamoxifeno y dado que han demostrado mayor eficacia que el tamoxifeno en adyuvancia de inicio en todos los ensayos clínicos puestos en marcha.

Las recomendaciones derivadas del Consenso de Expertos Internacionales de la X Conferencia sobre Cáncer de Mama de St. Gallen 2007, sobre la terapia de inicio en el cáncer de mama precoz, publicadas en *Annals of Oncology*, confirman el valor del cambio de tamoxifeno a un inhibidor de la aromatasa, para el tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama precoz y con receptores hormonales positivos^[69].

Tras 2 o 3 años con tamoxifeno estaría indicado el cambio a un inhibidor de aromatasa.

Tras 5 años de adyuvancia con tamoxifeno se debería continuar con letrozol durante otros 5 años^[65].

Toxicidad de la hormonoterapia: síntomas menopáusicos (sofocos y hemorragias vaginales), fenómenos tromboembólicos, cáncer de endometrio – por lo que se realiza vigilancia anual ginecológica -. Los inhibidores de la aromatasasa pueden causar osteopenia y dolores musculares.

III.RADIOTERAPIA

Disminuye la recaída loco-regional (incluso entre las que reciben quimioterapia) y aumenta la supervivencia global.

Las pacientes con 1-3 ganglios afectados, sin otros factores de mal pronóstico, tienen bajo riesgo de recurrencia y todavía existe controversia en el papel de la radioterapia sobre las áreas ganglionares.

Para todos aquellos casos con 4 o más ganglios positivos debe irradiarse la axila. También es obligado el uso de radioterapia tras cirugía conservadora e incluso cuando se realiza mastectomía y concurre alguna de las siguientes circunstancias: en el caso de tumoraciones de más de 4 cm, en la invasión de piel o fascia muscular, en pacientes diagnosticadas de carcinoma inflamatorio tras haber llevado a cabo la mastectomía o cuando hay afectación vascular o linfática.

Como ya se ha comentado antes, si no se añade radioterapia tras cirugía conservadora aumentan las recaídas loco-regionales.

Normalmente se inicia el tratamiento a las 4 semanas y no debe retrasarse más de 16 semanas tras la cirugía, salvo que el paciente vaya a recibir quimioterapia de intensificación y/o trasplante de médula ósea, en cuyo caso se esperará al final de la terapia, puesto que la tolerancia a la radiación empeora. Se irradia el lecho tumoral y áreas ganglionares loco-regionales (radioterapia externa), incluyendo cicatrices y drenajes hasta dosis de 50 Gy. Se sobreimpresiona (boost) con 10-15 Gy la zona de la cicatriz, al ser el lugar con mayor riesgo de recaída.

Actualmente no hay consenso sobre si es mejor tras la cirugía conservadora el administrar primero el tratamiento sistémico con quimioterapia o bien facilitar el control locoregional con radioterapia.

También existe la posibilidad de llevar a cabo una radioterapia irradiación parcial de la mama o “Mammosite”, que se está llevando a cabo en mujeres muy seleccionadas en varios ensayos clínicos [73, 74].

Toxicidad de la radioterapia: eritema piel, descamación, pigmentación, úlceras cutáneas, neumonitis rídica y raramente toxicidad cardiaca. Plexopatía braquial, linfedema braquial, tumores radioinducidos (0.2% de sarcomas en 10 años).

1.1.12 SEGUIMIENTO

La finalidad del seguimiento es el diagnóstico de la recidiva local y sistémica, así como de las segundas neoplasias o la detección de complicaciones y toxicidades derivadas de los diferentes tratamientos ^[75, 76]. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha demostrado que el diagnóstico precoz de la recidiva beneficie la supervivencia de estas pacientes.

Por ello, no están justificadas la práctica de pruebas complementarias como, por ejemplo, las radiografías de tórax, gammagrafías óseas e, incluso, los marcadores tumorales séricos (CA 15.3 y CEA). Estas pruebas sólo se realizarán cuando la paciente presenta algún síntoma que sugiera reaparición de la enfermedad.

El tratamiento de la recidiva local y de las segundas neoplasias, tanto mamaria como de otras localizaciones puede influir en la supervivencia.

Así pues, se aconseja ^[77] y así se contempla en el protocolo de cáncer de mama elaborado por el grupo de trabajo de Patología mamaria de la comisión de tumores del Hospital 12 de octubre:

- Historia clínica y exploración física cada 3-6 meses los tres primeros años, después cada 6-12 meses hasta el quinto año, y después anualmente.
- Anualmente mamografía bilateral después de cirugía conservadora y contralateral en el caso de cirugía radical.
- Examen ginecológico anual.

1.2 BIOPSIA MAMARIA DE LESIONES PALPABLES Y NO PALPABLES

El diagnóstico de las lesiones mamarias se realiza sobre la información obtenida de la historia clínica de las pacientes, una exploración clínica minuciosa y las pruebas de diagnóstico por imagen. Sin embargo, la certeza diagnóstica de benignidad o malignidad de una lesión mamaria sólo puede obtenerse mediante la realización de una biopsia que permita un adecuado estudio citológico/ histológico.

El principal objetivo de la biopsia como procedimiento diagnóstico es descartar o confirmar la existencia de un carcinoma mamario en las lesiones detectadas tanto clínicamente como mediante pruebas de imagen ^[2].

1.2.1· BIOPSIA DE LAS LESIONES MAMARIAS PALPABLES:

Las lesiones palpables detectadas por la paciente o por el médico en una exploración de rutina, se evalúan clínicamente, se caracterizan con estudios de imagen y en la mayoría de las ocasiones, precisan de un estudio cito y/o histológico.

La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) se ha convertido en un método diagnóstico alternativo a la biopsia escisional efectivo y fiable, ampliamente utilizado en

los países escandinavos y cuyo uso se ha generalizado al resto de Europa y Estados Unidos.

De todas las técnicas de diagnóstico percutáneo se trata de la más simple, inocua y económica, pero también la que más resultados falsos negativos y positivos ofrece.

Ante una lesión mamaria sospechosa, el uso de la punción aspiración con aguja fina permite tanto el diagnóstico de las lesiones benignas evitando cirugías innecesarias, como la confirmación de malignidad para plantear el tratamiento adecuado. La aguja que se emplea habitualmente se sitúa entre calibres de 20-25 G.

Para practicar la punción se inmoviliza la lesión con una mano y con la otra se maneja la jeringa.

Entre las limitaciones de la PAAF se encuentra la incapacidad para distinguir entre carcinomas in situ y lesiones invasivas, el no obtener suficiente material para estudiar factores pronósticos y predictivos de respuesta al tratamiento (receptores hormonales, C-erb-B2) y que se trata de una técnica operador dependiente, tanto del que realiza la punción como del citólogo que interpreta los resultados^[78]. La sensibilidad en diferentes series varía desde un 77 % hasta un 93%^[79]. En cuanto a la especificidad oscila entre un 72%^[80] y un 100%^[81]. En la literatura se citan cifras de falsos positivos en torno al 0,5% (0-4%) y 10% (1-20%) para los falsos negativos.

Cuando la citología es insuficiente para el diagnóstico (8-42%) habitualmente es debido a una técnica defectuosa; la movilidad del nódulo o su dureza desviando la aguja también pueden contribuir.

El informe citológico se ajustará a la terminología recomendada por el National Cancer Institute y proporcionará uno de los siguientes diagnósticos:

- C1 muestra inadecuada.
- C2 benigno.
- C3 Atipias probablemente benignas.
- C4 Sospecha de malignidad.
- C5 Malignidad.

La PAAF tiene una sensibilidad y especificidad que se aproximan a la de la biopsia escisional si se realiza correctamente y se interpreta con exactitud y, junto a los hallazgos clínicos y de imagen, puede permitir una diferenciación rápida entre lesiones benignas y malignas. Es imprescindible disponer de patólogos expertos en el diagnóstico citológico.

En cuanto a *la biopsia mediante la utilización de agujas de corte (BAG)* su utilización ha sustituido a la PAAF en una gran parte de las ocasiones debido a que la obtención de una importante muestra de tumor permite una mayor precisión diagnóstica que se evalúa, en algunos casos, en un 98% de especificidad y un 100% de sensibilidad. Sin embargo, al igual que sucedía en algunas circunstancias con la PAAF, en presencia de tumores clínica y/ o mamográficamente sospechosos, si el estudio histopatológico de la muestra obtenida con biopsia con aguja gruesa (BAG) no confirma el carcinoma, se hace necesaria la realización de una biopsia escisional que nos ofrezca una adecuada seguridad diagnóstica.

Las agujas utilizadas para la obtención de las muestras de tejido tumoral (cilindro tisular) son de mayor calibre que las utilizadas en la PAAF, generalmente dispositivos automáticos

con agujas de tipo TruCut del calibre 14 G. Con este tipo de aguja se extrae un pequeño cilindro de tejido de la lesión.

Para la consecución de las muestras se hace necesaria la infiltración anestésica local.

Por último mencionaremos la biopsia quirúrgica escisional, que a su vez puede hacerse intraoperatoria o diferida.

1.2.2· BIOPSIA DE LAS LESIONES MAMARIAS NO PALPABLES:

Tanto en las mamografías y ecografías realizadas de rutina, como en aquellas pertenecientes a los programas de diagnóstico precoz pueden ser detectadas lesiones mamarias sospechosas que no se identifican en los exámenes clínicos dado que no son palpables; ante dichos hallazgos debemos llevar a cabo una biopsia de las mismas para lo cual se requiere una localización previa de la lesión.

De acuerdo a la clasificación radiológica BIRADS, se debe llevar cabo biopsia en aquellas lesiones mamarias clasificadas como IV ó V dado su moderado o alto valor predictivo positivo para cáncer, sin embargo en aquellas lesiones clasificadas como BIRADS III el manejo es controvertido, ya que si bien la primera opción puede ser el seguimiento de corto intervalo, existe la alternativa de practicar una biopsia por punción en determinadas pacientes:

- Pacientes con antecedentes familiares importantes o mutaciones genéticas demostradas.
- Pacientes que presentan una lesión maligna sincrónica.
- Situaciones de cancerofobia o angustia de la paciente.
- Ante la dificultad de llevar a cabo el seguimiento radiológico.
- En pacientes candidatas a mamoplastias de reducción o aumento.
- En pacientes candidatas a transplantes de órganos.
- En pacientes que están planificando un embarazo o bien candidatas a tratamientos de esterilidad.
- Incluso en pacientes que, convenientemente informadas, prefieren optar por esta técnica en lugar del mero seguimiento radiológico, evitando la ansiedad de los controles mamográficos de seguimiento.

Por tanto, ante una lesión mamaria no palpable que precise una biopsia diagnóstica debe valorarse el método de guiado idóneo para acceder a la misma, empleándose 3 métodos actualmente: la esterotaxia (de elección en microcalcificaciones), la ecografía (de elección en los nódulos) y la resonancia magnética (en aquellas lesiones no visibles por otros métodos); a continuación debe elegirse el sistema de biopsia más adecuado.

Los procedimientos para la realización de la biopsia de las lesiones mamarias no palpables se pueden dividir en:

- **1.2.2.1 Estudio citológico mediante punción –aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ecografía:**

Es la técnica de diagnóstico percutáneo más simple, inocua y económica, si bien también es la que más resultados falsos positivos y negativos ofrece. La sensibilidad en diferentes series varía desde un 77 hasta un 93 %, su especificidad oscila entre un 72 % y un 100%.

Requiere gran experiencia del operador dado que la aguja debe ser guiada minuciosamente bajo control ecográfico. Las complicaciones son escasas y suele ser bien tolerado por la paciente.

- **1.2.2.2 Biopsia esterotáxica/ ecográfica mediante la utilización de agujas de corte (BAG):**

En los últimos años se han desarrollado técnicas de biopsia mediante la utilización de agujas de diferentes calibres guiadas con la imagen, con el fin de conseguir material suficiente de la lesión que permita llegar a un diagnóstico histológico evitando la cirugía. La sensibilidad y especificidad de la técnica varía según el calibre de aguja utilizado, situándose en torno al 94-100% para agujas de 11G ^[82].

En cuanto a los falsos negativos descritos en la literatura para este tipo de técnica, varía entre el 0% del estudio de Cangiarella et al ^[83] que no detectó ningún falso negativo en el seguimiento, hasta el 3,3% del estudio de Pfarl et al. ^[84]

Entre estas técnicas, se sitúa la biopsia asistida por vacío (de las cuales el más empleado es el mamotomo (Biopsys Medical, EEUU).

El mamotomo, creado por el Dr. Steve Parker ^[85, 86] y aprobado por la FDA en 1995, permite extirpar más tejido que una biopsia tradicional con la aguja gruesa de 14G. El mamotomo utiliza la succión para atraer la lesión sospechosa hacia una abertura situada en la punta de una aguja de gran calibre (11 G). Una vez atrapada la lesión en la citada abertura o cámara de extracción, una cuchilla giratoria que discurre en el interior de la aguja procede a cortar las muestras del tejido de la lesión. El sistema mamotomo permite extraer muestras de tejido mamario con una única punción, aspirando sucesivamente cilindros contiguos de tejido, siendo cada cilindro aspirado y transportado a la cámara de recogida de muestras del dispositivo. Otra de las características del sistema es que no precisa retirar la aguja para extraer el espécimen, con lo que se pueden obtener múltiples cilindros con una única incisión en la piel.

Este método, por lo general, extirpa de dos a cinco veces más tejido que la BAG tradicional con aguja de 14 G (obteniendo aproximadamente 50- 100 mg de tejido por cilindro, con lo cual aproximadamente 1-2 gr. por biopsia); además en la serie de Liberman ^[87] se demuestra que la discordancia entre la imagen mamográfica y el resultado histológico es significativamente menor con el mamotomo de 11 G que para las agujas Tru-cut 14 G en los casos de microcalcificaciones, no encontrando diferencias estos autores en el caso de los nódulos mamarios.

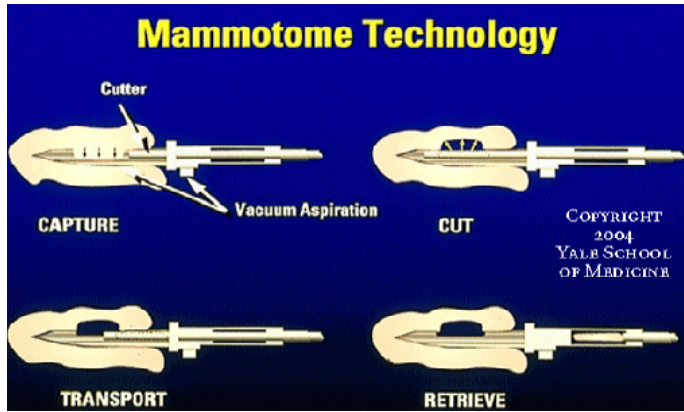
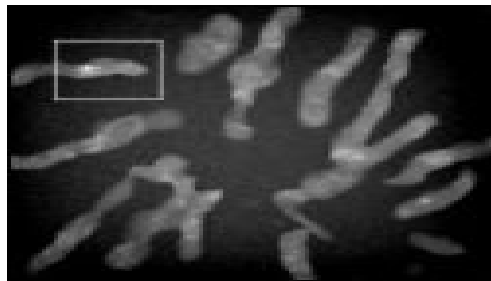
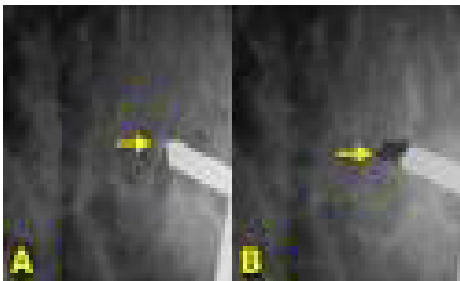
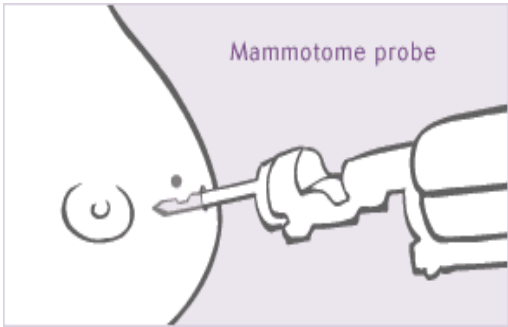


Figura 5. Mecanismo de acción de la biopsia asistida por vacío (mamotomo).

Este dispositivo puede orientarse mediante los métodos de guía esterotáxica y ecográfico (esterotaxia en las microcalcificaciones o punción con aguja gruesa guiada con ecografía en los nódulos no palpables así como en las distorsiones arquitecturales y las densidades asimétricas).

El procedimiento se lleva a cabo de manera ambulatoria bajo anestesia local, con una mínima o nula cicatriz, con una buena tolerancia por parte de la paciente; al finalizar es conveniente aplicar compresión local durante 5 a 10 minutos o, incluso una bolsa de hielo sobre la mama.

La punción mediante vacío (De los cuales el más utilizado es el denominado Mamotomo (Biopsy Medical, EEUU), supone una alternativa a la biopsia quirúrgica como herramienta diagnóstica inicial, minimizando de esta manera no sólo los costes y el tiempo sino también las posibles implicaciones psicológicas que tiene en la paciente la necesidad de realizar una biopsia en quirófano frente a hacerlo de manera ambulatoria así como también disminuir los riesgos asociados a la cirugía y los defectos estéticos derivados de la misma ^[88, 89].

El objetivo de dicha biopsia es, por un lado, diagnosticar sin necesidad de cirugía las lesiones benignas (o incluso extirparlas de manera completa) y, por otro lado, obtener un diagnóstico preoperatorio de las lesiones malignas que permita planificar la cirugía y el tratamiento complementario del cáncer de mama sin necesidad de procedimientos quirúrgicos diagnósticos, disminuyendo de esta manera el número de intervenciones a las que debe ser sometida la paciente.

Sin embargo el principal problema que hay que considerar es la infravaloración de las lesiones (la biopsia con mamotomo de lesiones no palpables supone una alternativa segura a la biopsia quirúrgica a pesar del porcentaje de infravaloración

del 10%-15% cuando se trata de hiperplasias atípicas y carcinomas intraductales).Es decir, podemos obtener un resultado histológico de menor gravedad (menor sospecha) que la real ^[90 - 96].

La BAV está contraindicada de forma absoluta en pacientes con discrasias sanguíneas graves y de modo relativo en pacientes tratadas con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. Constituiría también contraindicación la historia demostrada de hipersensibilidad a anestésicos locales.

El control por mesa estereotáxica digital exige permanecer más de 30 minutos en decúbito prono, lo que dificulta la prueba en pacientes muy obesas, ancianas, cardiopatas o con dificultad respiratoria grave.

La BAV-estereotaxia resulta más complicada pero realizable en mujeres con mamas pequeñas y también en lesiones de situación muy alejada del pezón.

En conjunto, todas estas contraindicaciones y dificultades suponen que la BAV-estereotaxia no puede finalmente ser realizada en el 2% de las pacientes en las que dicha técnica estaría indicada.

Las posibles complicaciones de la biopsia con mamotomo son poco frecuentes (aproximadamente menores al 1%) ^[85, 97] pero podemos citar entre ellas el dolor, equimosis, infecciones, las hemorragias (para lo cual se solicita previamente un estudio de coagulación), posibilidad de neumotórax en aquellas lesiones cercanas a la pared torácica, y por último que sólo se extirpa una pequeña cantidad de tejido anómalo, si se detecta anomalía se asume exactitud pero si el resultado histológico es benigno y hay duda sobre la precisión del diagnóstico (sobre todo microcalcificaciones) obligará a repetir la punción o llevar a cabo biopsia quirúrgica.

Importante destacar que ante la extirpación completa de la lesión se debe dejar un clip de marcaje radioopaco para localización posterior de la zona biopsiada por si se requiere una ampliación de la zona o para facilitar el seguimiento posterior.

En estos casos en los cuales se extirpa de manera completa la lesión, junto con un diagnóstico histopatológico de malignidad en la biopsia, debemos llevar a cabo siempre una biopsia quirúrgica de la zona, pues varios autores, entre los cuales destaca Liberman ^[87, 98], encuentran en sus series una frecuencia de tumor residual hasta de un 73% de los cánceres extirpados radiológicamente con mamotomo, añadiendo a esto la necesidad de conseguir márgenes libres de tumor.

Como hemos indicado previamente, este dispositivo puede orientarse mediante los métodos de guía esterotáxico y ecográfico.

-GUIA ESTEREOTÁXICA:

Se basa en las imágenes que proporcionan dos mamografías tomadas con dos angulaciones de la zona sospechosa. Un pequeño ordenador calcula las coordenadas de situación de la lesión sospechosa (preferentemente grupos de microcalcificaciones o masas que no son visibles en el estudio ecográfico) y posteriormente se trasladan al dispositivo donde esta alojada la aguja mediante la manipulación de unos mandos que controlan los movimientos del mismo en los tres ejes del espacio.

En los modernos equipos de estereotaxia digital, todas estas operaciones están automatizadas.

A diferencia de los métodos de localización mediante mamografía, la esterotaxia aporta una gran precisión, reduce la curva de aprendizaje del operador y pueden ser utilizadas con la totalidad de instrumentos de biopsia presentes en el mercado.

La seguridad de la biopsia con estereotaxia es muy alta, sobre todo cuando se efectúa con mamotomo, pudiendo ocurrir una infravaloración de las lesiones si se utiliza BAG en el caso de lesiones extensas o bien cuando el resultado histológico es una hiperplasia atípica o un carcinoma intraductal.

En la actualidad se dispone de dos tipos de estereotaxia:

-Mesas de estereotaxia: Consiste en una mesa horizontal con abertura para que la paciente en decúbito prono introduzca la mama a través de la misma, estando situado por debajo el sistema de estereotaxia y el mamógrafo.

Las ventajas de la situación de la paciente en decúbito prono se pueden resumir en: comodidad tanto para la paciente como para el radiólogo, inmovilización mamaria, disminución lipotimias y que la paciente no visualiza la prueba.

Las desventajas son: alto costo, espacio requerido para su instalación y la dificultad en una mama hipoplásica para llevar a cabo el procedimiento dado que apenas cuelgan a través de la abertura.



Figura 6. Mesa de esterotaxia.

-Sistema de estereotaxia adaptable al mamógrafo convencional

Estos equipos de estereotaxia se acoplan al mamógrafo en el momento en que se realiza el procedimiento intervencionista.

Estos sistemas se encuentran ampliamente difundidos ya que su costo es menor que el de las mesas específicas.

La paciente permanece sentada frente al mamógrafo.

Las ventajas son el menor costo y el menor espacio requerido.

Las desventajas son las lipotimias, el que la paciente visualiza la técnica, la menor inmovilización mamaria y el que resulta incomodo tanto para la paciente como para el radiólogo.



Figura 7. Sistema de esterotaxia adaptable al mamógrafo convencional.

-GUIA ECOGRÁFICA:

La ecografía, que es una técnica cada vez más empleada en la detección de lesiones mamarias también es de utilidad en la localización de las mismas, teniendo un control en tiempo real sobre la posición de la aguja o del instrumento de biopsia, obteniendo de esta manera una gran precisión, si bien depende en gran medida de la experiencia del operador.

En cuanto a las ventajas podemos destacar la posición de la paciente, en decúbito lateral o supino, evitando las lipotimias y el bajo coste de la técnica.

La biopsia asistida por vacío guiada mediante ecografía, ha sido también usada por algunos autores como alternativa a la cirugía para la extirpación completa de pequeños nódulos benignos, por deseo de la paciente.

Básicamente existen dos maneras de localizar las lesiones:

- Guías adaptadas al transductor.

- Técnica de manos libres: mientras una mano sujeta el transductor la otra sujeta el instrumento de biopsia.



Figura 8. Técnica de biopsia mediante ecografía, técnica de manos libres.

- **1.2.2.3 Biopsia escisional radiodirigida:**

También llamada biopsia radiodirigida o biopsia con arpón. Se considera la técnica gold standard para el diagnóstico histológico de las lesiones mamarias no palpables. Tradicionalmente las biopsias de las lesiones mamarias no palpables se realizaban mediante la colocación de un arpón, y de ese modo facilitar al cirujano la localización de la lesión en quirófano. Consiste en la extirpación a cielo abierto de un segmento mamario en cuyo centro se encuentra la lesión sospechosa que, previamente se ha marcado o localizado implantando el extremo de un alambre o

guía metálica en su núcleo utilizando un dispositivo mamográfico esterotáxico o bien ecográfico.

A través de la guía previamente implantada hasta la lesión mediante punción percutánea, se introduce el alambre, localizador o arpón. Tras la colocación de éste, se realizan controles mamográficos que confirmen su correcto posicionamiento.

Una vez finalizada la biopsia no debe olvidarse nunca la realización de una mamografía de la pieza operatoria, pues es el único procedimiento que nos garantiza en haber extirpado completamente la lesión sospechosa.

Confirmado por el informe radiológico la inclusión de la zona sospechosa se procederá a realizar hemostasia de la zona con colocación de un drenaje si precisa y posteriormente el cierre de la zona por planos.

Como complicaciones de esta técnica se describen la movilización de la guía metálica o incluso su extracción involuntaria durante las maniobras quirúrgicas y en segundo lugar la sección del alambre guía. Conjuntamente con esto hay que tener en cuenta que en la colocación de la guía metálica el lugar de la piel atravesado por la aguja de colocación no siempre coincide con la incisión cutánea ideal lo cual conlleva incisiones extensas y poco estéticas.

A todo esto hay que sumar las complicaciones propias de la cirugía como la cicatriz residual, el sangrado, infección, complicaciones anestésicas...

Destacar la seguridad de la técnica, con un porcentaje de fallos muy bajo, generalmente inferior al 5%. No obstante, el inconveniente mayor reside en el gran número de biopsias con resultado de benignidad, generalmente superior al 70%, en la mayor parte de las series publicadas. Es precisamente este alto número de biopsias quirúrgicas innecesarias el que haya originado que en los últimos años se

hayan impulsado los métodos de punción guiados por imagen como alternativa a la biopsia quirúrgica dirigida, a fin de reducir en lo posible la cirugía diagnóstica y con ello la morbilidad y los altos costes sanitarios que ello conlleva.

Junto con esto también debe tenerse en cuenta que en aquellas biopsias quirúrgicas en las cuales el diagnóstico era de malignidad se requería una segunda intervención para asegurar la indemnidad de los márgenes quirúrgicos y realizar el estadiaje axilar, lo que supone graves trastornos para la paciente y un incremento del gasto sanitario , no sólo en costes directos, tales como el aumento de la estancia media y consumo de recursos sanitarios , si no que también aumenta los costes indirectos, como la pérdida de productividad de la paciente.

- **1.2.2.4 ROLL (Radioguided Occult Lesion Localization)**

Consiste en inyectar una sustancia de alto peso molecular marcada con un trazador marcado isotópicamente en la región de la lesión mamaria no palpable. Esta inyección se realiza guiada por ecografía o por esterotaxia, dependiendo de las características del tumor.

Posteriormente mediante una sonda gammadetectora localizamos y reseca la lesión con unos márgenes adecuados.

Se debe comprobar la exéresis mediante una radiografía de la pieza.

Esta técnica tiene la ventaja, con respecto a la biopsia guiada con arpón, de poder ampliar la extirpación de los bordes afectos en el mismo acto quirúrgico si se comprueba que la gamma cámara sigue emitiendo señal en algún borde del lecho

quirúrgico después de la extirpación de la lesión; es necesaria, por tanto, la intervención del Servicio de Medicina Nuclear.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

El proyecto está concebido como un estudio prospectivo de dos años de duración centrado en la evaluación de los procedimientos biópsicos en lesiones mamarias no palpables sospechosas.

Los objetivos iniciales de esta tesis fueron:

2.1 Analizar el valor de la biopsia asistida por vacío (mamotomo) en el diagnóstico inicial de las lesiones mamarias no palpables y relacionarlo con el de la biopsia quirúrgica.

2.2 Evaluar la efectividad diagnóstica de la biopsia asistida por vacío en el manejo de las lesiones mamarias no palpables. Seguimiento de las pacientes tras diagnóstico histológico benigno en la biopsia con mamotomo.

2.3 Analizar la tasa de infravaloración de lesiones biopsiadas mediante biopsia asistida por vacío (mamotomo) con respecto a cirugía radioguiada mediante arpón.

2.4 Estudiar la seguridad de la técnica de la biopsia asistida por vacío (mamotomo) y de la biopsia quirúrgica, sus ventajas y sus inconvenientes.

2.5 Analizar la influencia de la biopsia mediante vacío (mamotomo) sobre la tasa de bordes libres en los cánceres de mama extirpados quirúrgicamente en los que previamente

se había realizado esta técnica y relacionarla con la de los casos en los que de entrada se hace una biopsia quirúrgica.

2.6 Realizar una valoración económica de las técnicas de biopsia de las lesiones mamarias no palpables: biopsia asistida por vacío (mamotomo) y biopsia quirúrgica con arpón.

- Análisis de la minimización de costes.
- Estudio coste efectividad.
- Estudio coste oportunidad.

2.7 Realizar un estudio correlativo en el tiempo de la utilización de ambas técnicas de biopsia en lesiones mamarias no palpables.

MATERIAL Y MÉTODO

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1 MATERIAL

En la tesis se estudian 3 grupos bien diferenciados y se comparan entre sí. En un primer análisis realizamos una comparativa entre el grupo de pacientes a los que se realizó una biopsia mediante mamotomo frente al grupo que precisó no sólo la biopsia con mamotomo sino que también precisó posteriormente una biopsia quirúrgica.

Por último se añade un grupo de pacientes a las que de entrada realizamos una biopsia quirúrgica.

3.1.1 GRUPO DE MAMOTOMO:

3.1.1.1 Pacientes a las que se realizó una biopsia asistida por vacío (mamotomo).

Este grupo está formado por un total de 205 pacientes a las que se realizó una biopsia asistida por vacío (mamotomo) tras el diagnóstico de una lesión mamaria no palpable durante el periodo comprendido entre Noviembre 2006 y Enero de 2009.

3.1.1.2 Características de las pacientes

Hemos realizado una tabla resumen de las principales características epidemiológicas del grupo de estudio (Tabla 5).

Tabla 5. Características epidemiológicas del grupo mamotomo y del grupo arpón-postmamotomo.

	GRUPO MAMOTOMO	GRUPO ARPÓN POSTMAMOTOMO
Edad al diagnóstico	55,69	57,46
Menarquía	12,39	1 2,41
Gestaciones	1,84	2,1
Lactancia materna	73,2% sí LM	78,3% sí LM
ACOs	2,9%	1,66%
Estado hormonal	61% postmenopaúsicas	77,5% postmenopaúsicas
AP patología mamaria	75,55 no AP	80% no AP
AP patología oncológica ginecológica	1,9%	2,5%
AF ca mama	83,9% no AF	82,5% no AF

3.1.2 GRUPO DE MAMOTOMO-BIOPSIA CON ARPÓN POSTERIOR

3.1.2.1 Pacientes a las que se realizó una biopsia quirúrgica tras efectuar una biopsia mediante mamotomo.

Este grupo está formado por el total de pacientes a las que se realizó una biopsia quirúrgica tras el diagnóstico mediante mamotomo durante el periodo comprendido entre Noviembre 2006 y Enero de 2009.

Se llevaron a cabo un total de 120 biopsias quirúrgicas guiadas con arpón postmamotomo, frente a aquellas 83 lesiones mamarias no palpables en las que no fue necesario llevar a cabo biopsia quirúrgica al haber efectuado la biopsia con mamotomo con resultado de benignidad.

La necesidad de realizar una biopsia quirúrgica posterior a la realizada con mamotomo fue dada por:

- Debido a la posibilidad de infravaloración en el diagnóstico histológico en el caso de las HDA/HLA y en los CDIS/CLIS se llevaron a cabo biopsias quirúrgicas guiadas con un arpón para diagnóstico definitivo en 58 pacientes.
- También se realizó una biopsia quirúrgica en 55 pacientes con diagnóstico de carcinomas infiltrantes en la biopsia con mamotomo, con un fin terapéutico.
- Por último, se realizó una biopsia con arpón en 7 casos con un diagnóstico histológico mediante mamotomo benigno, debido a discordancia radiológica o fallo en la realización de la técnica.

3.1.2.2 Características de las pacientes

Hemos realizado una tabla resumen de las principales características epidemiológicas del grupo de estudio (Tabla 5).

3.1.3 GRUPO DE PACIENTES A LAS QUE SE REALIZÓ DE ENTRADA UNA BIOPSIA QUIRÚRGICA

3.1.3.1 Pacientes a las que se realizó una biopsia quirúrgica de entrada.

Recogimos de manera retrospectiva la información relativa a las biopsias quirúrgicas mediante arpón efectuadas en el Hospital Doce de Octubre desde Noviembre de 2006 hasta Enero de 2009, generalmente correspondían a pacientes en los que se había desestimado la realización inicial de una biopsia asistida por vacío (mamotomo) debido a la presencia de contraindicaciones para la realización de dicha técnica o por falta de experiencia del radiólogo para llevar a cabo la biopsia con mamotomo en esas pacientes.

El número total de biopsias quirúrgicas realizadas de entrada fue de 145.

3.1.3.2 Características de las pacientes

Al haberse realizado la recogida de datos en este grupo de pacientes de manera retrospectiva, sólo disponemos como dato epidemiológico la edad media de las pacientes.

Las pacientes presentaban una media de edad de 57,93 años, rango (35-86). La mediana era de 56,3 años.

3.2 MÉTODO

3.2.1 METODOLOGÍA GENERAL

El proyecto está concebido como un estudio observacional prospectivo de tipo analítico de dos años de duración, centrado en la evaluación de los procedimientos biópsicos en lesiones mamarias no palpables sospechosas, mediante el empleo un sistema asistido por vacío (mamotomo) guiado bien mediante esterotaxia o ecografía.

.El proyecto comenzó en Noviembre de 2006, iniciándose en este momento la recogida de datos y finalizó la misma en Enero de 2009.

La elección de las pacientes del grupo de estudio se realizó recogiendo la totalidad de las pacientes a las cuales se había realizado una biopsia mediante mamotomo en el periodo indicado (Noviembre 2006-Enero 2009) y que fueron proporcionadas por el Servicio de Radiodiagnóstico.

Se llevó a cabo la evaluación de un total de 205 biopsias asistidas mediante vacío (mamotomo) de lesiones mamarias no palpables diagnosticadas en la Unidad de Patología Mamaria del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid.

Las pacientes fueron remitidas a dicha Unidad desde los Centros de especialidades (CEPs) del área sanitaria 11 o desde las Urgencias u otras consultas del Hospital e incluso de clínicas privadas, por presentar una lesión mamaria no palpable a filiar.

En la consulta se realizó:

1) Anamnesis con objeto de identificar factores de riesgo y reflejar los síntomas que la paciente describa.

2) Exploración clínica que descartase la existencia de una tumoración palpable o signos clínicos sospechosos de malignidad.

3) Tanto la anamnesis clínica así como la exploración mamaria nos permitieron orientar el diagnóstico y solicitar las pruebas complementarias oportunas para llevar a cabo el tratamiento correcto de la patología, efectuando un estudio radiológico completo (mamografía, ecografía y en los últimos años resonancia magnética) si la paciente no aportaba una prueba de imagen.

4) Ante el diagnóstico mediante pruebas de imagen de una lesión mamaria no palpable sospechosa, solicitábamos desde la Consulta de Patología Mamaria una interconsulta con el Servicio de Radiodiagnóstico, de esta manera y de manera conjunta con ellos evaluábamos el procedimiento biopsico más adecuado con objeto de filiar la lesión.

Si se indicaba por parte de Servicio de Radiodiagnóstico la realización de una biopsia asistida por vacío (mamotomo) se solicitaba a la paciente la realización de unas pruebas de coagulación.

Este dispositivo puede orientarse mediante los métodos de guía esterotáxica y ecográfico (esterotaxia en las microcalcificaciones o punción con aguja gruesa guiada con ecografía

en los nódulos no palpables así como en las distorsiones arquitecturales y las densidades asimétricas).

Para la realización de biopsias mamarias mediante mamotomo el Servicio de Radiodiagnóstico dispone de una mesa de esterotaxia, que consiste en una mesa horizontal con abertura para que la paciente en decúbito prono introduzca la mama a través de la misma, estando situado por debajo el sistema de estereotaxia y el mamógrafo. Para llevar a cabo las biopsias con guía ecográfica se utiliza la técnica de manos libres.

Se excluyeron de nuestro estudio aquellas lesiones mamarias en las cuales se descartó la posibilidad de llevar a cabo biopsia asistida por vacío (mamotomo) bien por patología de la paciente (comorbilidad asociada) o bien por situación de la lesión (cercanía a pared torácica, a superficie cutánea o a región axilar).

5) Tras obtener el diagnóstico histopatológico y según el resultado del mismo se planteaba:

- Seguimiento a corto plazo en 6 meses si el resultado era de benignidad, y posteriormente anual hasta los 2 años postbiopsia, después según programa de cribado.
- Confirmación del diagnóstico histopatológico mediante biopsia quirúrgica postmamotomo si el diagnóstico era de hiperplasia con atípicas o de carcinoma in situ, debido al riesgo de infravaloración del mamotomo en estos casos.
- Cirugía definitiva mediante biopsia quirúrgica guiada con arpón o bien mastectomía si el diagnóstico mediante mamotomo era de carcinoma infiltrante; ésta se completaba con la realización de estadificación axilar mediante linfadenectomía axilar selectiva (ganglio centinela) o bien linfadenectomía axilar

completa si existía alguna contraindicación para la previa o la misma era positiva para células tumorales en la biopsia intraoperatoria.

6) Previamente a la biopsia quirúrgica se solicitaban preoperatorios (radiografía de tórax, analítica y electrocardiograma) y estudio de extensión en aquellos casos con diagnóstico de malignidad: gammagrafía ósea y marcadores tumorales, principalmente Ca 15.3 y 5.49.

7) Sí era preciso (en caso de malignidad) se remitían al Servicio de Oncología para recibir tratamiento adyuvante, y /o al servicio de Radioterapia.

8) Las revisiones se continuaron en la Unidad de Patología Mamaria de nuestro Centro.

3.2.2 VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

Se analizaron las Historias Clínicas de las 205 mujeres incluidas en el estudio; Una vez obtenidos todos los datos, se incluyeron en una base de datos tipo Excel.

Las variables que fueron incluidas en dicha base de datos tipo Excel fueron:

1. Numero de historia
2. Nombre de la paciente
3. Fecha de nacimiento
4. Edad

5. Antecedentes familiares de cáncer de mama
 - 1º grado
 - 2º grado
6. Antecedentes personales de patología mamaria
 - Infecciosa
 - Benigna
 - Microcalcificaciones
 - Fibroadenoma
 - Papiloma
 - Adenosis
 - Mastopatía fibroquística
 - Hiperplasia ductal típica
 - Hiperplasia lobulillar típica
 - Premaligna
 - Hiperplasia ductal atípica
 - Hiperplasia lobulillar atípica
 - Carcinoma lobulillar in situ
 - Maligna
 - Carcinoma ductal in situ
 - Carcinoma ductal infiltrante
 - Carcinoma lobulillar infiltrante
7. Localización mamaria de patología previa
 - Homolateral
 - Contralateral

8. Antecedentes personales de cáncer ginecológico

9. Menarquia

10. Número de gestaciones

11. Lactancia materna

12. Toma de anticonceptivos

13. Toma de terapia hormonal sustitutiva

14. Fecha de realización de primera mamografía

15. Hallazgo mamográfico

- Microcalcificaciones
- Nódulo no palpable
- Distorsión de la arquitectura
- Aumento de densidad
- Otros

16. Birads

17. Localización mamográfica

- Derecha
- Izquierda

18. Localización cuadrante mamario

- CSE
- CSI
- CIE
- CII
- ICS
- ICE

- ICInf
- ICInt
- Retroareolar

19. Fecha de ecografía

20. Hallazgo ecográfico

- Benigno
- Sospechoso
- Indeterminado

21. Fecha RNM

22. Hallazgo RNM

- Benigno
- Sospechoso
- Indeterminado

23. Curva de la RNM

24. Multifocalidad

25. Multicentricidad

26. Fecha de realización de la biopsia mediante mamotomo

27. Número de cilindros obtenidos

28. Diagnóstico histológico obtenido en la biopsia mediante mamotomo

- Benigno
- Hiperplasia ductal atípica, hiperplasia lobulillar atípica
- CLIS
- CDIS
- Carcinoma infiltrante

29. Diagnóstico histológico benigno o premaligno obtenido en la biopsia mediante mamotomo

- Mastopatía fibroquística
- Fibroadenoma
- Adenosis
- Adenosis esclerosante
- Papiloma intraductal
- Microcalcificaciones
- Hiperplasia florida
- Hiperplasia lobulillar
- Hiperplasia intraductal
- Ectasia ductal
- Acumulo fibroadiposo
- Atrofia glandular
- Metaplasia apocrina
- Cicatriz radial
- Fibrosis
- Mastitis periductal
- Necrosis grasa
- Cambios involutivos
- Nódulo calcificado
- Xantogranuloma
- HDA
- HLA

- HDA con HLA
- Hiperplasia fibroadenomatosa
- Adenoma siringomatoso
- Papilomas múltiples
- Ganglio intramamario
- Adenomiolipoma
- Carcinoma lobulillar in situ

30. Diagnóstico histológico maligno obtenido en la biopsia mediante mamotomo

- CDIS
- Carcinoma ductal infiltrante
- Carcinoma lobulillar infiltrante
- Carcinoma lobulillar pleomórfico
- Carcinoma tubular
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma medular
- Carcinoma coloide
- Carcinoma mucosecretor
- Linfoma folicular
- Carcinoma ductal microinfiltrante
- No tumor residual

31. Biopsia quirúrgica radioguiada (arpón)

32. Motivo del arpón

- Microcalcificaciones
- Nódulo mamográfico

- Nódulo espiculado
- Patrón mixto
- Densidad asimétrica
- Distorsión arquitectural

33. Diagnóstico histológico obtenido en la biopsia mediante arpón

- Benigno
- Hiperplasia ductal atípica, hiperplasia lobulillar atípica
- CLIS
- CDIS
- Carcinoma infiltrante

34. Diagnóstico histológico benigno o premaligno obtenido en la biopsia mediante arpón

- Mastopatía fibroquística
- Fibroadenoma
- Adenosis
- Adenosis esclerosante
- Papiloma intraductal
- Microcalcificaciones
- Hiperplasia florida
- Hiperplasia lobulillar
- Hiperplasia intraductal
- Ectasia ductal
- Acumulo fibroadiposo
- Atrofia glandular
- Metaplasia apocrina

- Cicatriz radial
- Fibrosis
- Mastitis periductal
- Necrosis grasa
- Cambios involutivos
- Nódulo calcificado
- Xantogranuloma
- HDA
- HLA
- HDA con HLA
- Hiperplasia fibroadenomatosa
- Adenoma siringomatoso
- Papilomas múltiples
- Ganglio intramamario
- Adenomiolipoma
- Carcinoma lobulillar in situ

35. Diagnóstico histológico maligno obtenido en la biopsia mediante arpón

- CDIS
- Carcinoma ductal infiltrante
- Carcinoma lobulillar infiltrante
- Carcinoma lobulillar pleomórfico
- Carcinoma tubular
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma medular

- Carcinoma coloide
- Carcinoma mucosecretor
- Linfoma folicular
- Carcinoma ductal microinfiltrante
- No tumor residual

36. Tamaño tumoral

37. Grado tumoral

38. Bordes del tumor

- Libres
- Escasos
- Afectos

39. Receptores hormonales

- Positivos
- Negativos

40. CERB-2

41. P53

42. Cirugía definitiva

- Conservadora
- Mastectomía

43. Ganglio centinela

44. Invasión ganglio centinela

45. Linfadenectomía axilar

46. Número de ganglios obtenidos en la linfadenectomía

47. Ganglios afectos

48. Tratamiento adyuvante: quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia

49. Complicaciones

50. Fecha de realización de la última mamografía de control

51. Clasificación Birads de la última mamografía de control

3.2.3 MÉTODO ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha realizado con los datos disponibles.

Dicha base EXCEL, en la cual se recogieron las principales variables de estudio, se exportó al programa SPSS 15-0 para su posterior análisis estadístico.

La relación entre las variables categóricas (cualitativas) se ha obtenido con el procedimiento CROSSTABS del SPSS. Dicho procedimiento presenta el análisis de una tabla de contingencia de 2 x 2 y la significación de la asociación de las variables se realiza con los estadísticos de contraste Chi cuadrado, que es una la prueba no paramétrica que mide la discrepancia entre una distribución observada y otra teórica (bondad de ajuste), indicando en qué medida las diferencias existentes entre ambas, de haberlas, se deben al azar en el contraste de hipótesis y que también se utiliza para probar la independencia de dos muestras entre sí, mediante la presentación de los datos en tablas de contingencia. La corrección de Yates se aplicó a la prueba chi-cuadrado cuando la frecuencia de las observaciones en alguna de las celdas era menor de 10.

La relación entre dos variables cuantitativas se realizó con el procedimiento T-TEST GROUPS del sistema SPSS que calcula el valor t de la ley de Student Fisher.

Se tomó como nivel de significación estadística un valor de p inferior a 0.05.

De las variables enumeradas previamente hemos realizado:

3.2.3.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

Estudio descriptivo inicial de las principales variables de nuestro grupo de estudio.

Estudio de los posibles factores de riesgo para cáncer de mama existentes en la muestra de pacientes estudiada, tales como antecedentes familiares y personales de patología mamaria, número de gestaciones, lactancia materna, edad de menarquia y menopausia .

Análisis de las lesiones no palpables remitidas a nuestra Unidad de Patología Mamaria, diagnosticadas mediante pruebas de imagen, susceptibles de biopsia por su apariencia sospechosa de malignidad.

- Clasificación de dichas lesiones según su morfología radiológica, ya que, según se traten de microcalcificaciones o de nódulos no palpables, el procedimiento biopsico cambiará.
- Localización de las mismas.
- Pruebas complementarias de imagen solicitadas.

Estudiar las características histológicas del tumor: tamaño tumoral, anatomía patológica, bordes de la lesión, grado histológico, inmunohistoquímica y afectación axilar al diagnóstico.

Descripción del tratamiento quirúrgico oncológico definitivo, así como la terapéutica adyuvante indicada cuando se traten de neoplasias mamarias.

3.2.3.2 ESTUDIO ANALÍTICO

Correlación entre variables:

- Diagnóstico radiológico (clasificación Birads) con diagnóstico histológico obtenido mediante biopsia asistida por vacío (mamotomo).
- Diagnóstico radiológico (clasificación Birads) con diagnóstico histológico obtenido mediante biopsia radioguiada (biopsia con arpón).
- Diagnóstico histológico obtenido mediante biopsia asistida por vacío frente a aquel obtenido mediante biopsia con arpón. Estudio de tasa de infravaloración.
- Efectividad de las nuevas técnicas de biopsia mamaria, con objeto de evaluar si son una herramienta diagnóstica fiable para el diagnóstico correcto de las lesiones mamarias no palpables; El indicador de fiabilidad que utilizamos para evaluar la efectividad será la proporción de falsos negativos.

Análisis comparativo de la realización inicial de una biopsia con mamotomo (guiada con esterotaxia/ecografía), frente a lo efectuado antes de la incorporación de la técnica del mamotomo en el Hospital Doce de Octubre, que suponía la realización de inicio de una biopsia quirúrgica guiada radiológicamente (arpón) en lesiones mamarias no palpables; para ello estudiamos conjuntamente de manera retrospectiva un grupo de 145 pacientes a las cuales se había llevado a cabo una biopsia con arpón de entrada en ese mismo período de Noviembre 2006-Enero 2009. La comparación efectuada entre biopsia asistida por vacío (mamotomo) frente a la biopsia quirúrgica (arpón), hace que se trate de un estudio híbrido de cohorte-casos.

Estudio correlativo en el tiempo de la utilización de ambos métodos de biopsia en lesiones mamarias no palpables.

3.2.4 ESTUDIO ECONÓMICO

Realizamos un estudio económico de ambos procedimientos de biopsia de lesiones mamarias no palpables (biopsia asistida por vacío frente a biopsia quirúrgica) con objeto de evaluar la disminución de costes que supone la realización inicial de biopsias mediante mamotomo frente a aquellas realizadas con arpón. A su vez se realiza un análisis coste-efectividad de ambas técnicas y un análisis coste - oportunidad.

Para el cálculo del coste total del proceso en cada una de las técnicas, se incluye el consumo de recursos directos (costes directos) si bien se ha excluido la amortización del equipo; mientras que los costes indirectos, como la pérdida de productividad de las personas que se someten a este procedimiento diagnóstico, no se contemplan en este cálculo ante la dificultad de su obtención. En cuanto a los costes intangibles, como el trauma psicológico que se le pueda crear a la mujer como consecuencia del ingreso hospitalario o como consecuencia de las cicatrices que se le ocasiona por la intervención quirúrgica, no se puede valorar con dinero. Por tanto están excluidos tanto los costes indirectos como los intangibles, y esto se ha de tener en cuenta a la hora de evaluar esta técnica alternativa de biopsia mediante mamotomo.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES EN EL GRUPO DE PACIENTES A LAS QUE SE REALIZÓ UNA BIOPSIA ASISTIDA POR VACÍO (MAMOTOMO).

Recogimos de manera prospectiva la información relativa a los mamotomos efectuados en el Hospital Doce de Octubre desde Noviembre de 2006 hasta Enero de 2009.

El número total de biopsias de lesiones mamarias no palpables efectuadas mediante mamotomo analizadas en nuestro estudio es de 205.

A continuación referimos los resultados obtenidos al analizar las variables expuestas en el apartado de “material y método”.

4.1.1 VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

4.1.1.1. Fecha de Nacimiento y de primera visita, por tanto, **edad al diagnóstico**.

Las pacientes presentaban una media de edad de 55,69 años, rango (32-88). La mediana era de 54 años (Fig 9).

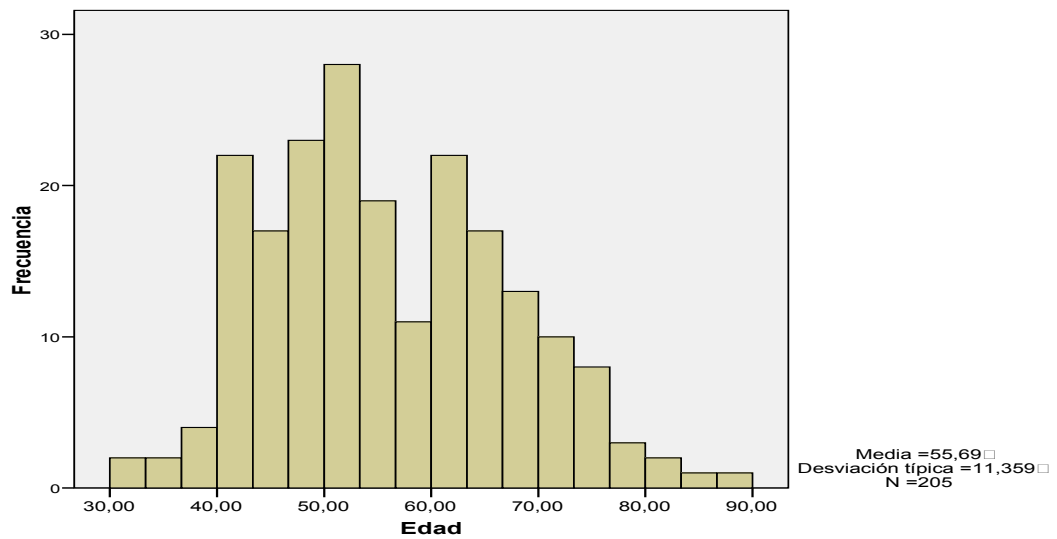


Figura 9. Distribución de la edad en la primera consulta en la Unidad de Mama (grupo mamotomo).

4.1.1.2 **Menarquia:**

La media de edad de menarquia de las pacientes a las que se llevó a cabo la anamnesis fue de 12,39 años, rango (9-17).

4.1.1.3 **Gestaciones:**

El 21 % de las pacientes eran nuligestas. La media de embarazos del resto de las pacientes fue de 1,84 hijos.

4.1.1.4 **Lactancia materna:**

150 pacientes (73,2%) dieron lactancia materna a sus hijos.

4.1.1.5 Uso de anticoncepción hormonal:

Solamente el 2,9% de las pacientes refirieron haber usado contraceptivos hormonales al menos durante 1 año.

4.1.1.6 Estado hormonal:

La mayoría de las pacientes de nuestro estudio, el 61%, eran postmenopáusicas frente al 39% de las pacientes que eran premenopáusicas (Fig 10).

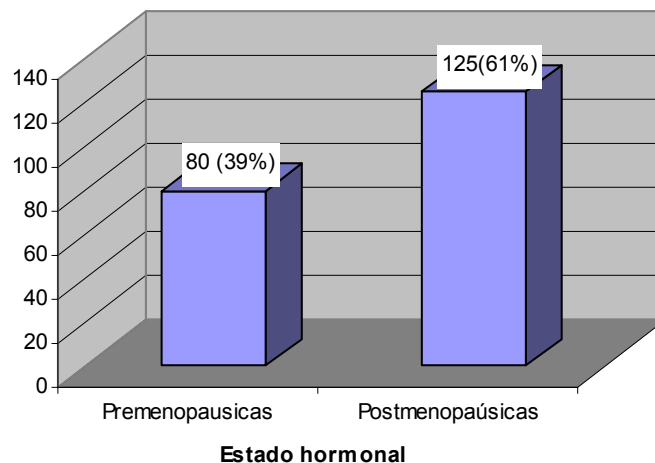


Figura 10. Distribución de las pacientes según su estado hormonal (grupo mamotomo).

4.1.1.7 Antecedentes familiares de cáncer de mama:

La mayoría de las pacientes no presentaban antecedentes familiares de cáncer de mama (83,9%), solamente 33 pacientes los tenían (16,1%), de los cuales en 22 pacientes eran de primer grado (66,7%), y de los 11 restantes eran de segundo grado (33,3%).

4.1.1.8 Antecedentes personales de patología mamaria:

La mayoría no presentaba antecedentes de patología mamaria (75,6%), mientras que 50 pacientes (24,4%) presentaban antecedentes de patología mamaria (Fig 11), de los cuales:

- Infecciosa: 6 pacientes (12 %).
- Benigna: 20 pacientes (40 %).
- Premaligna: 5 pacientes (10 %).
- Maligna: 19 pacientes (38 %).

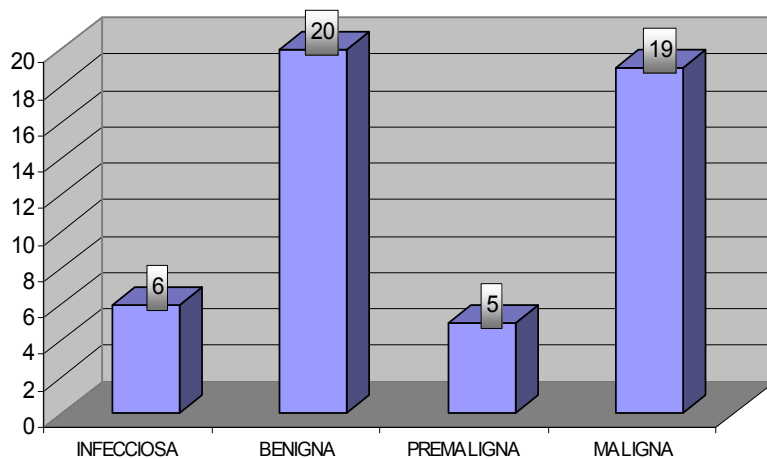


Figura 11. Distribución de los antecedentes personales de patología mamaria previa (grupo mamotomo).

De aquellos pacientes que presentaban antecedentes de *patología mamaria benigna* (20 pacientes, 40%) se distribuían de la siguiente manera:

- 5 casos de fibroadenomas (25%).
- 2 casos de papilomas (10%).

- 3 casos de adenosis (15%).
- 3 casos de mastopatías fibroquísticas (15%).
- 5 casos de Hiperplasias típicas (25%).
- 2 casos de microcalcificaciones (10%).

En cuanto a las pacientes con antecedentes de *patología mamaria premaligna*

(5 pacientes, 10%) en 2 casos (40%) correspondieron a hiperplasias atípicas, uno de las cuales afectaba a la mama homolateral y el otro a la contralateral, y los otros 3 casos (60%) correspondieron a CLIS, 2 de los cuales afectaban a la mama homolateral y el restante a la mama contralateral.

Se observa como 19 pacientes (38%) presentaban antecedentes de *patología mamaria maligna* previa, de los cuales:

- 3 casos (15,7%) correspondían a CDIS (2 homolaterales y 1 en la mama contralateral).
- 14 casos (73,6%) correspondían a CDI (3 homolaterales y 11 contralaterales).
- 1 caso (5,3%) correspondía a un CLI, el cual afectó a la mama contralateral.
- 1 caso (5,3%) correspondía a otro tipo histológico, el cual afectó a la mama contralateral.

4.1.1.9 **Antecedentes personales de patología oncológica ginecológica:**

De todos los pacientes de nuestro estudio solamente 4 de ellos (1,9%) refirieron antecedentes de patología ginecológica previa, distribuyéndose de la siguiente manera:

- Sarcoma uterino.
- Carcinoma mucinoso de ovario borderline.
- 2 Carcinomas de cérvix.

4.1.2 **HALLAZGOS RADIOLÓGICOS**

4.1.2.1 **Hallazgos radiológicos mamográficos:**

Los hallazgos mamográficos más frecuentes que indicaron la necesidad de llevar a cabo una biopsia diagnóstica por sospecha radiológica fueron las microcalcificaciones (66,3%) y los nódulos no palpables (27%); menos frecuentemente se sitúan las distorsiones de tejido (3,4%) y las densidades asimétricas (3%) (Tabla 6) (Fig 12).

Tabla 6. Hallazgos mamográficos (grupo mamotomo).

<i>HALLAZGO MAMOGRÁFICO</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Microcalcificaciones</i>	136 pacientes	66,3%
<i>Nódulo no palpable</i>	56 pacientes	27%
<i>Distorsión de tejido</i>	7 pacientes	3,4%
<i>Densidad asimétrica</i>	6 pacientes	3%

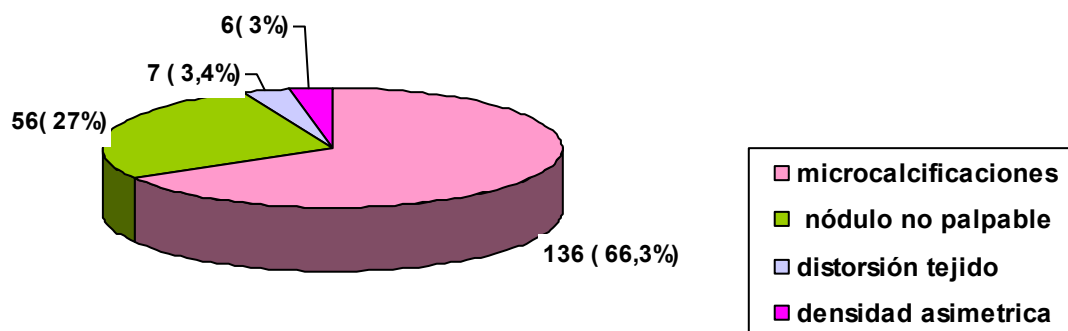


Figura 12. Distribución de los hallazgos radiológicos mamográficos (grupo mamotomo).

4.1.2.2 Clasificación BIRADS mamográfico:

De acuerdo a las guías radiológicas se clasificaron las lesiones mamarias no palpables según la clasificación BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System):

- Birads III (Hallazgo probablemente benigno, seguimiento a corto plazo): 21(10,2 %).
- Birads IV (Anomalía sospechosa de malignidad): 175 (85,4 %).
- Birads V (Anomalía altamente sugestiva de malignidad): 9 (4,4 %).

4.1.2.3 Localización de las lesiones según los resultados de la mamografía:

Apreciamos un predominio de lesiones en la mama izquierda (53,7%) frente al a derecha (46,3%) (Fig13).

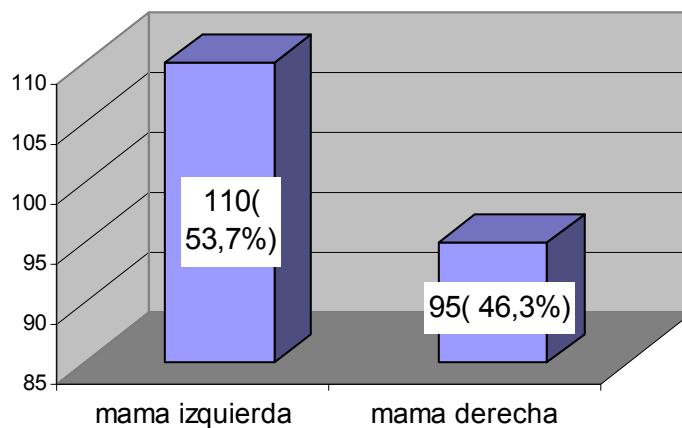


Figura 13. Localización de los hallazgos radiológicos mamográficos (grupo mamotomo).

En cuanto a los cuadrantes mamarios el que acumulaba mayor número de lesiones no palpables era el cuadrante supero externo, que según las series revisadas es el cuadrante con mayor presentación de patología mamaria (Fig 14).

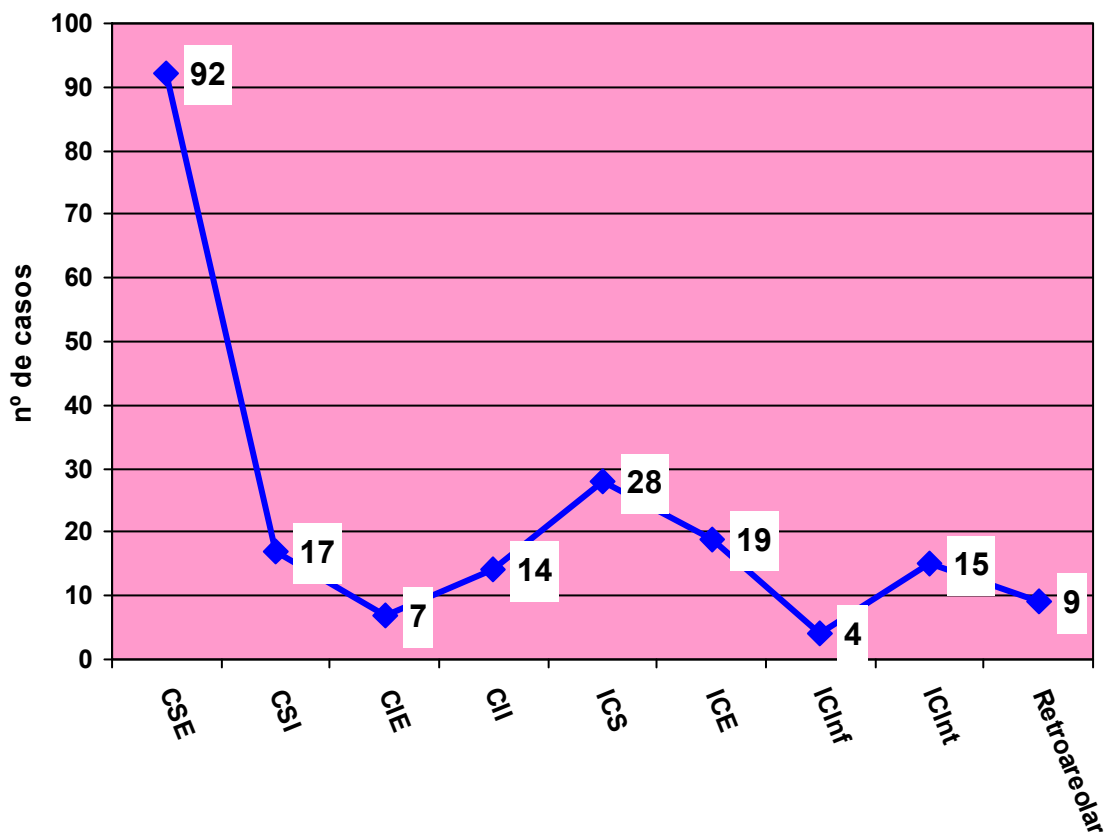


Figura 14. Localización en cuadrante mamario de los hallazgos radiológicos mamográficos (grupo mamotomo).

En la tabla 7 se puede ver la frecuencia y el porcentaje de las localizaciones de los hallazgos radiológicos en la mama.

Tabla 7. Localización cuadrante mamario (grupo mamotomo).

LOCALIZACIÓN CUADRANTE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
CSE	92	44,9%
CSI	17	8,3%
CIE	7	3,4%
CII	14	6,8%
ICS	28	13,7%
ICE	19	9,3%
ICInf	4	2%
ICInt	15	7,3%
Retroareolar	9	4,4%
TOTAL	205	100 %

4.1.2.4 **Hallazgo pruebas complementarias: ecografía y RNM:**

Se efectuó una ecografía complementaria a 42 pacientes (20,5%) siendo el resultado de la misma:

- Benigno: 9 (21,4%).
- Sospechoso: 31 (73,8%).
- Indeterminado: 2 (4,8%).

Se efectuó de manera complementaria una RNM mamaria bilateral a 93 de las 205 lesiones mamarias siendo el resultado de las mismas:

- Sugestivo benignidad: 15 (16,1%). Curva tipo I.
- Sospechoso: 63(67,7%). Curva tipo III.
- Indeterminado: 15 (16,1%). Curva tipo II.

4.2 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES EN EL GRUPO DE PACIENTES A LAS QUE SE REALIZÓ UNA BIOPSIA QUIRÚRGICA TRAS OBTENER DIAGNÓSTICO CON MAMOTOMO.

Recogimos de manera prospectiva la información relativa a las biopsias quirúrgicas efectuadas (tras haber realizado previamente una biopsia mediante mamotomo) en el Hospital Doce de Octubre desde Noviembre de 2006 hasta Enero de 2009.

El número total de biopsias quirúrgicas postmamotomo analizadas en nuestro estudio es de 120.

4.2.1 VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

4.2.1.1. Fecha de Nacimiento y de primera visita, por tanto, **edad al diagnóstico**.

Las pacientes presentaban una media de edad de 57,46 años, rango (32-88). La mediana era de 58 años.

4.2.1.2 **Menarquia**:

La media de edad de menarquia de las pacientes a las que se llevó a cabo la anamnesis fue de 12,41 años, rango (9-17).

4.2.1.3 Gestaciones:

El 19,16 % de las pacientes eran nuligestas. La media de embarazos del resto de las pacientes fue de 2,1 hijos.

4.2.1.4 Lactancia materna:

94 pacientes (78,33%) dieron lactancia materna a sus hijos.

4.2.1.5 Uso de anticoncepción hormonal:

Solamente el 1,66% de las pacientes refirieron haber usado contraceptivos hormonales al menos durante 1 año.

4.2.1.6 Estado hormonal:

La mayoría de las pacientes de nuestro estudio, el 77,5 %, eran postmenopáusicas frente al 22,5 % de las pacientes que eran premenopáusicas (Fig 15).

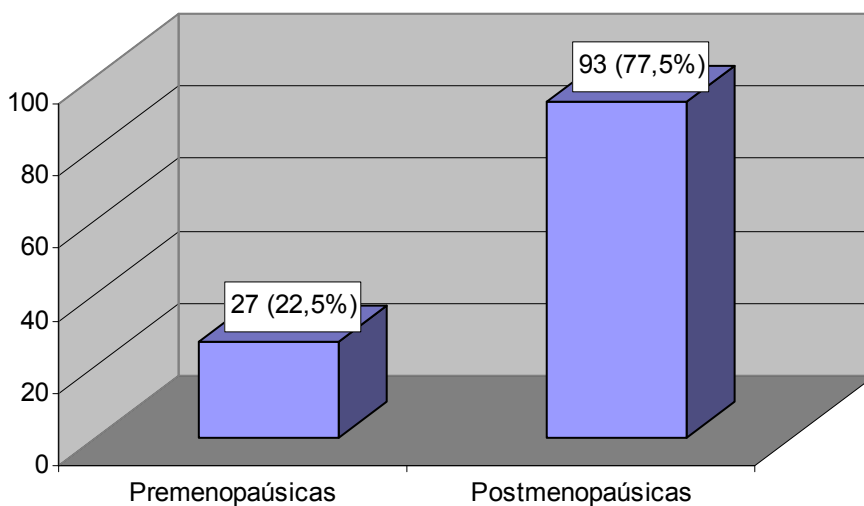


Figura 15. Distribución de las pacientes según su estado hormonal (grupo mamotomo- arpón).

4.2.1.7 Antecedentes familiares de cáncer de mama:

La mayoría de las pacientes no presentaban antecedentes familiares de cáncer de mama (82,5%), solamente 21 pacientes los tenían (17,5%), de los cuales en 12 pacientes eran de primer grado (57,14 %), y de los 9 restantes eran de segundo grado (42,85 %).

4.2.1.8 Antecedentes personales de patología mamaria:

La mayoría no presentaba antecedentes de patología mamaria (80%), mientras que 24 pacientes (20 %) presentaban antecedentes de patología mamaria (Fig 16), de los cuales:

- Infecciosa: 3 pacientes (12,5 %).
- Benigna: 6 pacientes (25 %).
- Premaligna: Ningún paciente.
- Maligna: 15 pacientes (62,5 %).

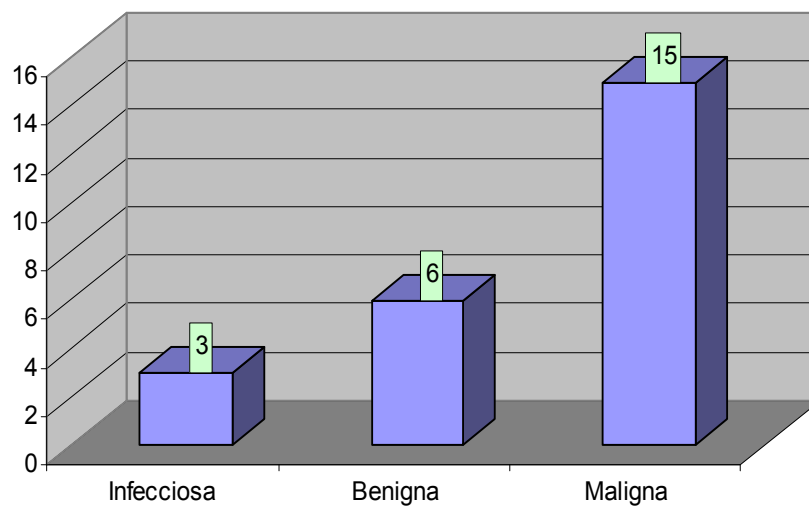


Figura 16. Distribución de los antecedentes personales de patología mamaria previa (grupo mamotomo- arpón).

4.2.1.9 **Antecedentes personales de patología oncológica ginecológica:**

De todos los pacientes de nuestro estudio solamente 3 de ellos (2,5%) refirieron antecedentes de patología ginecológica previa, distribuyéndose de la siguiente manera:

- Sarcoma uterino.
- Carcinoma mucinoso de ovario borderline.
- Carcinoma de cérvix.

4.2.2 HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

4.2.2.1 **Hallazgos radiológicos mamográficos:**

Los hallazgos mamográficos más frecuentes que indicaron la necesidad de llevar a cabo una biopsia diagnóstica (con mamotomo y posteriormente quirúrgica) fueron las microcalcificaciones (55%) y los nódulos no palpables (36,6%); menos frecuentemente se sitúan las distorsiones de tejido (4,16%) y las densidades asimétricas (4,16%) (Tabla 8) (Fig 17).

Tabla 8. Hallazgos mamográficos (grupo mamotomo- arpón).

<i>HALLAZGO MAMOGRÁFICO</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Microcalcificaciones</i>	66 pacientes	55%
<i>Nódulo no palpable</i>	44 pacientes	36,66%
<i>Distorsión de tejido</i>	5 pacientes	4,16%
<i>Densidad asimétrica</i>	5 pacientes	4,16%

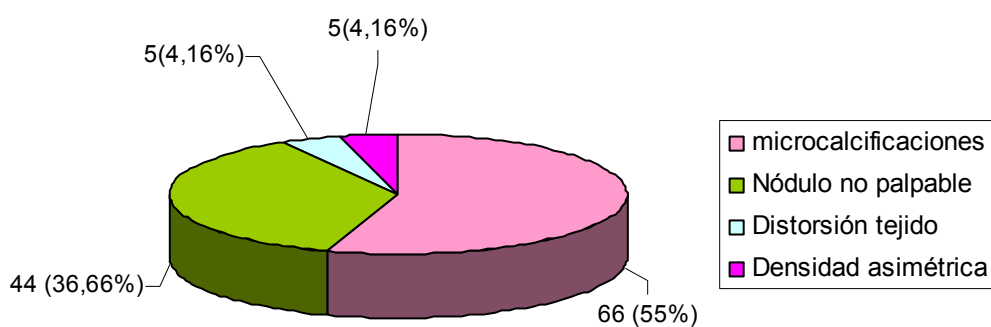


Figura 17. Distribución de los hallazgos radiológicos mamográficos (grupo mamotomo- arpón).

4.2.2.2 Clasificación BIRADS mamográfico:

De acuerdo a las guías radiológicas se clasificaron las lesiones mamarias no palpables según la clasificación BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System):

- Birads III (Hallazgo probablemente benigno, seguimiento a corto plazo):
8 (6,6 %).
- Birads IV (Anomalía sospechosa de malignidad): 106 (88,3 %).
- Birads V (Anomalía altamente sugestiva de malignidad): 6 (5 %).
-

4.2.2.3 Localización de las lesiones según los resultados de la mamografía:

Apreciamos un predominio de lesiones en la mama izquierda (55%) frente al a derecha (45%) (Fig 18).

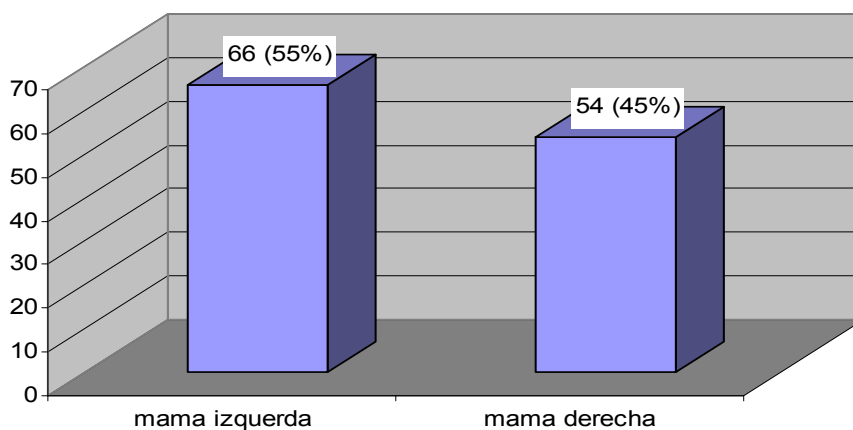


Figura 18. Localización de los hallazgos radiológicos mamográficos (grupo mamotomo- arpón).

En cuanto a los cuadrantes mamarios el que acumulaba mayor número de lesiones no palpables era el cuadrante supero externo, que según las series revisadas es el cuadrante con mayor presentación de patología mamaria(Fig 19):

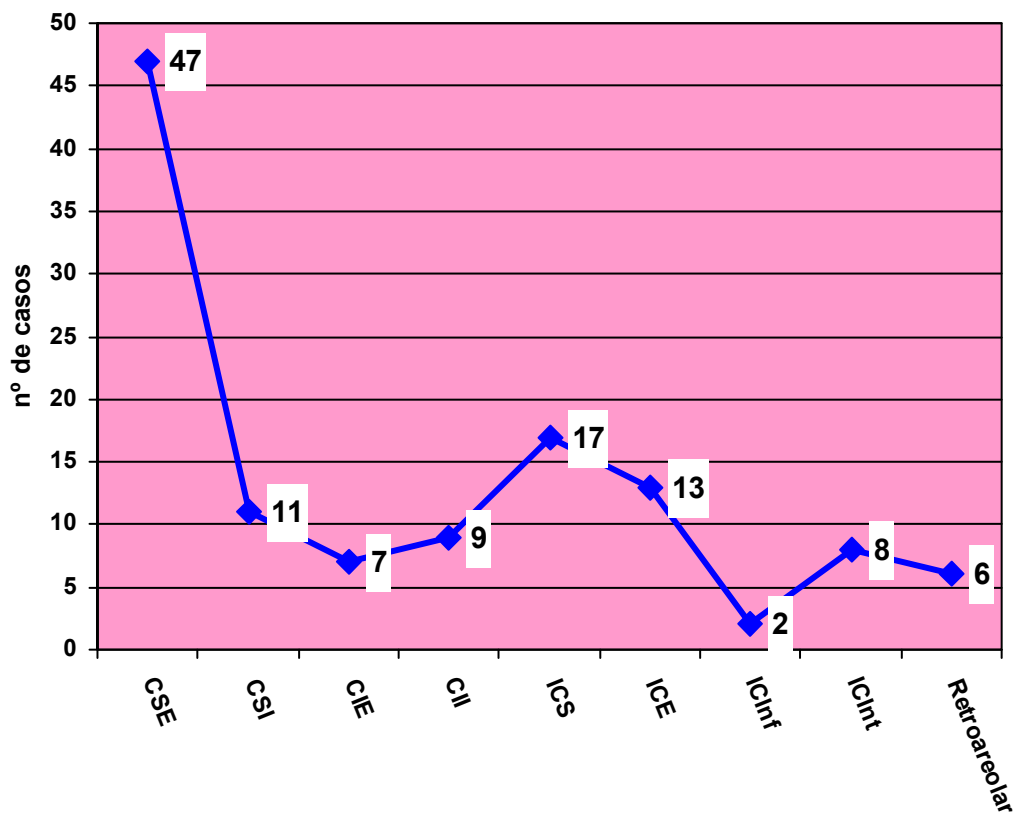


Figura 19. Localización en cuadrante mamario de los hallazgos radiológicos mamográficos (grupo mamotomo- arpón).

En la tabla 9 se puede ver la frecuencia y el porcentaje de las localizaciones de los hallazgos radiológicos en la mama.

Tabla 9. Localización cuadrante mamario (grupo mamotomo- arpón).

LOCALIZACIÓN CUADRANTE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
CSE	47	39,3 %
CSI	11	9,2%
CIE	7	5,8 %
CII	9	7,5%
ICS	17	14,2 %
ICE	13	10,8 %
ICInf	2	1,6%
ICInt	8	6,6 %
Retroareolar	6	5%
TOTAL	120	100 %

4.2.2.4 Hallazgo pruebas complementarias: ecografía y RNM:

Se efectuó una ecografía complementaria a 28 pacientes (23,3%) siendo el resultado de la misma:

- Benigno: 2 (7,2%).
- Sospechoso: 25 (89,3%).
- Indeterminado: 1 (3,5%).

Se efectuó de manera complementaria una RNM mamaria bilateral a 78 de las 120 lesiones mamarias siendo el resultado de las mismas:

- Sugestivo benignidad: 11 (14,1%). Curva tipo I.
- Sospechoso: 58 (74,3%). Curva tipo III.
- Indeterminado: 9 (11,5%). Curva tipo II.

4.3 TÉCNICAS DE BIOPSIA DE LESIONES MAMARIAS NO PALPABLES. RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS Y TRATAMIENTOS EFECTUADOS.

4.3.1 BIOPSIA ASISTIDA POR VACÍO (MAMOTOMO):

En las 205 lesiones mamarias no palpables se llevó a cabo una biopsia asistida por vacío o mamotomo, bien ecoguiada o mediante esterotaxia.

Se excluyeron del estudio aquellas lesiones mamarias en las cuales se descartó la posibilidad de llevar a cabo biopsia asistida por vacío bien por patología de la paciente (comorbilidad asociada), bien por situación de la lesión (cercanía a pared torácica, a superficie cutánea o a región axilar) o bien por falta de experiencia del operador.

Conforme fue avanzando el tiempo el número de biopsias mediante mamotomo se fue incrementando en parte debido a la experiencia adquirida por el operador, así de esta manera en el tiempo se distribuyen las biopsias de la siguiente manera (Fig 20):

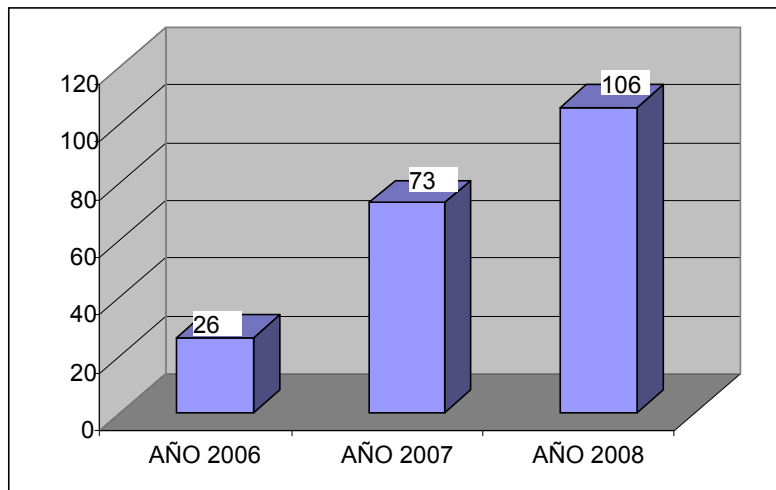


Figura 20. Evolución en el tiempo del número de biopsias mediante mamotomo realizadas.

La realización de las primeras biopsias asistidas por vacío comenzó en el año 2006, tratándose en la mayoría de los casos de microcalcificaciones mamarias; a medida que fue pasando el tiempo se comenzó a realizar dichas biopsias en el resto de lesiones mamarias, a la vez que se fue adquiriendo mayor experiencia incrementándose el número de biopsias realizadas, así se observa como en el año 2007 se realizaron 73 biopsias frente a las 106 que se efectuaron en el 2008.

La **media de cilindros** obtenida en la biopsia fue de 14,84 con un rango (2-29), efectuándose mayor o menor extracción de cilindros según la experiencia del operador y según los requerimientos de la lesión.

Tras la extracción de los cilindros oportunos se efectuaba el análisis anatomopatológico de los mismos; El **resultado anatomopatológico** obtenido tras la realización de las biopsias mamarias indicadas mediante mamotomo, como se aprecia en la figura 21, en su mayoría

correspondían a lesiones mamarias benignas, en 90 pacientes (44,1% de todas las biopsias). En el resto de pacientes, en 33 de ellos (16,1%) fue de CDIS y en 26 de ellos (12,7%) el diagnóstico fue de lesiones premalignas (HDA, HLA, CLIS).

Por último en 56 de ellos (27,3%) se diagnosticó un carcinoma infiltrante.

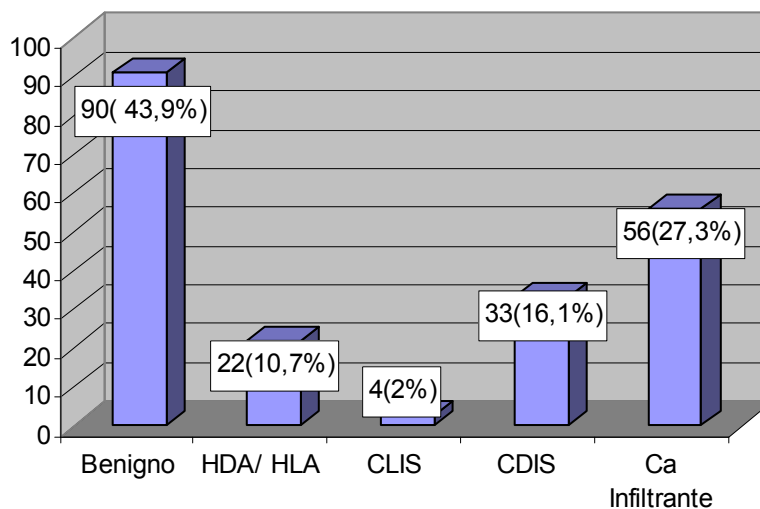


Figura 21. Resultado anatomopatológico de las biopsias mamarias asistidas por vacío (mamotomo)

En cuanto a los *resultados histológicos benignos* (44,1% de todas las biopsias) a tener en cuenta que se les evitó la realización de una biopsia quirúrgica al haber realizado la biopsia mediante mamotomo de manera ambulatoria, a estas pacientes posteriormente se les se aplicó un protocolo de seguimiento con pruebas de imagen a los 6 meses de la biopsia y posteriormente anual. De las lesiones benignas las más frecuentes correspondían a adenosis

(24 pacientes, 26,6%), hiperplasias intraductales sin atipia (18 pacientes, 20%), cambios involutivos (14 pacientes, 15,5%) y fibrosis (11 pacientes, 12,2%) (Fig 22).

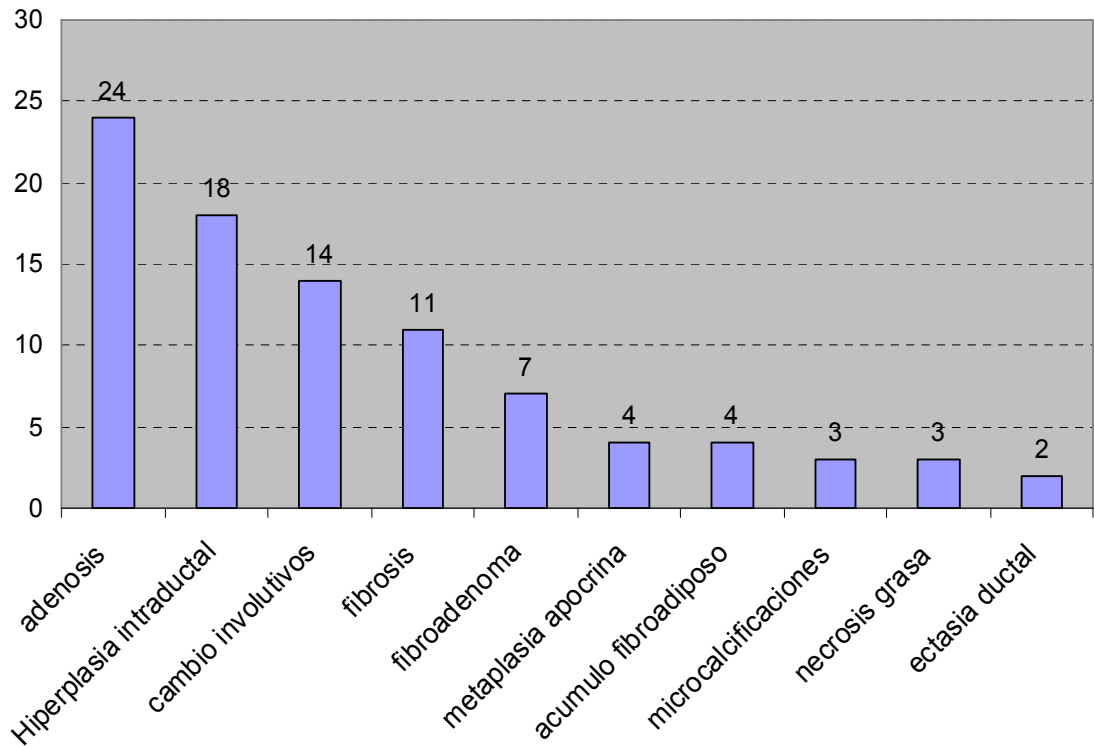


Figura 22. Resultado anatomopatológico de las lesiones mamarias benignas (mamotomo).

En el resto de pacientes, en 26 de ellos (12,3%) el diagnóstico fue de *lesiones premalignas* (*HDA, HLA, CLIS*) y en 33 de ellos (16,1%) fue de *CDIS*; destacar como en estos dos últimos grupos de pacientes se llevó a cabo una biopsia quirúrgica posterior confirmatoria del diagnóstico, debido a la posibilidad de infravaloración en las mismas.

Por último en 56 de ellos (27,3%) se diagnóstico un *carcinoma infiltrante*, de estos 45 casos (80,3%) fueron carcinomas ductales infiltrantes, 7 casos (12,5%) carcinomas lobulillares infiltrantes, 2 casos (3,5%) carcinomas tubulares, 1 caso (1,7%) carcinoma mucinoso y 1 carcinoma microinfiltrante (Fig 23). En todos estos pacientes la biopsia mediante mamotomo resultaba diagnóstica, permitiendo de esta manera la programación de la cirugía oncológica correspondiente.

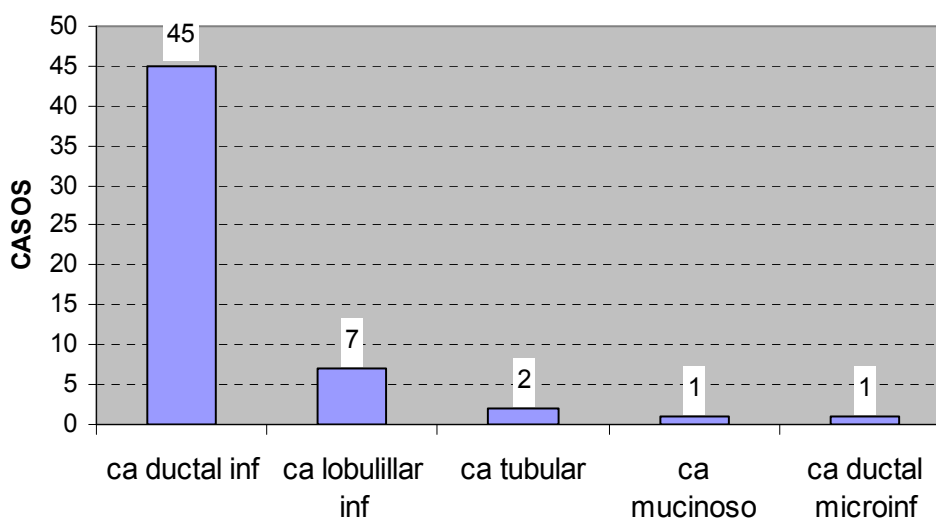


Figura 23. Resultado anatomopatológico de los carcinomas infiltrantes (mamotomo).

4.3.2 BIOPSIA QUIRÚRGICA RADIOGUIADA (BIOPSIA CON ARPÓN)

POSTMAMOTOMO:

Tras los resultados obtenidos, se realizaron biopsias quirúrgicas radioguiadas en los siguientes supuestos:

- Debido a la posibilidad de infravaloración en el diagnóstico histológico en el caso de las HDA/HLA y en los CDIS/CLIS se llevaron a cabo biopsias quirúrgicas guiadas con un arpón para diagnóstico definitivo en 58 pacientes; 1 caso lo hemos considerado perdido pues la paciente no continuó estudio después de haber llevado a cabo un mamotomo con resultado anatomopatológico de hiperplasia atípica, con lo cual no se le realizó la biopsia con arpón.
- También se realizó una biopsia quirúrgica en 55 pacientes con diagnóstico de carcinomas infiltrantes en la biopsia con mamotomo, con un fin ya no diagnóstico sino como tratamiento definitivo oncológico; 1 caso los hemos considerado como perdido, pues a pesar de tener diagnóstico histológico mediante el mamotomo de carcinoma ductal infiltrante, no se llevó a cabo biopsia con arpón por diagnosticarle a la paciente metástasis óseas (en el transcurso de tiempo entre el mamotomo y la realización de la biopsia con arpón).
- Por último, se realizó una biopsia con arpón en 7 casos con un diagnóstico histológico mediante mamotomo benigno, en los cuales debido a la discordancia radiológica o fallo en la realización de la técnica, se indicó por

parte del servicio de radiodiagnóstico del hospital la necesidad de confirmación histológica quirúrgica.

Por tanto se llevaron a cabo un total de 120 biopsias quirúrgicas guiadas con arpón, frente a aquellas 83 lesiones mamarias no palpables en las que no fue necesario llevar a cabo biopsia quirúrgica al haber efectuado la biopsia con mamotomo con resultado de benignidad.

4.3.2.1 El **resultado anatomopatológico** obtenido tras la realización de las biopsias quirúrgicas con arpón en su mayoría correspondían, en 63 pacientes (52,5% de todas las biopsias), a carcinomas infiltrantes. En el resto de pacientes, en 25 de ellos (20,8%) el diagnóstico fue de CDIS, en 15 de ellos (12,5%) fue de lesiones premalignas (HDA, HLA, CLIS) y en 17 de ellos (14,3%) fueron lesiones benignas (Fig 24).

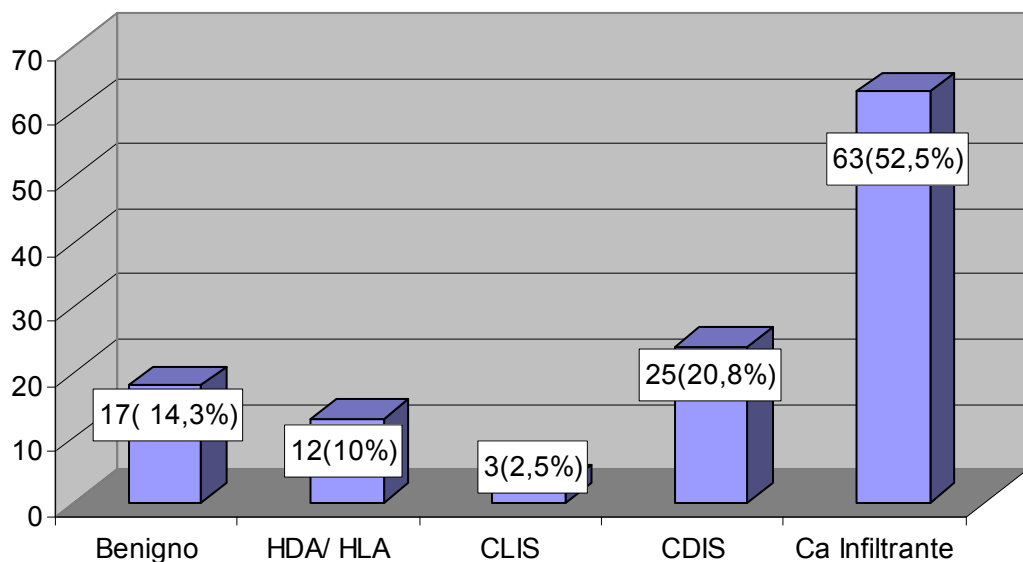


Figura 24. Resultado anatomopatológico de las biopsias mamarias radioguiadas (biopsia con arpón).

En cuanto a los *resultados histológicos benignos* (14,3 % de todas las biopsias) 4 casos fueron adenosis, 4 casos hiperplasias intraductales sin atipia, 3 fibrosis, 3 fibroadenomas, 1 metaplasia apocrina, 1 acumulo fibroadiposo y 1 necrosis grasa (Fig 25).

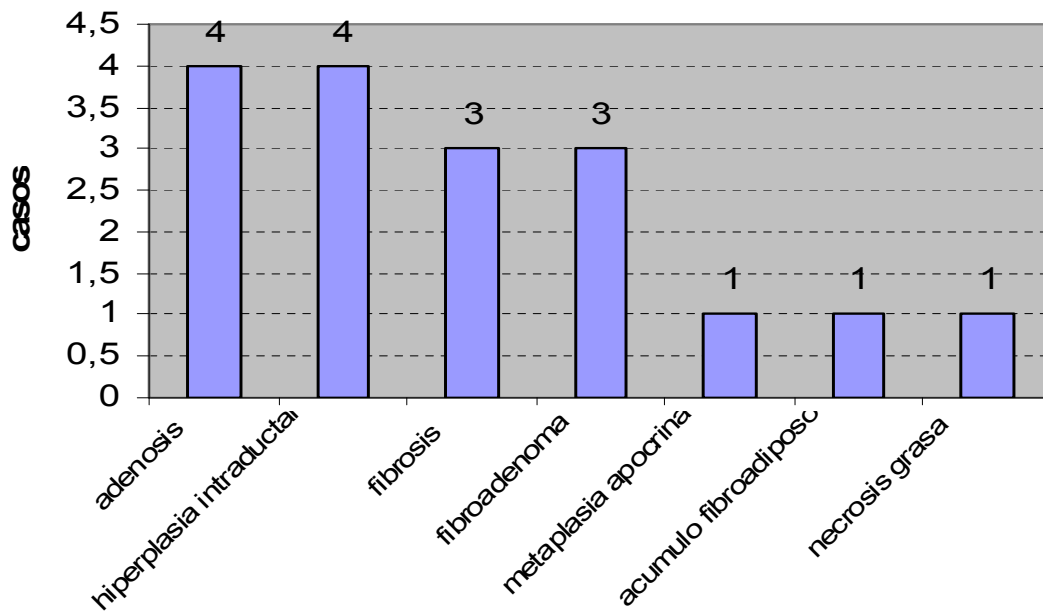


Figura 25. Resultado anatomopatológico de las lesiones mamarias benignas mediante biopsia radioguiada (biopsia con arpón).

En el resto de pacientes, en 15 de ellos (12,5%) el diagnóstico fue de *lesiones premalignas* (HDA, HLA, CLIS) y en 25 de ellos (20,8%) fue de CDIS.

Por último en 63 de ellos (52,5%) se diagnóstico un *carcinoma infiltrante*, de estos 48 casos (76,2 %) fueron carcinomas ductales infiltrantes, 9 casos (14,3%) carcinomas lobulillares infiltrantes, 4 casos (6,3%) carcinomas tubulares, 2 casos (3,2%) carcinomas mucinosos (Fig 26).

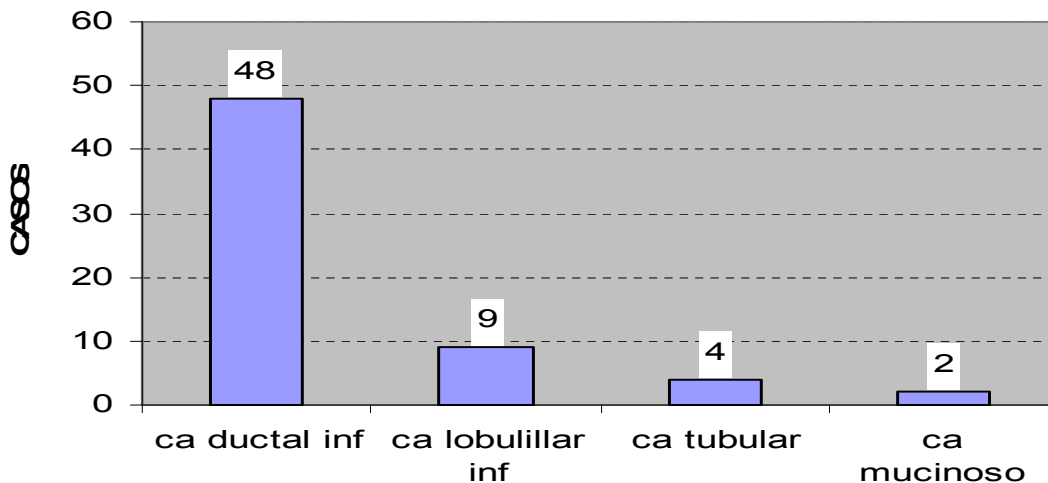


Figura 26. Resultado anatomopatológico de los carcinomas infiltrantes mediante biopsia radioguiada (biopsia con arpón).

4.3.2.2 El **tamaño tumoral medio** de los carcinomas (in situ o infiltrantes) fue de 13,5 mm (rango 2-30).

4.3.2.3 El **grado histológico** de los carcinomas (in situ o infiltrantes): Teniendo en cuenta no sólo los resultados de las biopsias quirúrgicas (63 carcinomas infiltrantes, 25 CDIS) sino también aquellas 2 biopsias mediante mamotomo con diagnósticos de CDIS y carcinoma infiltrante y en las cuales tras llevar a cabo el mamotomo no se evidenció tumor residual.

- grado I: 15 pacientes (16,6%).
- grado II: 46 pacientes (51,1%).
- grado III: 29 pacientes (32,2%).

4.3.2.4 En el caso de los carcinomas el resultado del **análisis histológico de los bordes tras la biopsia quirúrgica** fue:

- Bordes libres (tumor con más de 2 mm de margen): 59 pacientes (67 %).
- Bordes afectados: 27 pacientes (30,6%); Por tanto requirieron una segunda cirugía de ampliación aquellos con diagnóstico histológico de CDIS e infiltrante, no aquellos con diagnóstico de CLIS.
- Bordes escasos (tumor situado a menos de 2 mm del borde): 2 pacientes (2,2%).

4.3.2.5 Igualmente en aquellos casos con diagnóstico histopatológico de carcinoma solicitábamos el **análisis inmunohistoquímico de la pieza**:

La mayoría de las pacientes con diagnóstico de carcinoma presentaban receptores hormonales positivos (90,9% de las pacientes) frente a una minoría con receptores hormonales negativos (9%); Sin embargo la mayoría presentaban CERB-2 negativo (78,4% de las pacientes) y en cuanto al marcador P53 se encontraba equilibrado con un 50% de pacientes con positividad al mismo frente a un 50% de negatividad.

Según la clasificación de Perou et al (2000) la mayoría de pacientes (86,3%) correspondían con un subtipo Luminal A: RE (+), RP (+), Cerb2 (-) (Tabla 10).

A tener en cuenta que se consideran como perdidos 2 pacientes con diagnóstico de CDIS a los que no se les realizó inmunohistoquímica.

Tabla 10. Resultado análisis inmunohistoquímico de la pieza quirúrgica.

	<i>POSITIVOS</i>	<i>NEGATIVOS</i>
<i>Receptores hormonales</i>	80 pacientes (90,9%)	8 pacientes (9%)
<i>CERB-2</i>	19 pacientes (21,6 %)	69 pacientes (78,4%)
<i>P53</i>	44 pacientes (50%)	44 pacientes (50%)

4.3.2.6 Se llevó a cabo una segunda cirugía con realización de **ganglio centinela** en aquellos pacientes con el diagnóstico histológico de carcinoma in situ extenso (8 pacientes) y en aquellos casos de carcinoma infiltrante en los cuales no estuviese contraindicada la técnica (por axila clínicamente positiva , por diagnóstico previo de afectación axilar mediante eco axilar –PAAF o por presentar metástasis de entrada), de esta manera en 5 de nuestras pacientes se contraindicó, realizándose una linfadenectomía de entrada en 4 de ellos(el caso restante se trataba de una paciente con metástasis óseas de entrada en la cual no era necesario realizar estadificación axilar), con lo cual se llevó a cabo el ganglio centinela en 58 de los 63

pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante y en 1 paciente con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante en mamotomo pero sin tumor residual en la biopsia con arpón. Fueron por tanto un total de 67 ganglios centinela, 11 de los cuales (16,4%) dieron positivo en la biopsia intraoperatoria realizando una linfadenectomía posterior, junto con los 4 casos en los que se indicó de entrada una linfadenectomía (Fig 27).

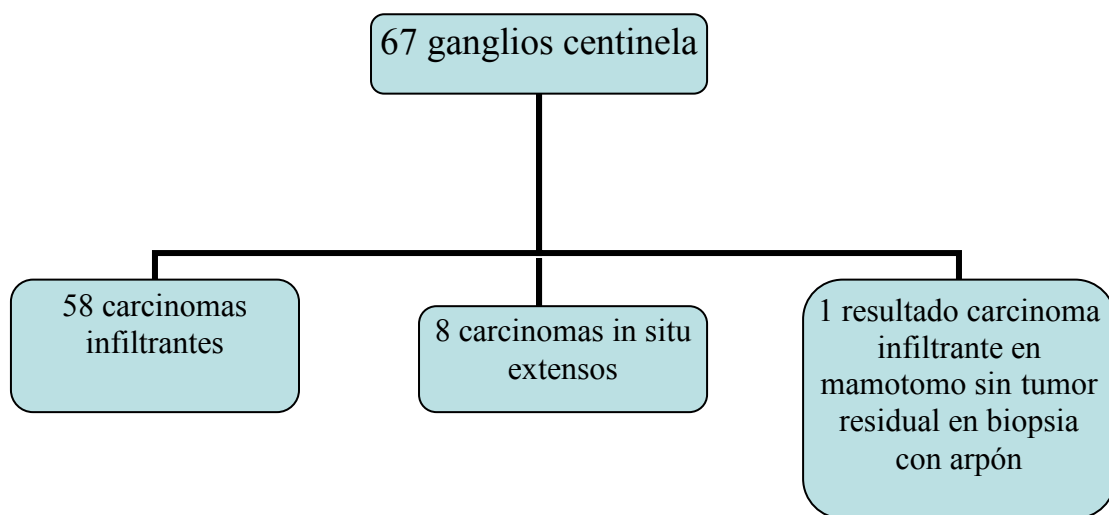


Figura 27. Realización de linfadenectomias axilares selectivas (técnica de ganglio centinela).

4.3.2.7 En cuanto a la realización de tumorectomías frente a realización de mastectomía en aquellos casos con diagnóstico de carcinoma in situ/ infiltrante vemos:

-28 mastectomías de las cuales 20 correspondían a carcinomas infiltrantes y 8 de ellas a carcinomas ductales in situ (Fig 28).

-64 tumorectomías entre carcinomas infiltrantes y carcinomas in situ (Fig 28).

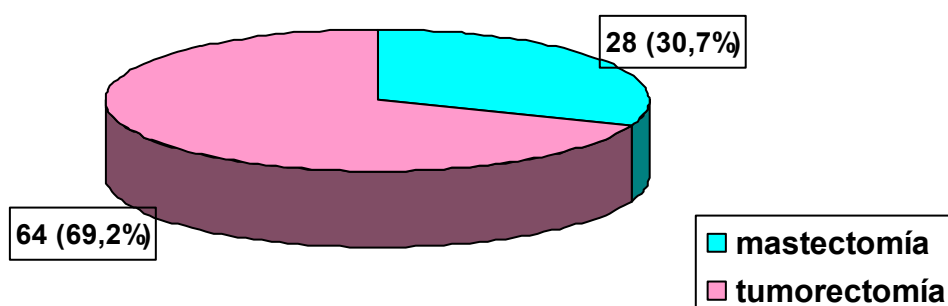


Figura 28. Tratamiento quirúrgico efectuado en los carcinomas de mama diagnosticados mediante mamotomo y biopsia radioguiada.

4.3.2.8 Como tratamiento adyuvante de los carcinomas se realizó:

- Quimioterapia: 20 pacientes (31,2%) de los 64 diagnósticos de carcinomas infiltrantes (63 en biopsia arpon más 1 diagnóstico en mamotomo sin tumor residual posterior).

- Radioterapia: 46 pacientes (51,6%) de los 89 diagnósticos de carcinomas (ductal in situ e infiltrantes).
- Prescribimos tratamiento de hormonoterapia (tamoxifeno, inhibidores aromatasas) en aquellos con receptores hormonales positivos (91,2% de las pacientes), al igual que tratamiento adyuvante con el anticuerpo monoclonal trastuzumab en aquellas pacientes con CERB2 positivo (79,1 % de las pacientes).

4.4 ESTUDIO COMPARATIVO DEL DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO INICIAL CON EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO POSTERIOR.

4.4.1 Diagnóstico radiológico inicial y resultado histológico mediante biopsia con mamotomo

Realizamos una comparación entre el diagnóstico radiológico inicial mediante la clasificación de Birads y el diagnóstico histológico posterior obtenido con la realización de la biopsia mediante mamotomo.

Apreciando, que de los 56 casos de carcinoma infiltrante diagnosticados mediante biopsia con mamotomo habían sido clasificados anteriormente como Birads IV 48 casos (85,7%), como Birads V 7 casos (12,5%), mientras que sólo 1 de ellos (1,8%) había sido etiquetado como Birads III (Fig 29).

Por tanto, en el 98,2% de los casos con diagnóstico histológico de carcinoma infiltrante hubo una sospecha clara radiológica inicial de malignidad que fue confirmada posteriormente.

CARCINOMAS INFILTRANTES

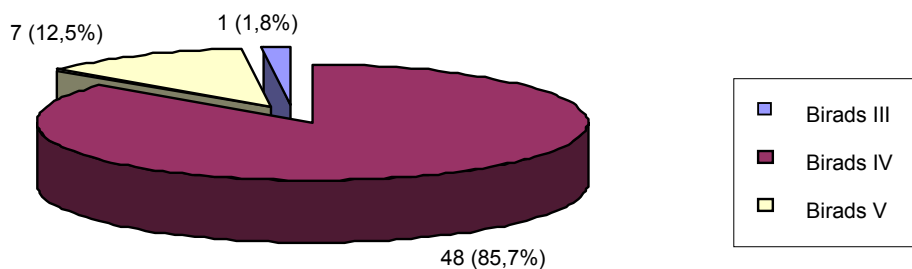


Figura 29. Diagnóstico radiológico previo (clasificación Birads) en los diagnósticos histológicos de carcinomas infiltrantes mediante mamotomo.

Al igual que en los 37 casos de carcinomas in situ diagnosticados mediante mamotomo que habían sido clasificados previamente en Birads IV 33 casos (89,1%) y como Birads III 4 casos (10,8 %) (Fig 30).

CARCINOMAS IN SITU

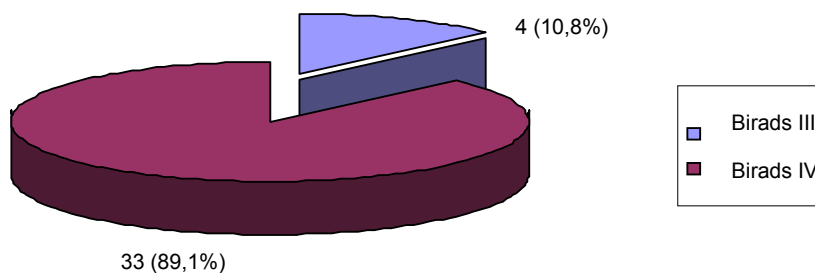


Figura 30. Diagnóstico radiológico previo (clasificación Birads) en los diagnósticos histológicos de carcinomas in situ mediante mamotomo.

Por tanto podemos concluir que 88 casos de cáncer in situ o infiltrante (94.6% del total de cánceres) diagnosticados mediante mamotomo habían sido clasificados previamente como Birads IV-V; Siendo estos resultados estadísticamente significativos ($p < 0,01$) (Tabla 11).

Tabla 11. Tabla de contingencia Birads-Histología del mamotomo.

Histología del mamotomo	Clasificación BIRADS			TOTAL
	Birads 3	Birads 4	Birads 5	
Benigna	14 (15,6%)	74 (82,2%)	2 (2,2%)	90 (100%)
Hiperplasia atípica	2 (9,1%)	20 (90,9%)	0 (0%)	22 (100%)
CLIS	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)	4 (100%)
CDIS	1 (3%)	32 (97%)	0 (0%)	33 (100%)
Ca infiltrante	1 (1,8%)	48 (85,7%)	7 (12,5%)	56 (100%)
TOTAL	21 (10,2%)	175 (85,4%)	9 (4,4%)	205 (100%)

Tabla de contingencia Birads * Histología mamotomo

		Histología mamotomo					Total	
		Benigna	Hiperplasia atípica	CLIS	CDIS	Ca infiltrante		
Birads	3	Recuento	14	2	3	1	1	21
		% de Histología mamotomo	15,6%	9,1%	75,0%	3,0%	1,8%	10,2%
	4	Recuento	74	20	1	32	48	175
		% de Histología mamotomo	82,2%	90,9%	25,0%	97,0%	85,7%	85,4%
	5	Recuento	2	0	0	0	7	9
		% de Histología mamotomo	2,2%	,0%	,0%	,0%	12,5%	4,4%
Total		Recuento	90	22	4	33	56	205
		% de Histología mamotomo	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	38,824 ^a	8	,000
Razón de verosimilitudes	32,215	8	,000
Asociación lineal por lineal	12,663	1	,000
N de casos válidos	205		

a. 9 casillas (60,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,18.

De igual manera se realizó el análisis de manera inversa, tomando como referencia el diagnóstico radiológico inicial y llevando a cabo una comparación con el resultado histológico posterior obtenido mediante biopsia con mamotomo.

Se aprecia como en la clasificación Birads previa a la biopsia, de los casos etiquetados como Birads V un 77,8% de ellos correspondieron posteriormente en la biopsia con

mamotomo con carcinomas infiltrantes, mientras que el 22,25% restante fueron resultados benignos (Fig 33).

A su vez de los casos etiquetados como Birads III la mayoría, un 66,7% de los casos fueron resultados benignos pudiendo concluir que la asignación a este grupo había sido correcta pues solo en una minoría correspondían a lesiones premalignas (23,8%) o malignas (9,6%), estando bien indicado el control a corto plazo o la biopsia de entrada si así se decidía (Fig 31).

En cuanto a los casos etiquetados como Birads IV el 43,2% de los casos fueron lesiones benignas, mientras que un 45,7% malignas y un 12% correspondieron a lesiones premalignas (Fig 32).

Siendo estos resultados estadísticamente significativos ($p < 0,01$) (Tabla 12).

Conforme aumentaba el grado de sospecha radiológica (clasificación Birads) se incrementaba el número de diagnósticos histológicos de malignidad o premalignidad.

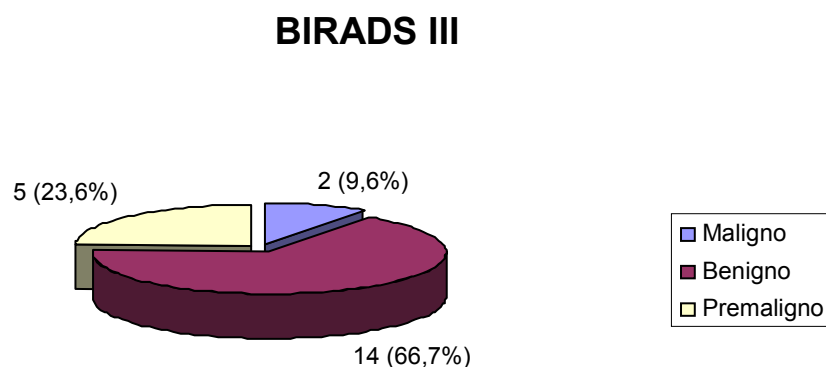


Figura 31. Diagnóstico histológico mediante biopsia con mamotomo en los casos etiquetados como Birads III.

BIRADS IV

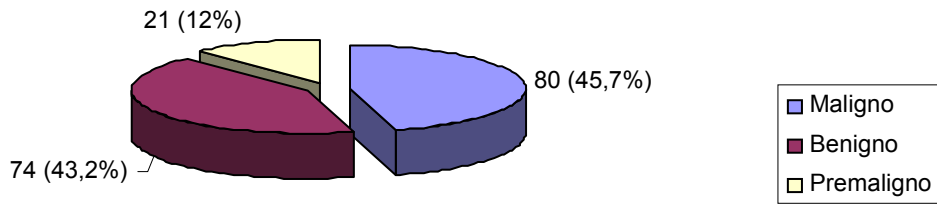


Figura 32. Diagnóstico histológico mediante biopsia con mamotomo en los casos etiquetados como Birads IV.

BIRADS V

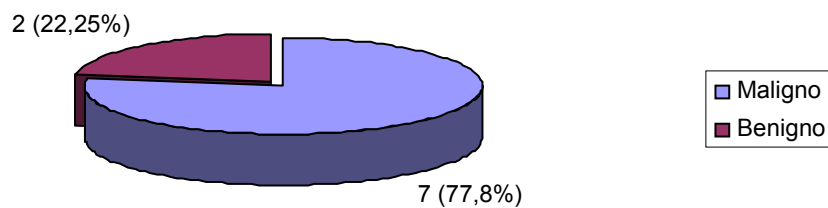


Figura 33. Diagnóstico histológico mediante biopsia con mamotomo en los casos etiquetados como Birads V.

Tabla 12. Tabla II de contingencia Birads-Histología del mamotomo

Histología del mamotomo	Clasificación BIRADS			TOTAL
	Birads 3	Birads 4	Birads 5	
Benigna	14 (66,7%)	74 (42,3%)	2 (22,2%)	90 (43,9%)
Hiperplasia atípica	2 (9,7%)	20 (11,4%)	0 (0%)	22 (10,7%)
CLIS	3 (14,3%)	1 (6%)	0 (0%)	4 (2%)
CDIS	1 (4,8%)	32 (18,3%)	0 (0%)	33 (16,1%)
Ca infiltrante	1 (4,8%)	48 (27,4%)	7 (77,8%)	56 (27,3%)
TOTAL	21 (100%)	175 (100%)	9 (100%)	205 (100%)

Tabla de contingencia Birads * Histología mamotomo

		Histología mamotomo					Total
		Benigna	Hiperplasia atípica	CLIS	CDIS	Ca infiltrante	
Birads 3	Recuento	14	2	3	1	1	21
	% de Birads	66,7%	9,5%	14,3%	4,8%	4,8%	100,0%
4	Recuento	74	20	1	32	48	175
	% de Birads	42,3%	11,4%	,6%	18,3%	27,4%	100,0%
5	Recuento	2	0	0	0	7	9
	% de Birads	22,2%	,0%	,0%	,0%	77,8%	100,0%
Total	Recuento	90	22	4	33	56	205
	% de Birads	43,9%	10,7%	2,0%	16,1%	27,3%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	38,824 ^a	8	,000
Razón de verosimilitudes	32,215	8	,000
Asociación lineal por lineal	12,663	1	,000
N de casos válidos	205		

a. 9 casillas (60,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,18.

4.4.2 Diagnóstico radiológico inicial y resultado histológico mediante biopsia radioguiada con arpón postmamotomo

Igualmente efectuamos la misma comparación (diagnóstico radiológico inicial Birads – diagnóstico histológico final) tras obtener el diagnóstico histológico mediante la biopsia con arpón en aquellos casos en los que estaba indicado (posibilidad de infravaloración en el diagnóstico histológico, en aquellos casos con diagnóstico mediante mamotomo de carcinoma infiltrante para confirmar histología y en aquellos casos de discordancia entre el

diagnóstico radiológico y el resultado obtenido mediante biopsia con mamotomo; total 120 biopsias con arpón).

Se obtuvieron los siguientes resultados:

De los 63 casos de carcinoma infiltrante diagnosticados mediante biopsia con arpón habían sido clasificados anteriormente como Birads IV 55 casos (87,3%), como Birads V 6 casos (9,5%), mientras que sólo 2 de ellos (3,2%) había sido etiquetado como Birads III; por tanto en el 96,8% de los casos con diagnóstico histológico de carcinoma infiltrante hubo una sospecha clara radiológica inicial de malignidad que fue confirmada posteriormente (Fig 34).

CARCINOMA INFILTRANTE

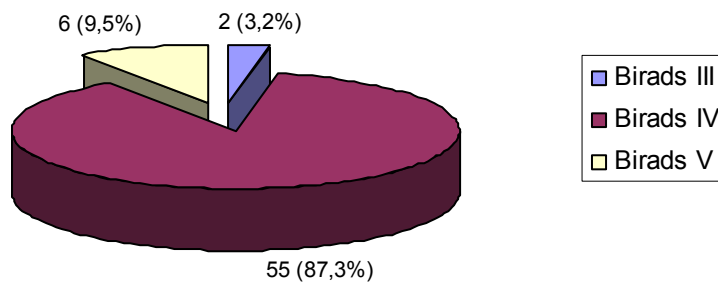


Figura 34. Diagnóstico radiológico previo (clasificación Birads) en los diagnósticos histológicos de carcinomas infiltrantes mediante biopsia con arpón.

De los 28 casos de carcinomas in situ diagnosticados mediante arpón habían sido clasificados previamente en Birads IV 25 casos (89,3%) y como Birads III 3 casos (10,7%) (Fig 35).

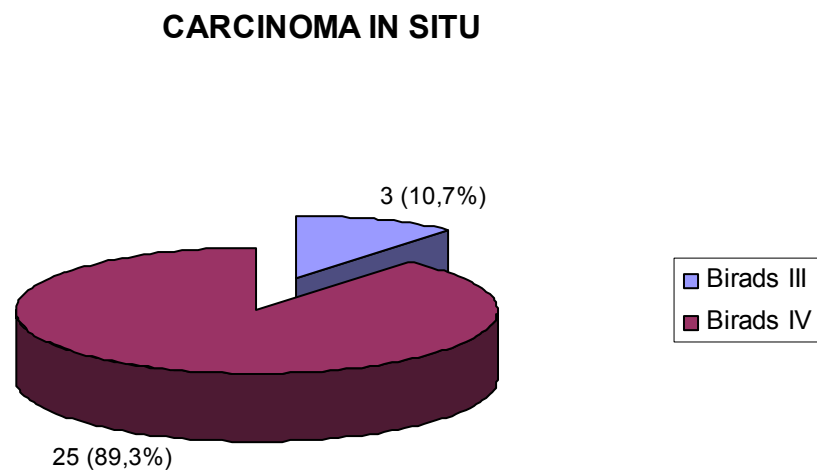


Figura 35. Diagnóstico radiológico previo (clasificación Birads) en los diagnósticos histológicos de carcinomas in situ mediante arpón.

Por tanto podemos concluir que 86 casos de cáncer in situ o infiltrante (94,5% del total de canceres) diagnosticados mediante biopsia con arpón habían sido clasificados previamente

como Birads IV-V; No siendo estos resultados estadísticamente significativos ($p=0,13$) (Tabla 13).

Tabla 13. Tabla de contingencia Birads-Histología del arpón.

Histología del mamotomo	Clasificación BIRADS			TOTAL
	Birads 3	Birads 4	Birads 5	
Benigna	2 (11,8%)	15 (88,2%)	0 (0%)	17 (100%)
Hiperplasia atípica	0 (0%)	12 (100%)	0 (0%)	12 (100%)
CLIS	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0 (0%)	3 (100%)
CDIS	2 (8%)	23 (92%)	0 (0%)	25 (100%)
Ca infiltrante	2 (3,2%)	55 (87,3%)	6 (9,5%)	63 (100%)
TOTAL	7(5,8%)	107 (89,2%)	6 (5%)	120 (100%)

Tabla de contingencia Birads * Histología del arpón

		Histología del arpón					Total
		Benigno	Hiperplasia atípica	CLIS	CDIS	Ca infiltrante	
Birads 3	Recuento	2	0	1	2	2	7
	% de Histología del	11,8%	,0%	33,3%	8,0%	3,2%	5,8%
4	Recuento	15	12	2	23	55	107
	% de Histología del	88,2%	100,0%	66,7%	92,0%	87,3%	89,2%
5	Recuento	0	0	0	0	6	6
	% de Histología del	,0%	,0%	,0%	,0%	9,5%	5,0%
Total	Recuento	17	12	3	25	63	120
	% de Histología del	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,385 ^a	8	,135
Razón de verosimilitudes	13,241	8	,104
Asociación lineal por lineal	4,086	1	,043
N de casos válidos	120		

a. 11 casillas (73,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,15.

De igual manera se realizó el análisis de manera inversa , tomando como referencia el diagnóstico radiológico inicial y llevando a cabo una comparación con el resultado histológico posterior obtenido mediante biopsia con arpón; se aprecia como en la clasificación Birads previa a la biopsia, de los casos etiquetados como Birads V un 100% de ellos correspondieron posteriormente en la biopsia con arpón con carcinomas infiltrantes (Fig. 38); A su vez de los casos etiquetados como Birads III un 28,6% de los

casos fueron resultados benignos, un 14,3% lesiones premalignas y un 57,2% malignas (Fig 36).

En cuanto a los casos etiquetados como Birads IV el 14% de los casos fueron lesiones benignas, mientras que un 72,9% malignas y un 13,1% correspondieron a lesiones premalignas (Fig 37).

No siendo estos resultados estadísticamente significativos ($p=0,13$) (Tabla 14).

Hay que tener en cuenta que no a todas las pacientes se les realizó una biopsia con arpón, sino que previamente se les había efectuado una biopsia con mamotomo, y sólo se realizaba la biopsia con arpón posteriormente si se cumplían determinadas condiciones (en caso de diagnóstico de lesiones premalignas o malignas, o en casos de discordancia historadiológica), con lo cual puede haber un sesgo en los resultados obtenidos cuando se efectúa una comparación directa con el diagnóstico radiológico previo.

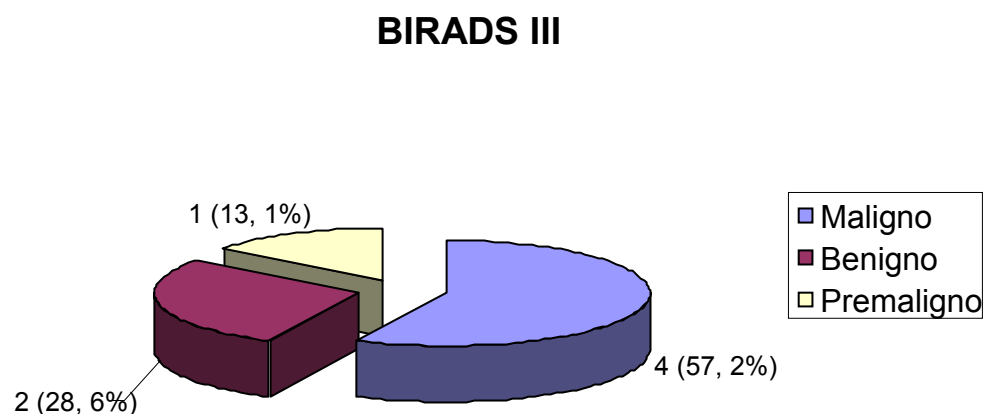


Figura 36. Diagnóstico histológico mediante biopsia con arpón en los casos etiquetados como Birads III.

BIRADS IV

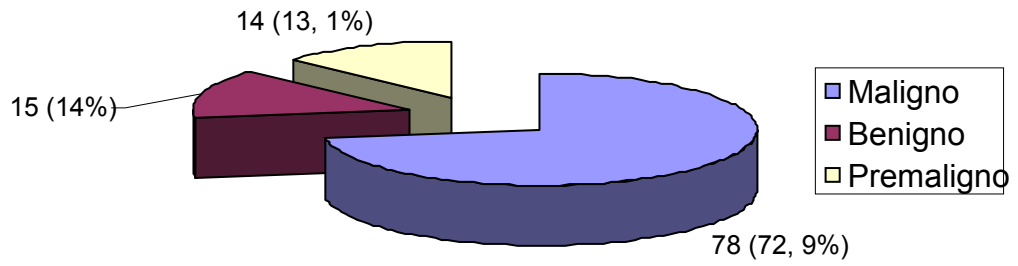


Figura 37. Diagnóstico histológico mediante biopsia con arpón en los casos etiquetados como Birads IV.

BIRADS V

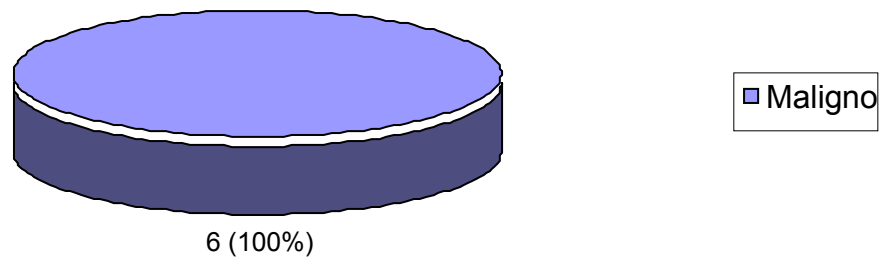


Figura 38. Diagnóstico histológico mediante biopsia con arpón en los casos etiquetados como Birads V.

Tabla 14. Tabla II de contingencia Birads-Histología del arpón.

Histología del mamotomo	Clasificación BIRADS			TOTAL
	Birads 3	Birads 4	Birads 5	
Benigna	2 (28,6%)	15 (14%)	0 (0%)	17 (14,2%)
Hiperplasia atípica	0 (0%)	12 (11,2%)	0 (0%)	12 (10%)
CLIS	1 (14,3%)	2 (1,9%)	0 (0%)	3 (2,5%)
CDIS	2 (28,6%)	23 (21,5%)	0 (0%)	25 (20,8%)
Ca infiltrante	2 (28,6%)	55 (51,4%)	6 (100%)	63 (52,5%)
TOTAL	7 (100%)	107 (100%)	6 (100%)	120 (100%)

Tabla de contingencia Birads * Histología del arpón

			Histología del arpón				Total
			Benigno	Hiperplasia atípica	CLIS	CDIS	
Birads 3	Recuento	2	0	1	2	2	7
	% de Birads	28,6%	,0%	14,3%	28,6%	28,6%	100,0%
4	Recuento	15	12	2	23	55	107
	% de Birads	14,0%	11,2%	1,9%	21,5%	51,4%	100,0%
5	Recuento	0	0	0	0	6	6
	% de Birads	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%	100,0%
Total	Recuento	17	12	3	25	63	120
	% de Birads	14,2%	10,0%	2,5%	20,8%	52,5%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,385 ^a	8	,135
Razón de verosimilitudes	13,241	8	,104
Asociación lineal por lineal	4,086	1	,043
N de casos válidos	120		

a. 11 casillas (73,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,15.

4.5 ESTUDIO COMPARATIVO DEL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO MEDIANTE MAMOTOMO CON EL HISTOLÓGICO POSTERIOR MEDIANTE BIOPSIA RADIOGUIADA (ARPÓN). TASA DE INFRAVALORACIÓN DE LA TÉCNICA.

Realizamos un estudio comparativo en aquellos casos en los que se efectuó en un primer tiempo mamotomo y posteriormente una biopsia con arpón, con objeto de evaluar la tasa de infravaloración de la biopsia asistida por vacío (mamotomo) con respecto al resultado histológico obtenido posteriormente en la biopsia quirúrgica en nuestra muestra de pacientes, y así correlacionarla con la descrita en las series revisadas en la literatura.

Los resultados se detallan a continuación:

De las 65 biopsias con arpón que fueron efectuadas de modo diagnóstico por el riesgo de infravaloración del mamotomo (el resto de biopsias con arpón eran diagnósticos histológicos previos en la biopsia mediante mamotomo de carcinomas infiltrantes, con lo cual se trataban de arpones terapéuticos) 11 de ellas se correlacionaban con diagnósticos histológicos de mayor severidad que en biopsia previa con mamotomo, es decir el riesgo de infravaloración fue del 16,9%, similar a la tasa global de infravaloración descrita en la literatura. Los resultados obtenidos presentaban significación estadística ($p < 0,01$).

En las 7 biopsias mediante mamotomo con resultado histológico benigno en las cuales se había indicado una biopsia con arpón (debido a la discordancia radiológica o por fallo en la realización de la técnica), se evidenció benignidad en el resultado histológico obtenido mediante la biopsia radioguiada con arpón.

Si nos centramos en el subgrupo de hiperplasias atípicas diagnosticadas mediante mamotomo se observa como en 1 caso (4,8%) fue un CDIS y en otro caso (4,8%) fue un carcinoma ductal infiltrante. En global en este grupo la tasa de infravaloración fue del 9,6%.

En el subgrupo de CLIS 1 caso (25%) fue un CDIS y otro caso (25 %) fue un carcinoma ductal infiltrante. En global en este grupo la tasa de infravaloración fue del 50%, pero debemos hacer mención al bajo número de muestra en este grupo que probablemente introduzca un sesgo en el resultado final.

Por último en el subgrupo de CDIS 7 casos (21,2%) correspondieron en la biopsia radioguiada con un carcinoma ductal infiltrante. Por tanto en este grupo la tasa de infravaloración fue del 21,2 %.

En el análisis por subgrupos se observa como la tasa de infravaloración es mayor en aquellos casos de CDIS/ CLIS frente a aquellos casos de hiperplasia atípicas, lo cual no coincide con lo señalado en la revisión bibliográfica realizada.

Tabla 15. Tabla comparativa de resultado histológico entre biopsia mamotomo y biopsia arpón.

		HISTOLOGÍA DE LA BIOPSIA CON MAMOTOMO QUE PRECISÓ BIOPSIA CON ARPÓN POSTERIOR (N=120)					TOTAL
		Benigno	Hiperplasia atípica	CLIS	CDIS	Ca infiltrante	
HISTOLOGÍA DE LA BIOPSIA CON ARPÓN	Benigno	7 (100%)	8 (38,1%)	0	1 (3%)	1 (1,8%)	17 (14,2%)
	Hiperplasia atípica	0	9 (42,9%)	1 (25%)	2 (6,1%)	0	12 (10%)
	CLIS	0	2 (9,5%)	1 (25%)	0	0	3 (2,5%)
	CDIS	0	1 (4,8%)	1 (25%)	23 (69,7%)	0	25 (20,8%)
	Ca infiltrante	0	1 (4,8%)	1 (25%)	7 (21,2%)	54 (98,2%)	63 (52,5%)
TOTAL		7 (100%)	21(100%)	4(100%)	33(100%)	55(100%)	120 (100%)

4.6 SEGURIDAD DE LAS TÉCNICAS DE BIOPSIA DE LESIONES MAMARIAS NO PALPABLES. COMPLICACIONES ASOCIADAS.

Las posibles complicaciones de la biopsia con mamotomo son poco frecuentes pero podemos citar entre ellas el síncope, el dolor, equimosis, infecciones y las hemorragias (para lo cual se solicita previamente un estudio de coagulación).

En nuestra serie sólo se evidenciaron 2 hematomas postmamotomo (0,9% del total de biopsias con mamotomo), ante los cuales la conducta fue expectante (Fig 39).

En cuanto a las posibles complicaciones asociadas a la biopsia quirúrgica llevada a cabo tras efectuar el mamotomo, sólo se objetivaron 2 hematomas postquirúrgicos (1,6% del total de biopsias con arpón), ante los cuales se realizó una revisión en quirófano del lecho quirúrgico (Fig 40).

No se objetivaron ni en las biopsias mediante mamotomo ni en las biopsias quirúrgicas llevadas a cabo posteriormente otro tipo de complicaciones como las descritas en la literatura.

Por tanto podemos afirmar que la biopsia mediante mamotomo es una técnica con pocos efectos adversos y que son, en la mayoría de los casos, complicaciones de escasa relevancia.

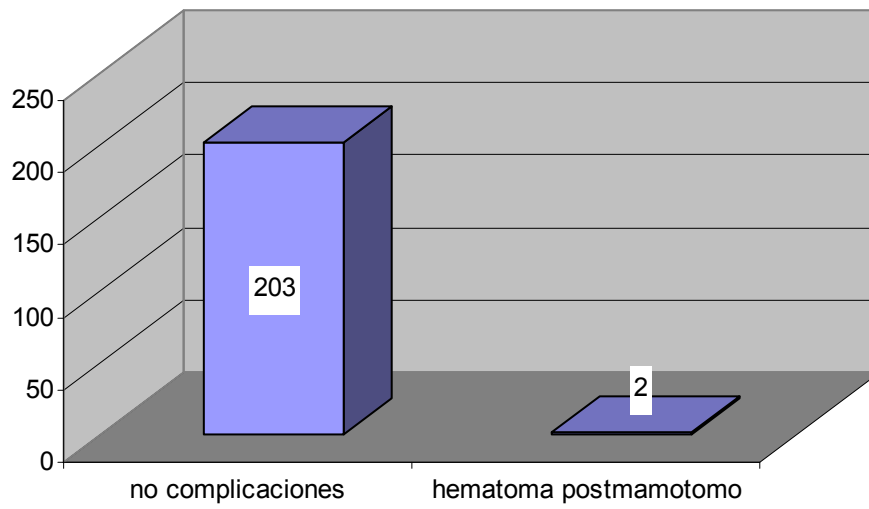


Figura 39. Complicaciones tras biopsia con mamotomo.

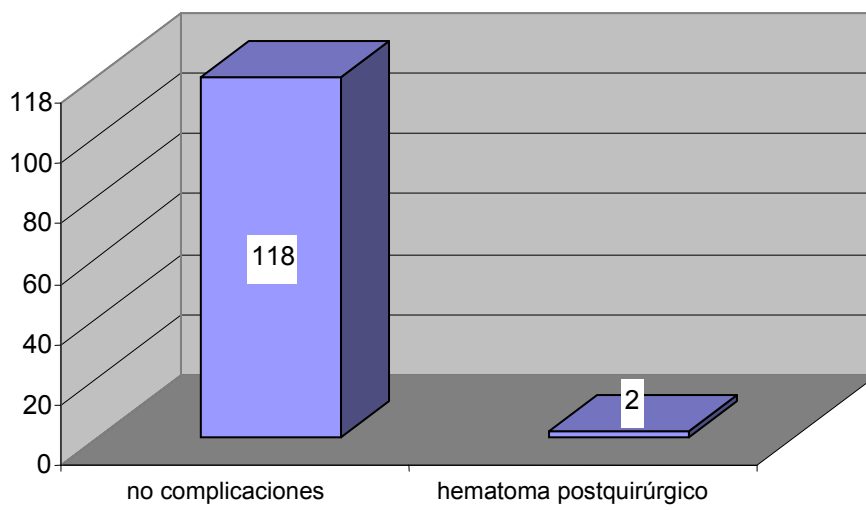


Figura 40. Complicaciones tras biopsia quirúrgica mediante arpón postmamotomo.

4.7 SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES TRAS DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO BENIGNO EN LA BIOPSIA CON MAMOTOMO. EFECTIVIDAD DE LA TÉCNICA.

En cuanto a los *resultados histológicos benignos* (90 pacientes, 43,9% de todas las biopsias con mamotomo) en 7 de ellas se realizó una biopsia quirúrgica debido a discordancia radiológica o fallo en la realización de la técnica, mientras que en el resto (83 pacientes, 40,5% de todas las biopsias con mamotomo) se les se aplicó un protocolo de seguimiento con pruebas de imagen a los 6 meses de la biopsia y posteriormente anual.

Por tanto se llevó a cabo seguimiento mediante pruebas de imagen en 83 de ellas con una media de seguimiento de 14 meses (rango 28-2); la mayoría de las pacientes en la mamografía de control fueron etiquetadas como Birads 1 y 2 (90,3%), mientras que fueron clasificadas como Birads 3 el 9,6 % de las pacientes, llevándose a cabo en estas un control a los 6 meses, no demostrándose cambios en ninguna de ellas, reclasificándose como Birads 2 (Fig 41).

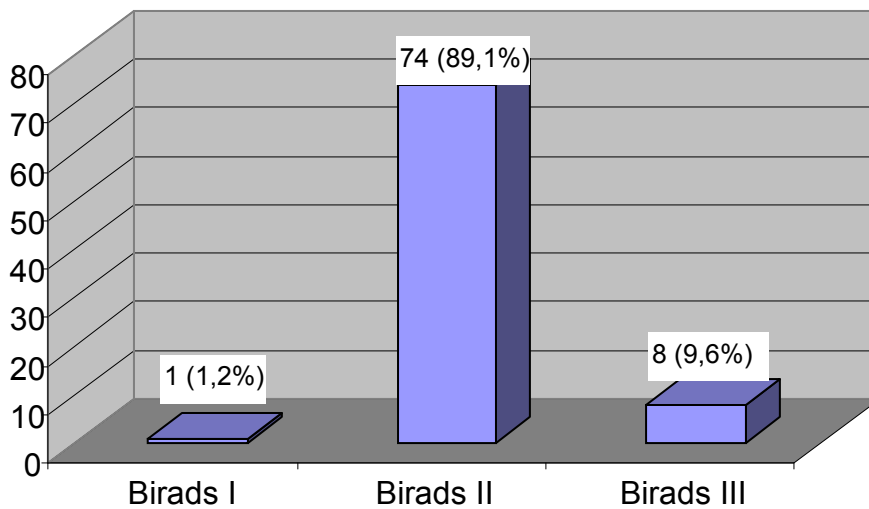


Figura 41. Resultado clasificación Birads en el seguimiento de las lesiones benignas diagnosticadas mediante biopsia con mamotomo.

Como se puede observar, la técnica de biopsia mediante mamotomo en nuestra serie no demostró ningún falso negativo en aquellas lesiones mamarias con resultado histológico benigno en la biopsia mediante mamotomo (según el seguimiento con pruebas de imagen), lo cual lo podemos atribuir al limitado tiempo de seguimiento de nuestras pacientes, los estrictos criterios de selección para la realización de la prueba e incluso por la muestra escasa.

El indicador de fiabilidad que utilizamos para evaluar la efectividad será la proporción de falsos negativos. Dentro de los falsos negativos, se cuantificarán aquellas lesiones benignas que en el seguimiento demostraron lesión mamaria, además de cuantificar aquellos lesiones premalignas diagnosticadas mediante biopsia asistida por vacío

(hiperplasias atípicas, carcinomas lobulillares in situ) que luego fueron tipificadas en la biopsia quirúrgica como carcinomas.

Por tanto, a la hora de evaluar la efectividad de esta técnica de biopsia mamaria, teniendo en cuenta la sensibilidad (95,7%), especificidad (100%), proporción de falsos negativos (3,5%) y positivos de la biopsia con mamotomo (0%), podríamos afirmar que la biopsia asistida por vacío es una herramienta diagnóstica fiable para el diagnóstico correcto de las lesiones mamarias no palpables.

4.8 ESTUDIO ECONÓMICO DE LAS TÉCNICAS DE BIOPSIA DE LESIONES MAMARIAS NO PALPABLES.

Hoy día las consideraciones económicas son una parte integral de la práctica médica. La introducción de nuevas técnicas en el tratamiento de una patología y la necesidad de procurar realizar una mejor asignación de los recursos económicos, siempre escasos, nos lleva a realizar un estudio económico que nos mida, de la forma más real posible, la eficiencia de las nuevas técnicas, una vez que su eficacia ya ha sido probada.

Varias técnicas son utilizadas para estudiar esta eficacia- eficiencia. En este caso realizaremos tres tipos de análisis:

- Análisis de minimización de costes.
- Análisis de coste-efectividad.
- Análisis de coste de oportunidad.

4.8.1 ANÁLISIS DE MINIMIZACIÓN DE COSTES DE LA BIOPSIA ASISTIDA MEDIANTE VACÍO (MAMOTOMO) FRENTE A LA BIOPSIA QUIRÚRGICA

En este tipo de análisis se estudian únicamente los costes de las diferentes técnicas a evaluar, en este caso la biopsia mediante mamotomo frente a la biopsia quirúrgica, para lo

cual previamente a la valoración monetaria se analizan los recursos que se consumen en cada una de las técnicas.

El estudio económico de la disminución de los costes que supone la práctica de la esterotaxia en relación a la biopsia con arpón en quirófano se calculó en relación a los datos proporcionados por el departamento de gestión de costes del Hospital Doce de Octubre, que nos facilitó los gastos de cada procedimiento de manera individual actualizados para el año 2008-2009. Todos los costes fueron actualizados mediante los índices de precios al consumo recogidos del Instituto Nacional de Estadística.

Para el cálculo del coste total del proceso en cada una de las técnicas, se incluye el consumo de recursos directos (costes directos) si bien se ha excluido la amortización del equipo, mientras que los costes indirectos, como la pérdida de productividad de las personas que se someten a este procedimiento diagnóstico, no se contemplan en este cálculo ante la dificultad de su obtención. En cuanto a los costes intangibles, como el trauma psicológico que se le pueda crear a la mujer como consecuencia del ingreso hospitalario o como consecuencia de las cicatrices que se le ocasiona por la intervención quirúrgica, no se puede valorar con dinero. Por tanto están excluidos tanto los costes indirectos como los intangibles, y esto se ha de tener en cuenta a la hora de evaluar esta técnica alternativa de biopsia mediante mamotomo, dado que esta última no tiene repercusión ni en los costes indirectos ni en los intangibles.

Una vez conocidos los recursos que se consumen en cada fase del proceso de cada técnica se realiza su valoración económica:

BIOPSIA QUIRÚRGICA

Consulta de anestesia y pruebas prequirúrgicas	116 euros
Colocación de arpón guía con plantilla	328,8 euros
Actividad en quirófano (quirófano y anestesia)	1122,1 euros
Comprobación inclusión lesión en pieza quirúrgica	79 euros
Análisis anatomopatológico	119,8 euros
Gasto hospitalización Hospital de día	151,15 euros
TOTAL	1916,85 euros

BIOPSIA ASISTIDA POR VACIO (MAMOTOMO)

Pruebas prebiopsia (pruebas de coagulación)	30,6 euros
Biopsia con aguja gruesa	374,18 euros
Mamografía localizada de control de zona de biopsia	41,94 euros
Análisis anatomopatológico	119,8 euros
TOTAL	566,52 euros

Por tanto, durante los años 2008-2009 el coste total de la prueba realizada con la técnica de la biopsia quirúrgica se ha estimado en 1916,85 euros, mientras que el de la biopsia asistida por vacío (Mamotomo) fue de 566,52 euros. Como consecuencia, la biopsia

realizada mediante mamotomo disminuye el coste diagnóstico en 1.350,33 euros por caso, lo que supone un 70,4 % menos de coste con respecto a la realización de una biopsia quirúrgica.

En nuestro estudio, de los 205 mamotomos efectuados 90 tuvieron un resultado anatomopatológico benigno, de éstos en 83 no se llevó a cabo biopsia con arpón posterior (en los 7 restantes por discordancia radiológica se realizó biopsia con arpón). Por tanto, habríamos evitado la realización innecesaria de una biopsia quirúrgica guiada con arpón en el 40,5% de las lesiones mamarias no palpables, dado que correspondían histológicamente a lesiones benignas. Refiriéndonos al coste de una biopsia realizada con mamotomo y siendo ésta un 70,4 % menor que el de una biopsia quirúrgica (la biopsia realizada mediante mamotomo disminuye el coste diagnóstico en 1.350,33 euros por caso con respecto a la realización de una biopsia quirúrgica), se estima en este caso de lesiones benignas el ahorro total en 112.077,39 euros (diferencial entre el gasto de 83 biopsias realizadas mediante arpón frente a 83 biopsias realizadas mediante mamotomo) (Tabla 16) (Fig 42).

A esto se añade el número de biopsias mediante mamotomo con diagnóstico de carcinoma infiltrante (56 pacientes) en los cuales habríamos evitado la cirugía diagnóstica (biopsia quirúrgica diagnóstica) pudiendo programar tras el resultado del mamotomo la cirugía oncológica definitiva, esto por tanto supone un ahorro de 75.618,48 euros (diferencial entre el gasto que supone realizar 56 biopsias con arpón diagnósticas frente a realizarlas mediante mamotomo de manera ambulatoria) (Tabla 16) (Fig 42).

El total (lesiones benignas en las cuales se evita la cirugía junto con las lesiones malignas en las cuales se evita una cirugía diagnóstica) supone un ahorro de 187.695,87 euros (Tabla 16) (Fig 42).

Por otro lado, el diagnóstico mediante mamotomo de lesiones premalignas y carcinomas in situ junto con las lesiones que presentan discordancia entre el resultado anatomopatológico y el radiológico supone la realización posterior de una biopsia quirúrgica, con lo cual estamos sumando el gasto de la biopsia con mamotomo en 65 pacientes, lo cual supone un gasto adicional de 36.823,8 euros (Tabla 16) (Fig 42).

Aún con esto, la realización de biopsias mediante mamotomo de aquellas lesiones mamarias no palpables sospechosas de malignidad resulta rentable económicamente a través del análisis de minimización de costes.

Tabla 16. Análisis de minimización de costes.

TECNICA - RESULTADOS	NÚMERO - COSTE
MAMOTOMOS REALIZADOS	205
RESULTADO ANATOMO PATOLÓGICO BENIGNO	90
PRUEBAS SIN BIOPSIA CON ARPÓN POSTERIOR	83
AHORRO	112.077,39 €
MAMOTOMO DIAGNÓSTICO CARCINOMA INFILTRANTE	56
AHORRO	75.618,48 €
AHORRO TOTAL	187.695,87 €
BIOPSIA POSTERIOR POR DISCORDANCIA ENTRE APA Y RAD	65
COSTE	36.823,80 €
RESULTADO TOTAL DE MINIMIZACIÓN DE COSTES	150.872,07 €

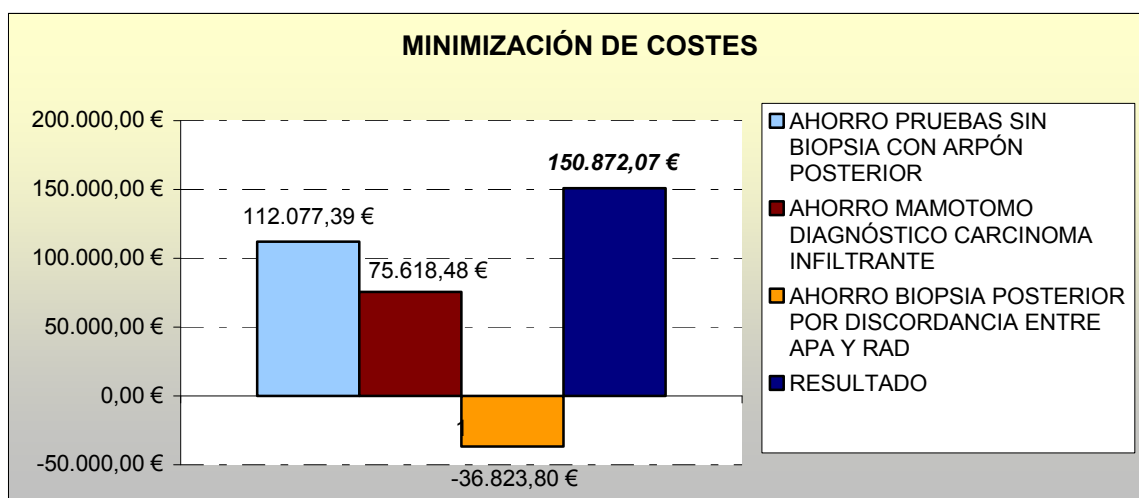


Figura 42. Análisis de minimización de costes.

4.8.2 ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD DE LA BIOPSIA ASISTIDA MEDIANTE VACÍO (MAMOTOMO) FRENTE A LA BIOPSIA QUIRÚRGICA

Hoy día las consideraciones económicas son una parte integral de la práctica médica. La introducción de una nueva técnica debe evaluarse no sólo por su rentabilidad y complicaciones, sino también por su coste-efectividad. Los estudios coste-efectividad son el tipo de evaluación económica más apropiado para medir la eficiencia de las intervenciones sanitarias, constituyendo una herramienta para disminuir la incertidumbre en la toma de decisiones en el ámbito sanitario. Los análisis de coste-efectividad comparan la relación

incremento coste/ efecto (años de vida, bienestar, mejoría de un síntoma...) de una alternativa terapéutica y otra (comparador).

El resultado medido en nuestro análisis fue: "caso detectado carcinoma".

Para realizar el análisis coste-efectividad de esta técnica de biopsia, es necesario realizar una determinación de la sensibilidad, la especificidad, la tasa de falsos negativos y falsos positivos del procedimiento, para ello se considera que el "gold standard" es la biopsia quirúrgica o bien el seguimiento mediante pruebas de imagen en aquellas lesiones con diagnóstico benigno en la biopsia asistida por vacío.

Dentro de los falsos negativos, se cuantificarán aquellas lesiones benignas que en el seguimiento demostraron lesión mamaria, además de cuantificar aquellas lesiones premalignas diagnosticadas mediante biopsia asistida por vacío (hiperplasias atípicas, carcinomas lobulillares in situ) que luego fueron tipificadas en la biopsia quirúrgica como carcinomas.

En nuestra serie, de las 90 lesiones benignas diagnosticadas mediante mamotomo en ninguna de ellas hubo lesión mamaria en el seguimiento o bien en la biopsia quirúrgica efectuada; De las 22 hiperplasias atípicas, sólo en 2 se objetivó un resultado histológico de carcinoma en la biopsia quirúrgica; por último de los 4 casos de carcinomas lobulillares in situ, en 2 de ellos se diagnosticó un carcinoma en la biopsia quirúrgica. Por tanto, la sensibilidad de la biopsia asistida por vacío (mamotomo) fue del 95,7 %, siendo la proporción de falsos negativos del 3,5%, la especificidad del mamotomo fue del 100% con una proporción de falsos positivos del 0% (Fig 43).

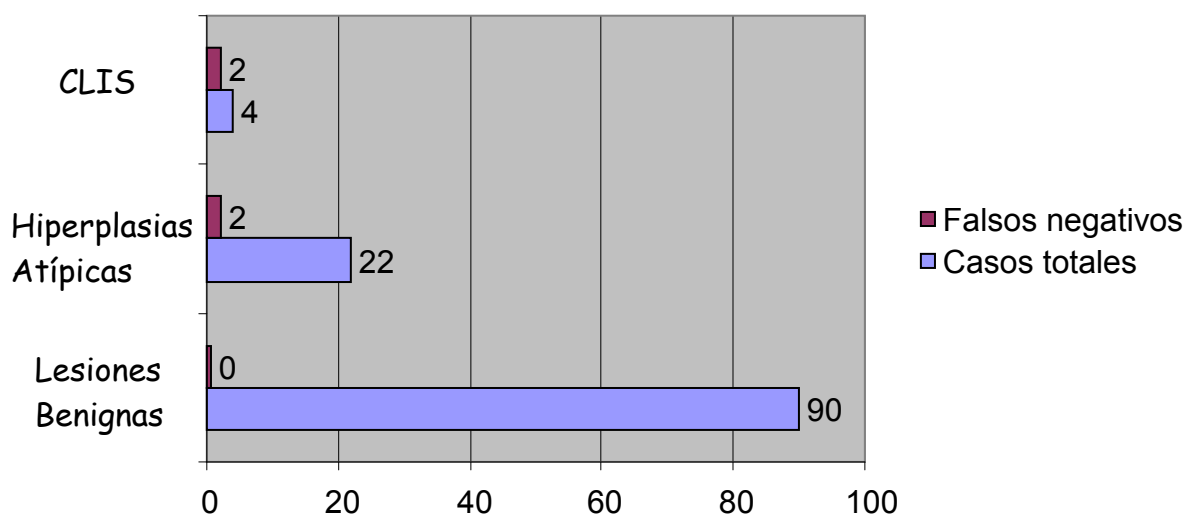
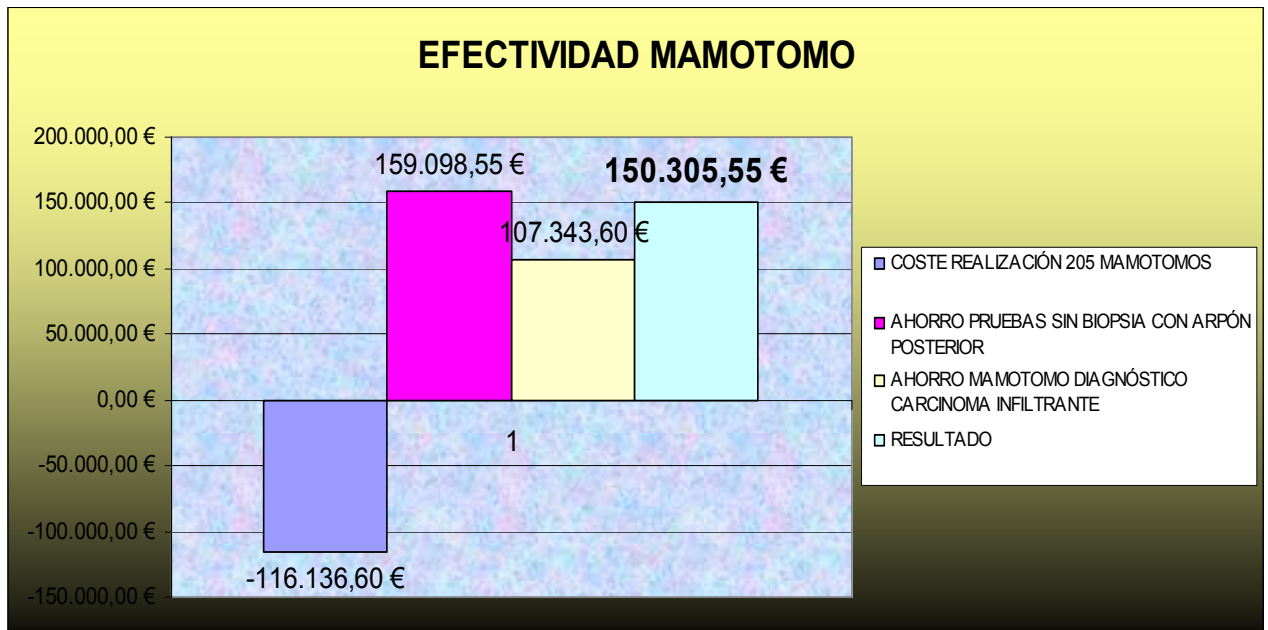


Figura 43. Falsos negativos de la biopsia asistida por vacío (mamotomo).

Por los datos anteriores podemos observar la elevada sensibilidad del mamotomo. Si hacemos un análisis del coste de la prueba obtenemos una relación efectividad coste de 1,29, corregida de 1,24; relación muy positiva y que resultaría muy beneficiosa en todo análisis de coste efectividad.

Tabla 17. Efectividad del mamotomo.

COSTE REALIZACIÓN 205		
MAMOTOMOS	-116.136,60 €	205 MAMOTOMOS A 566,52 €
AHORRO PRUEBAS SIN BIOPSIA CON ARPÓN POSTERIOR	159.098,55 €	83 ARPONES EVITADOS A 1916,85 €
AHORRO MAMOTOMO DIAGNÓSTICO CARCINOMA INFILTRANTE	107.343,60 €	56 DIAGNÓSTICOS DE CARCINOMA A 1.916,85 €
<u>RESULTADO</u>	150.305,55 €	



COSTE	EFECTIVIDAD	EFECTIVIDAD CORREGIDA 95,7%	RELACION EFECTIVIDAD - COSTE	RELACION EFECT - COSTE CORREGIDA
116.136,60 €	150.305,55 €	143.842,41 €	1,29	1,24

Figura 44. Efectividad del mamotomo.

Hasta ahora los estudios planteados en la evaluación económica del mamotomo solamente hemos tenido en cuenta los costes directos de la aplicación de esta técnica. Si bien, hay otra

serie de costes inherentes a toda técnica como son los costes indirectos por la pérdida de productividad de las personas que se someten a este u otro procedimiento diagnóstico, o los costes intangibles, como el trauma psicológico que se le pueda crear a la mujer como consecuencia del ingreso hospitalario o como consecuencia de las cicatrices que se le ocasiona por la intervención quirúrgica. Costes estos de muy difícil cuantificación.

En los últimos años y dentro de este último grupo se ha utilizado el concepto de AVAC (años de vida ajustado a la calidad) que representarían los años ganados por la aplicación de una nueva técnica. En nuestro caso la utilización del mamotomo no implica una mayor esperanza de vida o años de mayor calidad de vida, pero si se ha estimado el valor de un año de calidad de vida ajustado que estaría, según estudios publicados, en un margen de entre 8.400 € y 40.200 € año. En nuestro caso no ganamos años de vida pero si evitamos una parte del día en que se encuentra el paciente hospitalizado así como el trauma psicológico inherente en la mayoría de los casos.

De esta forma y partiendo del concepto y cómputo de AVAC señalado anteriormente, podríamos apuntar un valor al día para el paciente estimado en 66,37 €, lo que nos daría un valor para los pacientes que han evitado el quirófano (diagnósticos de carcinoma mediante mamotomo junto con los diagnósticos de benignidad) de 9.225,71 €.

4.8.3 ANÁLISIS COSTE-OPORTUNIDAD DE LA BIOPSIA ASISTIDA MEDIANTE VACÍO (MAMOTOMO) FRENTE A LA BIOPSIA QUIRÚRGICA

Realizamos un estudio coste-oportunidad de los quirófanos que se dejan de utilizar, dado que se evitan cirugías cuando se efectúan biopsias asistidas por vacío, lo cual va a influir indirectamente en las listas de espera quirúrgica, teniendo un efecto positivo en la reducción de las mismas.

Se evitaron cirugías en las 83 lesiones benignas confirmadas mediante biopsia con mamotomo, a las cuales solamente se les realizó seguimiento posterior con pruebas de imagen; también se evitaron cirugías diagnósticas en las 56 lesiones malignas (carcinomas infiltrantes) confirmadas mediante la biopsia con mamotomo.

La distribución por meses de los quirófanos evitados fue: (Fig 45) (Tabla 18)

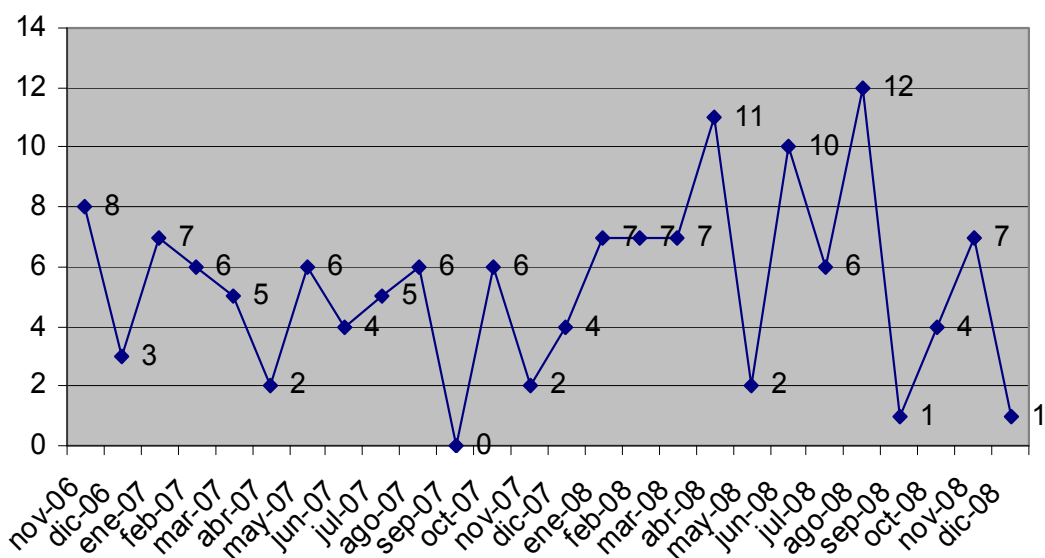


Figura 45. Número de quirófanos evitados por mes.

Tabla 18. Distribución por meses del número de quirófanos evitados con la biopsia asistida mediante vacío (mamotomo).

<i>Noviembre 06</i>	8	<i>Enero 08</i>	7
<i>Diciembre 06</i>	3	<i>Febrero 08</i>	7
<i>Enero 07</i>	7	<i>Marzo 08</i>	7
<i>Febrero 07</i>	6	<i>Abril 08</i>	11
<i>Marzo 07</i>	5	<i>Mayo 08</i>	2
<i>Abril 07</i>	2	<i>Junio 08</i>	10
<i>Mayo 07</i>	6	<i>Julio 08</i>	6
<i>Junio 07</i>	4	<i>Agosto 08</i>	12
<i>Julio 07</i>	5	<i>Septiembre 08</i>	1
<i>Agosto 07</i>	6	<i>Octubre 08</i>	4
<i>Septiembre 07</i>	0	<i>Noviembre 08</i>	7
<i>Octubre 07</i>	6	<i>Diciembre 08</i>	1
<i>Noviembre 07</i>	2		
<i>Diciembre 07</i>	4		

Estas intervenciones quirúrgicas evitadas, pueden proporcionar al servicio una disponibilidad de unas 20 jornadas quirúrgicas suplementarias anuales, en las que

intervenir a pacientes de listas de espera, con el consiguiente aumento de la productividad del servicio.

La actividad y coste del servicio de Obstetricia y Ginecología en el año 2.008, proporcionada por el departamento de cargos, figura en la tabla 19:

Tabla 19. Actividad y coste del Servicio de Ginecología y Obstetricia. Año 2008.

		Nº ALTAS	CTE TOTAL	PESO TOTAL	PESO MEDIO (COSTE UCH
OBG	HOSPITALIZACIÓN	8.369	26.198.638,37	6.415,98	0,7666	4.083,34
OBG	AMBULATORIA	3.482	2.162.645,27	2.440,50	0,7009	886,15

Si situamos la media de días de quirófano que estarían disponibles para el Servicio en 20 días, y con la relación de altas de hospitalización y ambulatoria del cuadro anterior nos resultaría un incremento de actividad de 57 altas de hospitalización en el año y 41 altas de pacientes ambulantes en el año.

Manteniendo constante la complejidad media del Servicio, esta mayor actividad se traduciría en 43,69 UCH (Unidad de Complejidad Hospitalaria) más en hospitalización y de 28,73 en procesos ambulantes.

Hemos de recordar que el coste fijo es muy elevado en el sistema sanitario público y que un incremento de actividad aún cuando aumenta el coste total, vía costes variables, acrecienta más que proporcionalmente la eficiencia.

Desde el punto de vista económico los resultados de la introducción del mamotomo serían:

- La reducción de costes ya explicado en el apartado de minimización de costes, de hasta 150.872,08 €.
- Elevada sensibilidad de la biopsia asistida por vacío con una relación de coste efectividad de 1,25.
- El aumento global de actividad, coste oportunidad al disponer de esos quirófanos suplementarios y seguramente mejorar los rendimientos quirúrgicos. Con la consiguiente reducción de las listas de espera.
- Aumento en el número de UCH “unidad de complejidad hospitalaria” producidas y reducción del coste medio de ésta. Con el consiguiente beneficio de la cuenta de resultados del servicio.

Todos estos aspectos resaltados como mejora en el servicio podrían extenderse a una mejora en los resultados globales del Hospital.

4.9 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA REALIZACIÓN INICIAL DE UNA BIOPSIA MEDIANTE MAMOTOMO FRENTE A LA REALIZACIÓN DE INICIO DE UNA BIOPSIA QUIRÚRGICA DIAGNÓSTICA EN LESIONES MAMARIAS NO PALPABLES.

Recogimos de manera retrospectiva la información relativa a las biopsias quirúrgicas mediante arpón efectuadas en el Hospital Doce de Octubre desde Noviembre de 2006 hasta Enero de 2009, generalmente correspondían a pacientes en los que se había desestimado la realización inicial de una biopsia asistida por vacío (mamotomo) debido a la presencia de contraindicaciones para la realización de dicha técnica o por falta de experiencia del radiólogo para llevar a cabo la biopsia con mamotomo en esas pacientes. El número total de biopsias quirúrgicas realizadas de entrada en lesiones mamarias no palpables analizadas en nuestro estudio fue de 145.

4.9.1 VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

4.9.1.1 Fecha de Nacimiento y de primera visita, por tanto, **edad al diagnóstico**.

Las pacientes presentaban una media de edad de 57,93 años, rango (35-86). La mediana era de 56,3 años (Fig 46).

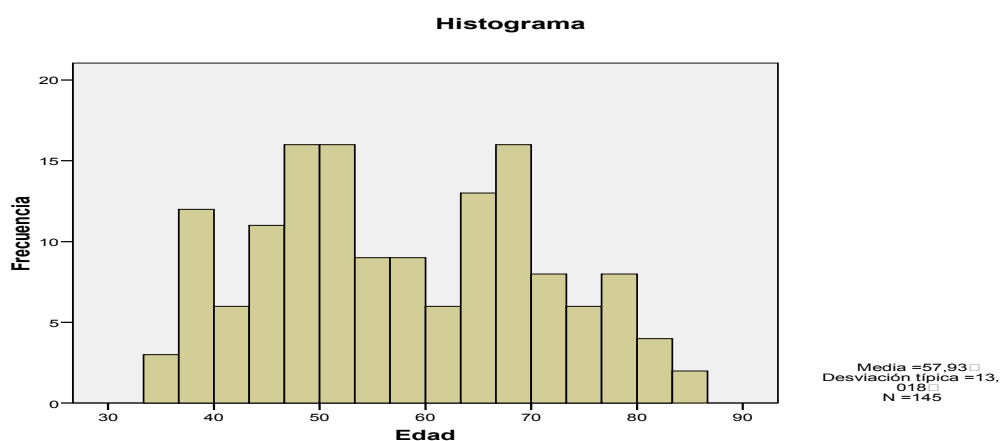


Figura 46. Distribución de la edad en las biopsias quirúrgicas.

4.9.2 HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

4.9.2.1 Hallazgos radiológicos mamográficos:

Los hallazgos mamográficos más frecuentes, que indicaron la necesidad de llevar a cabo una biopsia diagnóstica por sospecha radiológica, fueron los nódulos no palpables (58,6%) y las microcalcificaciones (28,3%); menos frecuentemente se sitúan las densidades asimétricas (8,3%) y las distorsiones de tejido (4,8%) (Tabla 20) (Fig 47).

Tabla 20. Hallazgos mamográficos (biopsias quirúrgicas).

<i>HALLAZGO MAMOGRÁFICO</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Nódulo no palpable</i>	85 pacientes	58,6 %
<i>Microcalcificaciones</i>	41 pacientes	28,3 %
<i>Densidad asimétrica</i>	12 pacientes	8,3%
<i>Distorsión de tejido</i>	7 pacientes	4,8%

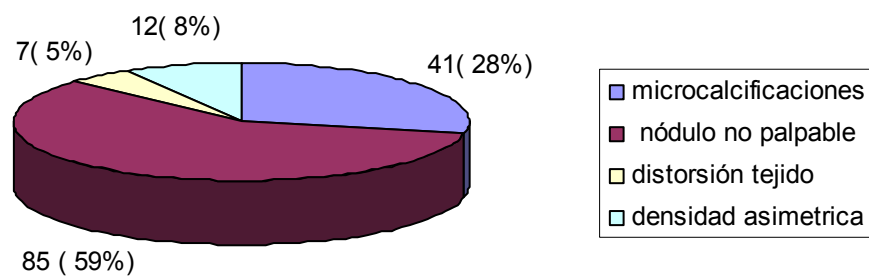


Figura 47. Distribución de los hallazgos radiológicos mamográficos (biopsias quirúrgicas).

Si llevamos a cabo una comparativa entre los hallazgos mamográficos que indicaron la necesidad de realizar una biopsia asistida por vacío (mamotomo) frente a realizar una biopsia quirúrgica, se aprecia como en el grupo del mamotomo la mayoría correspondían a microcalcificaciones (66,3%), mientras que en el grupo de la biopsia quirúrgica el grupo mayoritario correspondía a nódulos no palpables (58,6%) (Fig 48, 49); este hecho podría ser debido a la mayor experiencia inicial en la biopsia con mamotomo guiado con esterotaxia de las microcalcificaciones frente a la menor experiencia de la biopsia con mamotomo guiado por ecografía de los nódulos no palpables, que se fue adquiriendo con posterioridad.

Analizando esta variable mediante el test de Chi- cuadrado obtuvimos una significación estadística de $p < 0,0001$ (Tabla 21).

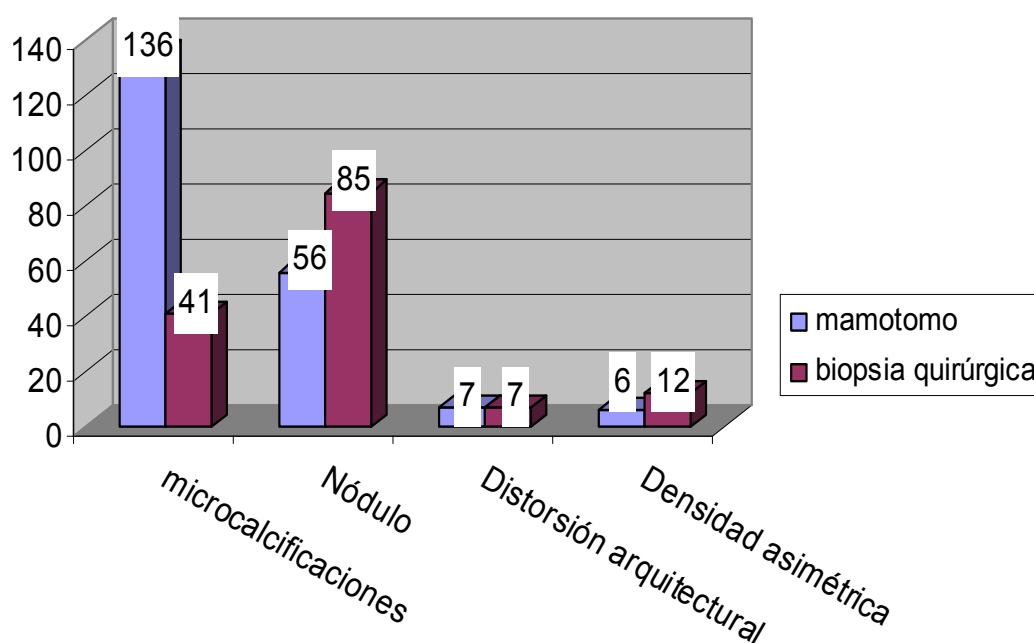


Figura 48. Comparativa de la distribución de los hallazgos radiológicos en las biopsias mediante mamotomo frente a las biopsias quirúrgicas

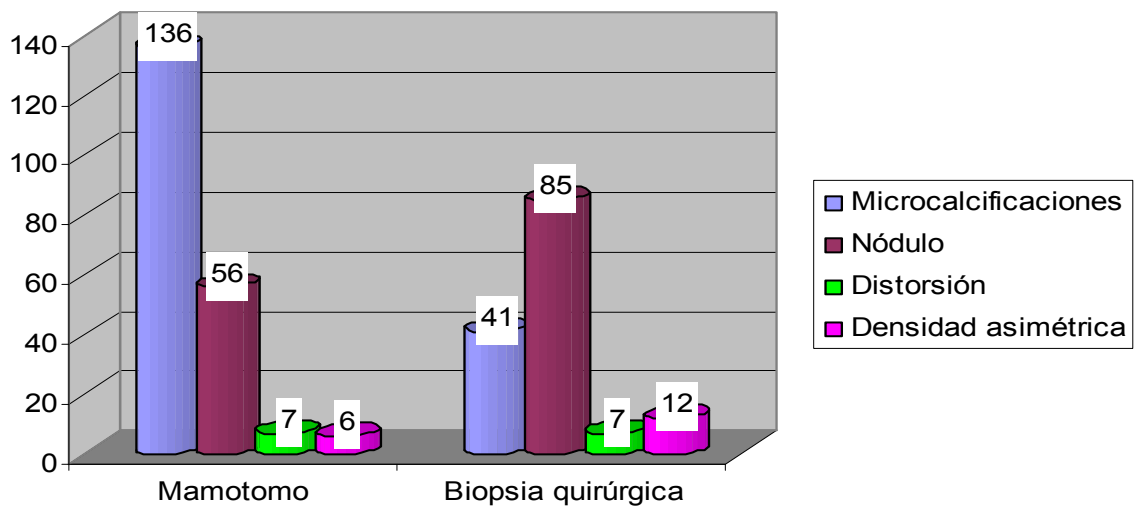


Figura 49. Comparativa de la distribución de los hallazgos radiológicos en las biopsias mediante mamotomo frente a las biopsias quirúrgicas.

Tabla 21. Tabla de contingencia hallazgo mamográfico mamotomo-biopsia con arpón.

Tabla de contingencia HALLAZGO MX * Arpón inicial

			Arpón inicial		Total
			No	Sí	
HALLAZGO MX	Microcalcificaciones	Recuento	136	41	177
		% de Arpón inicial	66,3%	28,3%	50,6%
	Nódulo no palpable	Recuento	56	85	141
		% de Arpón inicial	27,3%	58,6%	40,3%
	Distorsión arquitectural	Recuento	7	7	14
		% de Arpón inicial	3,4%	4,8%	4,0%
	Densidad asimétrica	Recuento	6	12	18
		% de Arpón inicial	2,9%	8,3%	5,1%
Total		Recuento	205	145	350
		% de Arpón inicial	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	50,141 ^a	3	,000
Razón de verosimilitudes	51,482	3	,000
Asociación lineal por lineal	34,402	1	,000
N de casos válidos	350		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 5,80.

4.9.2.2 Localización de las lesiones según los resultados de la mamografía:

En cuanto a la localización de acuerdo a los cuadrantes mamarios, el que acumulaba mayor número de lesiones no palpables era el cuadrante supero externo (55 pacientes, 37,9%), que según las series revisadas es el cuadrante con mayor presentación de patología mamaria:

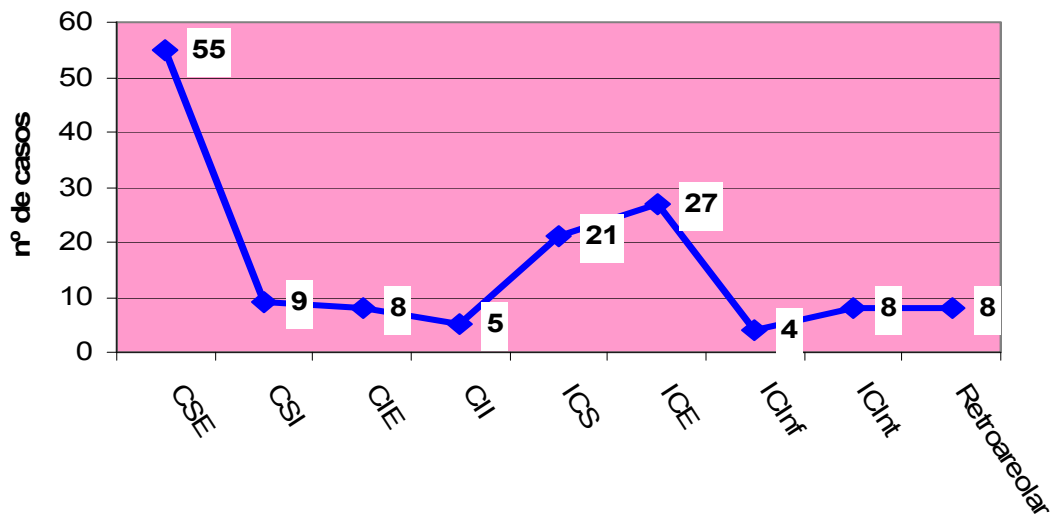


Figura 50. Localización en cuadrante mamario de los hallazgos radiológicos mamográficos (biopsias quirúrgicas).

De igual manera, en el grupo del mamotomo también se apreciaba un predominio de las lesiones en el cuadrante superoexterno, con un porcentaje de afectación del 44,9%, frente a un 37,9% en este grupo de biopsias quirúrgicas.

En la tabla 22 se puede ver la frecuencia y el porcentaje de las localizaciones de los hallazgos radiológicos en la mama en este grupo de biopsias quirúrgicas.

Tabla 22. Localización cuadrante mamario (biopsias quirúrgicas).

<i>LOCALIZACIÓN CUADRANTE</i>	<i>FRECUENCIA</i>	<i>PORCENTAJE</i>
CSE	55	37,9%
CSI	9	6,2%
CIE	8	5,5%
CII	5	3,4%
ICS	21	14,8%
ICE	27	18,6%
ICInf	4	2,7%
ICInt	8	5,5%
Retroareolar	8	5,5%
TOTAL	145	100 %

4.9.3 BIOPSIA QUIRÚRGICA DE LESIONES MAMARIAS NO PALPABLES. RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS.

4.9.3.1 INTRODUCCIÓN

En 145 lesiones mamarias no palpables se llevó a cabo una biopsia quirúrgica de entrada. En ellas se descartó la posibilidad de llevar a cabo biopsia asistida por vacío bien por patología de la paciente (comorbilidad asociada), bien por situación de la lesión (cercanía a pared torácica, a superficie cutánea o a región axilar) o bien por falta de experiencia del operador.

Conforme fue avanzando el tiempo el número de biopsias quirúrgicas fue disminuyendo (a tener en cuenta que en el año 2006 sólo se contabilizan las biopsias quirúrgicas llevadas a cabo en Noviembre y Diciembre) , en parte debido a la experiencia adquirida por el operador, así de esta manera en el tiempo se distribuyen las biopsias de la siguiente manera:

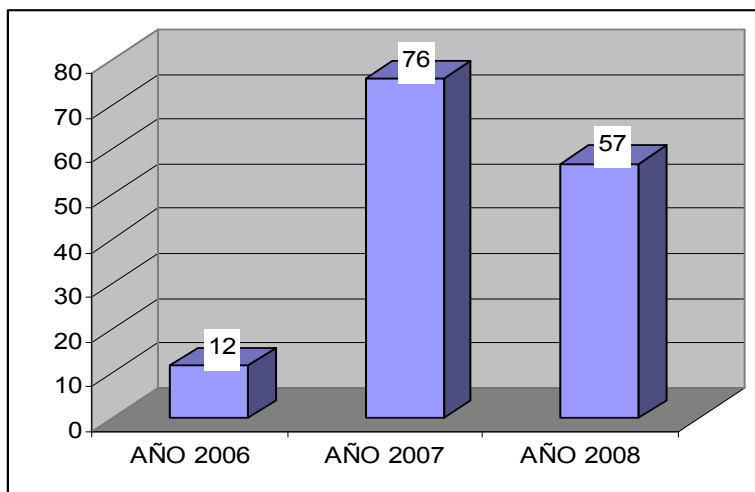


Figura 51. Evolución en el tiempo del número de biopsias quirúrgicas realizadas de entrada.

4.9.3.2 RESULTADO ANATOMOPATOLÓGICO TRAS LA BIOPSIA QUIRÚRGICA

El resultado anatomopatológico obtenido tras la realización de las biopsias quirúrgicas, como se aprecia en la figura 52, demuestra que un número significativo correspondían a lesiones mamarias benignas, en 63 pacientes (43,4% de todas las biopsias). En el resto de pacientes, en 69 de ellos (47,6%) fue de lesiones malignas (cáncer infiltrante e in situ) y en 13 de ellos (8,9%) el diagnóstico fue de lesiones premalignas (HDA, HLA, CLIS).

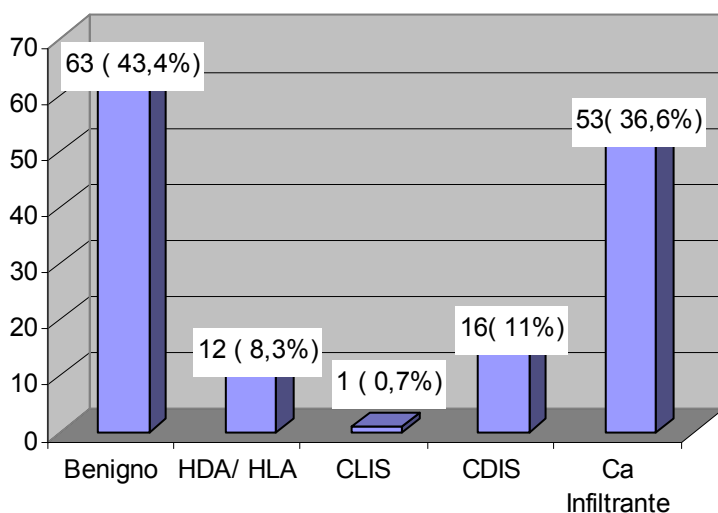


Figura 52. Resultado anatomopatológico de las biopsias quirúrgicas.

-El tamaño tumoral medio de los carcinomas (in situ o infiltrantes) fue de 10,9 mm (rango 2-30).

-Análisis histológico de los bordes:

El resultado del análisis histológico de los bordes tras la realización de la biopsia quirúrgica en aquellos casos de diagnóstico de carcinoma (in situ e infiltrante) fue:

- Bordes libres (tumor con más de 2 mm de margen): 24 pacientes (34,8%).
- Bordes afectos: 29 pacientes (42%); Por tanto requirieron una segunda cirugía de ampliación.
- Bordes escasos (tumor situado a menos de 2 mm del borde): 16 pacientes (11%).

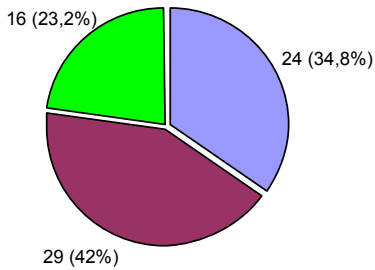
Sí efectuamos una comparación entre ambos tipos de biopsia, se observa como si se ha efectuado un mamotomo previo a la biopsia quirúrgica la incidencia de bordes libres aumenta con respecto a si sólo se efectúa una biopsia quirúrgica de entrada, de este modo los bordes libres en aquellos casos donde se efectuó previamente una biopsia mediante mamotomo alcanza el 67% frente al 34,8% de bordes libres en las biopsias quirúrgicas de entrada (Fig. 53).

De igual modo los bordes escasos suponen solamente el 2,2% de las biopsias quirúrgicas tras mamotomo previo mientras que si se realiza de entrada una biopsia quirúrgica encontramos una incidencia de bordes escasos del 23,2% (Fig. 53).

La incidencia de bordes afectos tras mamotomo es del 30,6% frente al 42% de las biopsias quirúrgicas de entrada (Fig. 53).

Todos estos resultados son estadísticamente significativos, obteniendo una significación estadística de $p < 0,0001$ (Tabla 23).

GRUPO BIOPSIA QUIRÚRGICA



GRUPO BIOPSIA MAMOTOMO

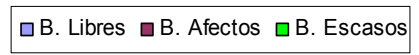
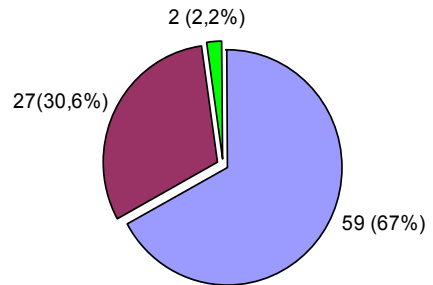


Figura 53. Comparativa de bordes tumorales en ambos grupos.

Tabla 23. Tabla de contingencia hallazgo mamográfico mamotomo-biopsia con arpón.

Tabla de contingencia Bordes histológicos de la biopsia con arpón * Arpón inicial

			Arpón inicial		Total
			No	Sí	
Bordes histológicos de la biopsia con arpón	libres	Recuento	59	24	83
		% de Arpón inicial	67 %	34,8%	52,8%
	escasos	Recuento	2	16	18
		% de Arpón inicial	2,2%	23,2%	25,4%
	afectos	Recuento	27	29	56
		% de Arpón inicial	30,6%	42,0%	35,6%
Total	Recuento	88	69	157	
	% de Arpón inicial	100,0%	100,0%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	25,202 ^a	2	,000
Razón de verosimilitudes	26,817	2	,000
Asociación lineal por lineal	9,559	1	,002
N de casos válidos	160		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.
La frecuencia mínima esperada es 7,76.

4.10 EVOLUCIÓN EN NUESTRO HOSPITAL TRAS LA INTRODUCCIÓN DE LA BIOPSIA ASISTIDA POR VACIO; CORRELACIÓN EN EL TIEMPO DE AMBOS MÉTODOS DE BIOPSIA.

Por último, podemos apreciar como en nuestro Hospital a medida que se han ido incorporando nuevos métodos de biopsia, el manejo de las lesiones mamarias no palpables ha ido cambiando, con un incremento progresivo en el número de biopsias asistidas mediante vacío frente a las biopsias quirúrgicas radioguiadas mediante un arpón (en este gráfico se incluyen además las biopsias realizadas para el Servicio de Cirugía General) (Fig 54).

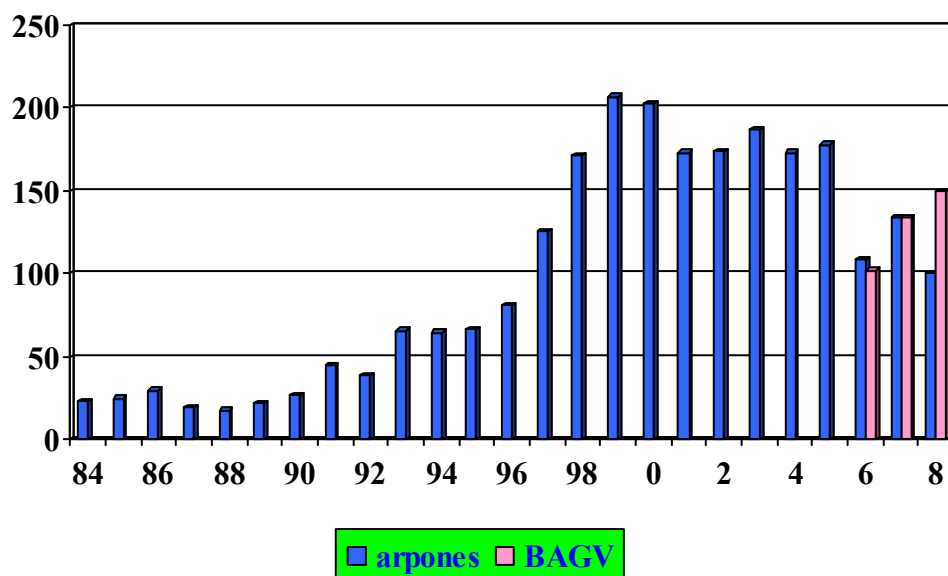


Figura 54. Evolución en el tiempo de ambas técnicas de biopsia de lesiones mamarias no palpables (incluidas las realizadas en el Servicio de Cirugía general)

Si extrapolamos los realizados en la Unidad de Patología Mamaria también se comprueba un aumento conforme avanza el tiempo en las biopsias asistidas por vacío frente a las biopsias quirúrgicas (a tener en cuenta que en el año 2006 sólo se contabilizan las biopsias quirúrgicas llevadas a cabo en Noviembre y Diciembre) (Fig 55).

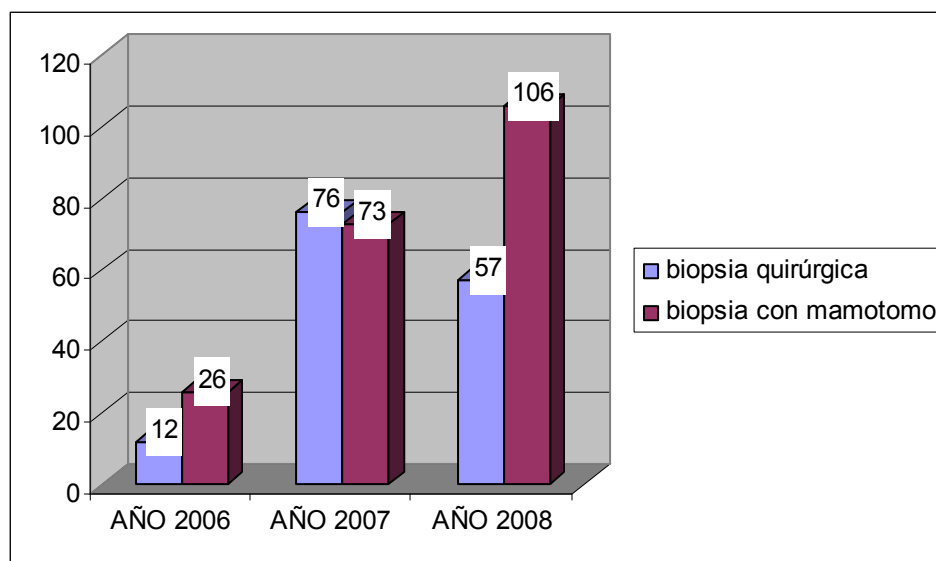


Figura 55. Evolución en el tiempo del número de biopsias quirúrgicas realizadas de entrada en comparación con el número de biopsias asistidas por vacío (mamotomo).

DISCUSIÓN

5. DISCUSION

Podemos apreciar como en los últimos años, la progresiva implantación de los programas de screening o de detección precoz del cáncer de mama en las diferentes comunidades autónomas ha provocado un aumento en el número de lesiones mamarias no palpables diagnosticadas mediante los diferentes métodos de imagen, siendo la mamografía el método de screening y de diagnóstico precoz de la patología mamaria ^[99].

El diagnóstico precoz de cáncer de mama conduce a una detección de lesiones cada vez más pequeñas, que obligan a disponer de procedimientos diagnósticos más sofisticados y menos agresivos, que permitan realizar diagnósticos fiables con la menor morbilidad para las pacientes en las cuales la detección se ha realizado antes de tener ningún síntoma.

Ante el diagnóstico de dichas lesiones se debe llevar a cabo un estudio minucioso con pruebas de imagen complementarias y si lo requiere diagnóstico histológico ^[100].

La necesidad de biopsiar un porcentaje de lesiones benignas, para poder detectar las lesiones malignas en sus estadios más precoces, obliga a poner a disposición de las pacientes todos los procedimientos diagnósticos que permitan un diagnóstico fiable sin necesidad de una cirugía.

Clásicamente, se ha utilizado la biopsia quirúrgica excisional guiada con arpón para el diagnóstico histológico de lesiones mamográficas (también ecográficas y mediante resonancia magnética) sospechosas o sugestivas de malignidad, si bien en los últimos años se han desarrollado técnicas de biopsia mediante la utilización de agujas de diferentes

calibres guiadas con la imagen ^[99,100], con el fin de conseguir material suficiente de la lesión que permita llegar a un diagnóstico evitando la cirugía.

Entre estas técnicas, se sitúa la biopsia asistida por vacío (De los cuales el más utilizado es el sistema denominado Mamotomo, Biopsys Medical, EEUU), creada por el Dr. Steve Parker y aprobado por la FDA en 1995, que permite extirpar más tejido que una biopsia tradicional con la aguja gruesa de 14G. El mamotomo utiliza la succión para atraer la lesión sospechosa hacia una abertura situada en la punta de una aguja de gran calibre (11 G). Una vez atrapada la lesión en la citada abertura o cámara de extracción, una cuchilla giratoria que discurre en el interior de la aguja procede a cortar las muestras del tejido de la lesión (figura 5). Este método, por lo general, extirpa de dos a cinco veces más tejido que la BAG (obteniendo aproximadamente 50-100 mg de tejido por cilindro, con lo cual aproximadamente 1-2 gr. por biopsia).

Este dispositivo puede orientarse mediante los métodos de guía esterotáxica y ecográfica (esterotaxia en las microcalcificaciones o punción con aguja gruesa guiada con ecografía en los nódulos no palpables así como en las distorsiones arquitecturales y las densidades asimétricas).

El objetivo de dicha biopsia es, por un lado, diagnosticar sin necesidad de cirugía las lesiones benignas e incluso extirparlas de manera completa y, por otro lado, obtener un diagnóstico preoperatorio de las lesiones malignas que permita planificar la cirugía y el tratamiento complementario del cáncer de mama sin necesidad de procedimientos quirúrgicos diagnósticos, disminuyendo de esta manera el número de intervenciones a las que debe ser sometida la paciente. La reducción de procedimientos quirúrgicos no sólo supone una disminución del gasto, sino un valor añadido de la calidad en la atención de la

mujer que se beneficia de un diagnóstico sin necesidad de cirugía, sin deformidad de la mama y mediante un procedimiento que se realiza de forma ambulatorio, evitando la vivencia de enfermedad en las pacientes a las que se les ha detectado lesiones probablemente benignas.

Por tanto, la punción mediante vacío (Mamotomo), supone una alternativa a la biopsia quirúrgica como herramienta diagnóstica inicial, minimizando de esta manera no sólo los costes y el tiempo sino también las posibles implicaciones psicológicas que tiene en la paciente la necesidad de realizar una biopsia en quirófano frente a hacerlo de manera ambulatoria así como también disminuir los riesgos asociados a la cirugía y los defectos estéticos derivados de la misma (dado que al extirpar poca cantidad de tejido no provoca deformidad en la mama, ni la cicatriz que origina distorsiona la imagen en las mamografías posteriores) ^[88,89].

Sin embargo el principal problema que hay que considerar es la infravaloración de las lesiones (la biopsia con mamotomo de lesiones no palpables supone una alternativa segura a la biopsia quirúrgica a pesar del porcentaje de infravaloración del 10% -15% cuando se trata de hiperplasias atípicas y carcinomas intraductales). Es decir, podemos obtener un resultado histológico de menor gravedad (menor sospecha) que la real ^[90, 91, 92, 93,94].

Las posibles complicaciones de la biopsia con mamotomo son poco frecuentes pero podemos citar entre ellas el dolor, equimosis, infecciones, las hemorragias (para lo cual se solicita previamente un estudio de coagulación), la extirpación completa de la lesión ante lo cual debemos dejar un clip de marcaje radioopaco para localización posterior de la zona

biopsiada si se requiere una ampliación de la zona y ,por último, que sólo se extirpa una pequeña cantidad de tejido anómalo, si se detecta anomalía se asume exactitud pero si el resultado histológico es benigno y hay duda sobre la precisión del diagnóstico (sobre todo microcalcificaciones) obligará a repetir la punción o llevar a cabo biopsia quirúrgica.

Hay que destacar la seguridad de la técnica de la **biopsia quirúrgica guiada con arpón**, con un porcentaje de fallos muy bajo, generalmente inferior al 5%. No obstante, el inconveniente mayor reside en el gran número de biopsias con resultado de benignidad, generalmente superior al 70%, en la mayor parte de las series publicadas. Es precisamente este alto número de biopsias quirúrgicas innecesarias el que haya originado que en los últimos años se hayan impulsado los métodos de punción guiados por imagen como alternativa a la biopsia quirúrgica dirigida, a fin de reducir en lo posible la cirugía diagnóstica y con ello la morbilidad y los altos costes sanitarios que ello conlleva.

Junto con esto también debe tenerse en cuenta que en aquellas biopsias quirúrgicas, mediante biopsia con arpón, en las cuales el diagnóstico era de malignidad, se requería una segunda intervención para asegurar la indemnidad de los márgenes quirúrgicos y realizar el estadiaje axilar, lo que supone graves trastornos para la paciente y un incremento del gasto sanitario , no sólo en costes directos, tales como el aumento de la estancia media y consumo de recursos sanitarios , si no también en los costes indirectos, como la pérdida de productividad de la paciente.

En nuestro Hospital, la técnica de la biopsia mediante mamotomo se introdujo en el año 2006, tras la instalación de la mesa de esterotaxia (figura 6). Desde entonces se han

realizado un total de 205 biopsias mediante mamotomo entre Noviembre de 2006 y Enero de 2009.

Fundamentalmente al inicio, la mayoría de las biopsias se llevaban a cabo con esterotaxia, si bien poco a poco tras adquirir experiencia los radiólogos empezaron a realizar biopsias asistidas con ecografía, fundamentalmente en el caso de nódulos no palpables.

Dado que la punción mediante vacío (mamotomo), suponía una alternativa a la biopsia quirúrgica como herramienta diagnóstica inicial, minimizando los costes, el tiempo, los riesgos asociados a la cirugía así como las posibles implicaciones psicológicas que tiene en la paciente, nos planteamos iniciar un estudio prospectivo con objeto de evaluar este tipo de biopsia comparándolo con la técnica de biopsia mediante arpón disponible en el hospital hasta entonces. Nuestro estudio comenzó en Noviembre de 2006 y finalizó en Enero de 2009.

En la literatura revisada se observa que durante los últimos 5-10 años, la mayoría de estudios relacionados con la biopsia de lesiones mamarias no palpables mediante mamotomo, están referidos a centros americanos, mientras que en Europa la frecuencia de estos estudios es escasa. La mayoría de los estudios son retrospectivos.

Nuestro proyecto está diseñado como un estudio observacional prospectivo de tipo analítico de dos años de duración, centrado en la evaluación de los procedimientos biópsicos en lesiones mamarias no palpables sospechosas, mediante el empleo de un sistema asistido por vacío (mamotomo) guiado bien por esterotaxia o ecografía.

El proyecto comenzó en Noviembre de 2006, iniciándose en este momento la recogida de datos que finalizó en Enero de 2009.

Las pacientes fueron remitidas a dicha Unidad desde los Centros de especialidades (CEPs) del área sanitaria 11 o desde las Urgencias u otras consultas del Hospital e incluso de clínicas privadas, por presentar una lesión mamaria no palpable que estaba pendiente de filiar.

Se llevó a cabo la evaluación de un total de 205 biopsias asistidas mediante vacío (mamotomo) de lesiones mamarias no palpables.

Ninguna paciente rechazó la realización de este tipo de biopsia ambulatoria en sustitución a la practicada en quirófano, lo cual coincide con la mayoría de las series revisadas ^[101].

La edad media al diagnóstico de nuestras pacientes fue de 55,6 años (figura 9), con una mediana de edad de 54 años, lo cual puede ser atribuido al inicio de los programas de screening a los 50 años. A partir de esta edad se incrementa el diagnóstico de lesiones mamarias no palpables mediante los métodos de imagen utilizados ^[53].

La mayoría de nuestras pacientes no presentaban antecedentes familiares de cáncer de mama (83,9%), lo cual también concuerda con la edad media a la que se realiza el diagnóstico de la lesión sospechosa, ya que coincide con el inicio de los programas de detección precoz.

En la mayoría (75,6%) eran diagnósticos “de novo”, sin presentar las pacientes antecedentes personales de patología mamaria (figura 11).

En nuestra serie no se apreció ninguna biopsia mediante mamotomo fallida ni ningún resultado histológico no representativo, a diferencia de autores como Liberman^[102] (5% de biopsias con material no representativo), Apestegui^[103] (4,7% de biopsias con material no representativo) o Kettritz^[104] (1,6% de biopsias fallidas), lo cual puede estar en relación con la curva de aprendizaje llevada a cabo por los radiólogos de nuestro hospital, por los estrictos criterios de selección que se aplicaron, excluyéndose de nuestro estudio aquellas lesiones mamarias en las cuales se descartaba la posibilidad de llevar a cabo biopsia asistida por vacío (mamotomo) bien por patología de la paciente (comorbilidad asociada) o bien por situación de la lesión (cercanía a pares torácica, a superficie cutánea o a región axilar), o bien por la escasez de la muestra.

Los hallazgos radiológicos (tabla 6) más frecuentes que indicaron la necesidad de llevar a cabo una biopsia diagnóstica por sospecha radiológica fueron las microcalcificaciones (66,3%) y los nódulos no palpables (27%); menos frecuentemente se situaban las distorsiones de tejido (3,4%) y las densidades asimétricas (3%). Esto coincide con los hallazgos encontrados en diferentes series como la de Tonegutti^[98], en la que las lesiones más frecuentemente biopsiadas fueron las microcalcificaciones (77,5%) y los nódulos no palpables (15%), en minoría se encontraban las distorsiones de tejido que suponían un 7,5%. Resaltar que en los diferentes tratados consultados, las lesiones mamarias no palpables más frecuentemente encontradas fueron las microcalcificaciones, seguidas en orden de frecuencia de los nódulos no palpables^[2].

Además de clasificar las lesiones por su aspecto mamográfico / ecográfico también se aplicó la clasificación BIRADS. La mayoría de las lesiones correspondían a Birads IV (85,4%) y Birads V (4,4%) frente a sólo un 10,2% de Birads III.

Se efectuaron más biopsias en los grupos clasificados como de mayor riesgo.

En nuestra serie el cuadrante mamario más frecuentemente afectado (figura 14), fue el cuadrante superoexterno (44,9%), este es el cuadrante que más patología acumula y, por tanto, es la localización más frecuente del cáncer de mama según la bibliografía revisada.

De manera complementaria se efectuó una RNM al 45,3% de nuestras pacientes con objeto de descartar afectación multicéntrica / multifocal y como resultado de las mismas se obtuvieron un 67,7% de curvas tipo III o patológicas y un 16,1% de curvas tipo II o indeterminadas. El resto de pacientes (54,7%) no tenían RNM efectuada, bien por no disponer de dicha técnica en ese momento o bien por no presentar un alto grado de sospecha radiológica.

Con el avance de los años, el número de biopsias mediante mamotomo se fue incrementando en parte debido a la experiencia adquirida por los radiólogos. En el año 2006 se realizaron 26 frente a 73 en el año 2007 y 106 en el año 2008 (figura 20).

Las primeras biopsias asistidas por vacío se realizaron en el año 2006, su indicación en la mayoría de los casos fueron las microcalcificaciones mamarias; luego se comenzaron a practicar en el resto de lesiones mamarias, al tiempo que al ir adquiriendo mayor experiencia se fueron incrementando progresivamente el número de biopsias

La media de cilindros obtenida en la biopsia fue de 14,84 con un rango (2-29), efectuándose mayor o menor extracción de cilindros según los requerimientos de la lesión.

En las series revisadas, Tonegutti ^[98] describe una media de 19 cilindros, mientras que Bedei ^[105] describe una media de 12 cilindros. En la serie de Lomoschitz ^[106] se concluye que la seguridad del diagnóstico histopatológico aumenta en función al número de

cilindros obtenidos, aunque en esta serie el mayor rendimiento se obtiene con 12 cilindros y a partir de dicho número no observa un incremento en su rendimiento diagnóstico. Parece que no hay acuerdo a la hora de decidir cuantos cilindros son necesarios para filiar la lesión, parece ser que el número depende del tipo de lesión, de su extensión y de la experiencia del radiólogo.

En cuanto a los resultados anatomopatológicos obtenidos tras llevar a cabo las biopsias mamarias indicadas mediante mamotomo (figura 21), en su mayoría corresponden a lesiones mamarias benignas (90 pacientes, 44,1% de todas las biopsias). En el resto, en 26 casos (12,7%) el diagnóstico fue de lesiones premalignas (HDA, HLA, CLIS), mientras que en otros 33 (16,1%) fue de CDIS y, por último, en 56 (27,3%) se trataba de un carcinoma infiltrante.

Por tanto en el 44,1% de las biopsias los resultados fueron de benignidad frente al 55,9% de lesiones premalignas o malignas.

Este resultado es interesante compararlo con los datos publicados por otros autores ya que de manera indirecta refleja la certera selección de los pacientes por parte del radiólogo a la hora de indicar la necesidad de llevar a cabo una biopsia o no. Consecuentemente la ratio benigno/ maligno es de 0,78 en nuestra serie, frente a:

- Ratio de 2,7 obtenido por Kettritz ^[104] con un 27% de lesiones malignas frente a un 73% de lesiones benignas.
- Ratio obtenido por Ciatto ^[107] de 2,3 con un 30% de lesiones malignas frente a un 70% de lesiones benignas.
- Ratio de Sean ^[101] de un 3,1 con un 24,2 % de lesiones malignas frente a un 75,5% de lesiones benignas.

Lo cual refleja la amplia experiencia de nuestros radiólogos en catalogar lesiones mamarias, dado que la mayoría de las biopsias efectuadas en nuestro Hospital presentaban un resultado anatomopatológico premaligno o maligno, obteniendo de esta manera un ratio benigno / maligno inferior a 1.

La mayoría de las series publicadas reflejan altos porcentajes de lesiones benignas diagnosticadas mediante biopsia asistida por vacío, aunque también hay otras con resultados similares a los nuestros, así en la serie de Verkooijen ^[108] hay un ratio benigno/maligno de 0,88, como consecuencia de los estrictos criterios de selección.

En cuanto a las pacientes con *resultados histológicos benignos*, 44,1% de todas las biopsias (figura 22), a tener en cuenta que se les evitó la práctica de una biopsia quirúrgica por haberse realizado una biopsia mediante mamotomo de manera ambulatoria, a estas pacientes posteriormente se les se aplicó un protocolo de seguimiento. De estas lesiones benignas las más frecuentes correspondían a adenosis (24 pacientes, 26,6%), hiperplasias intraductales sin atipia (18 pacientes, 20%), cambios involutivos (14 pacientes, 15,5%) y fibrosis (11 pacientes, 12,2%).

En el resto de pacientes, el diagnóstico de *lesiones premalignas (HDA, HLA, CLIS)* se realizó en 26 de ellos (12,3%) el diagnóstico fue de y en otros 33 (16,1%) de *CDIS*. Hay que destacar que en estos dos últimos grupos de pacientes se llevó a cabo una biopsia quirúrgica posterior confirmatoria del diagnóstico, debido a la posibilidad de infravaloración en las mismas.

Por último, se diagnóstico un *carcinoma infiltrante* en 56 de ellos (27,3%) (Figura 23), de los que en 45 casos (80,3%) fueron carcinomas ductales infiltrantes, en 7 (12,5%) carcinomas lobulillares infiltrantes, en 2 (3,5%) carcinomas tubulares, en 1 (1,7%) carcinoma mucinoso y en 1(1,7%) carcinoma microinfiltrante. En todas estas pacientes la

biopsia mediante mamotomo dió el diagnóstico definitivo, por lo que permitió establecer la programación de la cirugía oncológica correspondiente.

En nuestra serie, el porcentaje de lesiones con CDIS/ CLIS es del 18,1 %, frente al porcentaje de carcinomas infiltrantes que es un 27,3%; si bien es mayor el porcentaje de lesiones infiltrantes, se aprecia que la introducción de programas de screening en la población general ha supuesto un aumento en el diagnóstico de lesiones in situ y premalignas frente al diagnóstico de carcinomas infiltrantes^[101,102], en nuestro trabajo el porcentaje total de lesiones premalignas y de lesiones in situ supone el 28,8% de todas las biopsias efectuadas.

Es importante señalar la importancia del diagnóstico precoz de las lesiones mamarias, ya que mejora el pronóstico y permite plantear tratamientos conservadores con mejor resultado estético.

Tras obtener el diagnóstico histopatológico y según el resultado del mismo se planteó:

- Seguimiento a corto plazo en 6 meses si el resultado era de benignidad, y posteriormente anual hasta los 2 años postbiopsia, después según programa de cribado. La mayoría de los autores coinciden en la realización de un seguimiento a corto plazo tras la obtención de un resultado histológico benigno, así Senn et al ^[101] recomiendan un primer control a los 6- 12 meses y posteriormente derivan a las pacientes al programa habitual de cribado, de igual manera Kettritz ^[104] propone el mismo seguimiento con mamografía de control a los 6 meses postbiopsia y posteriormente cada uno o dos años. De esta manera podemos diagnosticar de manera precoz los falsos negativos de las biopsias efectuadas mediante mamotomo.

- Confirmación del diagnóstico histopatológico mediante biopsia quirúrgica si el diagnóstico era de hiperplasia con atipias o de carcinoma in situ, debido al riesgo de infravaloración del mamotomo en estos casos. Así como en aquellos en los que la discordancia radiológica obligó a la realización de una biopsia quirúrgica a pesar de disponer de un resultado histológico benigno.
- Cirugía definitiva mediante la extirpación completa de la lesión guiada con arpón/ROLL o bien mastectomía, sí el diagnóstico mediante mamotomo era de carcinoma infiltrante. Cirugía que se completaba con la realización de estadificación axilar mediante linfadenectomía axilar selectiva (ganglio centinela) o bien linfadenectomía axilar completa cuando había alguna contraindicación para aquella o el ganglio centinela era positivo para células tumorales en el estudio histológico intraoperatorio.

Por tanto, en nuestro estudio se efectuaron un total de 120 biopsias quirúrgicas guiadas con arpón, frente a 83 lesiones mamarias no palpables en las cuales no fue necesaria la biopsia quirúrgica por diagnóstico histológico de benignidad.

En aquellos casos en los que se realizó biopsia quirúrgica (figura 19), el resultado anatomopatológico obtenido en su mayoría correspondió a carcinomas infiltrantes en 63 pacientes (52,5% de todas las biopsias). En el resto los casos los diagnósticos fueron los siguientes: 25 de ellos (20,8%) CDIS, 15 de (12,5%) lesiones premalignas (HDA, HLA, CLIS) y 17 (14,3%) lesiones benignas.

En el grupo de carcinomas infiltrantes e in situ se debe señalar que:

- El tamaño medio fue de 13,5 mm, por tanto al ser un diagnóstico precoz de lesiones mamarias no palpables se trataba de lesiones de pequeño tamaño.
- En cuanto al estado de los bordes en estas biopsias quirúrgicas efectuadas tras diagnóstico con mamotomo, destaca que la mayoría de pacientes los bordes en la biopsia quirúrgica estaban libres (67%) frente a un porcentaje de bordes afectados de 30,6% y un porcentaje de bordes escasos de un 2,2%. Hay que resaltar el alto porcentaje de bordes libres obtenidos, frente a lo descrito en la literatura cuando nos referimos a las biopsias quirúrgicas sin mamotomo previo. Este es un aspecto que comentaremos más tarde, cuando lo relacionemos con el grupo de pacientes a las cuales se realizó una biopsia quirúrgica de entrada.
- En el análisis inmunohistoquímico (tabla 10), el subtipo predominante fue el Luminal A (86,3%), lo cual coincide con lo descrito en la bibliografía.
- Sólo en un 30,7% de las pacientes se realizó una mastectomía, frente a un porcentaje mayoritario de cirugías conservadoras (69,2%) (figura 28).
- En 58 de los 63 diagnósticos de carcinomas infiltrantes, la técnica elegida para estudio axilar fue la técnica de ganglio centinela, con la que disminuyó la morbilidad asociada a la linfadenectomía axilar completa (figura 27).

En la comparativa efectuada entre el diagnóstico radiológico inicial y el resultado histológico de la biopsia realizada con mamotomo (figuras 29 y 30), se observó que de los 56 casos de carcinoma infiltrante diagnosticados según esta técnica 48 casos (85,7%) fueron clasificados anteriormente como Birads IV, 7 casos (12,5%) como Birads V y sólo 1 de ellos (1,8%) había sido etiquetado como Birads III. Por tanto, en el 98,2% de los

casos con diagnóstico histológico de carcinoma infiltrante hubo una sospecha clara radiológica inicial de malignidad que fue confirmada posteriormente.

Al igual que en los 37 casos de carcinomas in situ diagnosticados mediante mamotomo que habían sido clasificados previamente en Birads IV 33 casos (89,1%) y como Birads III 4 casos (10,8 %).

Por tanto podemos concluir que 88 casos de cáncer in situ o infiltrante (94.6% del total de canceres) diagnosticados mediante mamotomo habían sido clasificados previamente como Birads IV-V. Estos resultados son estadísticamente significativos ($p < 0,01$) (tabla 11).

Al realizar el análisis de manera inversa, tomando como referencia el diagnóstico radiológico inicial y llevando a cabo una comparación con el resultado histológico posterior a la biopsia con mamotomo (figuras 31, 32 y 33), se aprecia que en el grupo de Birads V el 77,8% fueron carcinomas infiltrantes y el 22,25% restante lesiones benignas.

En los Birads III la mayoría, un 66,7% de los casos fueron resultados benignos. Se puede concluir que la asignación a este grupo fue correcta pues sólo en una minoría se diagnosticaron lesiones premalignas (23,8%) o malignas (9,6%), estando bien indicado el control a corto plazo o la biopsia de entrada si así se decidía.

En cuanto a los casos etiquetados como Birads IV, el 43,2% de los casos fueron lesiones benignas, mientras que un 45,7% malignas y un 12% correspondieron a lesiones premalignas.

Estos resultados fueron estadísticamente significativos ($p < 0,01$) (tabla 12).

A medida que aumenta el grado de sospecha radiológica (clasificación Birads) se incrementa el número de diagnósticos histológicos de malignidad o premalignidad.

En la serie de Kettritz ^[104], en la que se analizan 2874 pacientes, los hallazgos son superponibles a los nuestros, pues en los Birads V se encontraron un porcentaje de

carcinomas infiltrantes del 85%, frente al 20 % diagnosticados en los Birads IV y al 2,2% de Birads III.

Otros autores como Liberman ^[109], Orel ^[110] y Lacquement ^[111] publican en sus series un porcentaje de lesiones malignas del 81-97% en las lesiones tipificadas como Birads V, frente al un porcentaje de malignidad del 23-25% en las categorizadas como Birads IV.

Una vez que se obtenía el resultado histológico, tras la realización de la biopsia mediante mamotomo, el principal problema que se debía considerar es la infravaloración de las lesiones. La biopsia con mamotomo de lesiones no palpables supone una alternativa segura a la biopsia quirúrgica a pesar del porcentaje de infravaloración del 10%-15% cuando se trata de hiperplasias atípicas y carcinomas intraductales. En estos casos, por consiguiente, se puede obtener un resultado histológico de menor gravedad (menor sospecha) que la real [90 - 96].

En nuestro estudio hemos realizado un estudio comparativo de los resultados histológicos obtenidos en aquellos casos en los que se efectuó en un primer tiempo mamotomo y posteriormente una biopsia con arpón (tabla 15), con objeto de evaluar la tasa de infravaloración de la biopsia asistida por vacío (mamotomo) con respecto a la biopsia quirúrgica en nuestra muestra de pacientes, y así correlacionarla con la descrita en las series revisadas en la literatura.

De las 65 biopsias con arpón que fueron efectuadas para obtener el diagnóstico por el riesgo de infravaloración del mamotomo (el resto de las biopsias con arpón fueron terapéuticas ya que el diagnóstico de carcinomas infiltrantes de había realizado a través del mamotomo), en 11 de ellas el diagnóstico histológico fue de mayor severidad que en la

biopsia previa con mamotomo. Por tanto, el riesgo de infravaloración fue del 16,9%, porcentaje similar a la tasa global de infravaloración descrita en la literatura:

- En el estudio multicéntrico llevado a cabo por Kettritz et al ^[104] describen un porcentaje global de infravaloración del 24%; en su análisis por subgrupos las hiperplasias atípicas se infravaloraban en un 24% de los casos mientras que los carcinomas in situ en un 12%.
- Tonegutti ^[99] describe una tasa global de infravaloración del 8%, resultando en el análisis por subgrupos un porcentaje de infravaloración mayor en el subgrupo de hiperplasias atípicas (19%) que en el grupo de los carcinomas in situ (9%).
- Jackmann ^[112] describe una tasa de infravaloración en el caso de lesiones premalignas del 13%. No hace referencia al grupo de carcinomas in situ.
- Hoorntje ^[113] presenta una tasa global de infravaloración para las lesiones premalignas del 16% frente al 11% en los carcinomas in situ.

Este porcentaje de infravaloración, plantea el inconveniente de que, cuando se realiza una cirugía oncológica, sobre todo en aquellos casos etiquetados en el mamotomo de lesiones in situ y que posteriormente resultan infiltrantes, luego hay que hacer una segunda cirugía de estadificación axilar; si bien, hemos de tener en cuenta que dicho porcentaje es bajo y aún todavía las ventajas de la realización inicial de una biopsia mediante mamotomo resultan indiscutibles.

En nuestro estudio, si nos centramos en el subgrupo de hiperplasias atípicas diagnosticadas mediante mamotomo, se observa que en 1 caso (4,8%) el diagnóstico fue de CDIS y en

otro caso (4,8%) de carcinoma ductal infiltrante. En global en este grupo la tasa de infravaloración fue del 9,6%.

En el subgrupo de CLIS, 1 caso (25%) fue un CDIS y otro (25 %) un carcinoma ductal infiltrante. En global en este grupo la tasa de infravaloración fue del 50%, pero se debe mencionar que el bajo número de casos pertenecientes a este grupo probablemente introduce un sesgo en el resultado final.

En el subgrupo de CDIS, 7 casos (21,2%) correspondieron en la biopsia radioguiada con un carcinoma ductal infiltrante. Por tanto, en este grupo la tasa de infravaloración fue del 21,2 %.

En el análisis por subgrupos se observa que la tasa de infravaloración es mayor en aquellos casos de CDIS/ CLIS que en los de hiperplasia atípicas, lo cual no coincide con lo señalado en la bibliografía revisada, en la cual se objetiva que el porcentaje de infravaloración es mayor en las lesiones premalignas que en los carcinomas in situ, como hemos señalado previamente ^[99, 104,112].

En relación con la infravaloración de las lesiones, si efectuamos una comparativa con otro tipo de biopsias de lesiones mamarias no palpables, parece que el mamotomo es superior en efectividad a las realizadas con agujas de menor calibre (14 G), de tal manera Bedei ^[105] describe un porcentaje de infravaloración entre 44-71% en aquellas lesiones biopsiadas mediante aguja de 14 G frente a un porcentaje del 11-33% en las biopsias efectuadas con mamotomo, que se apreciaba de manera especial en el grupo de microcalcificaciones. Kettritz ^[104] así mismo, describe un porcentaje de infravaloración de entre el 20-50% en el caso de agujas de 14 G frente al 24% obtenido con un porcentaje con mamotomo.

Si bien, hay series amplias como la de Senn ^[101] en la que se aprecia como el porcentaje de infravaloración no es mucho mayor que aquellas efectuadas con agujas de 11 G (mamotomo), defendiendo además la menor agresividad de la técnica con agujas de menor calibre y la menor incidencia de complicaciones.

Si nos centramos en los resultados histológicos de benignidad tras la realización de las biopsias mediante mamotomo, hemos visto como la actitud a adoptar puede ser:

- Si presenta discordancia con respecto a las pruebas de imagen efectuadas, se realizará una nueva biopsia mediante mamotomo o se indicará una biopsia quirúrgica confirmatoria. En 7 pacientes de nuestro grupo con resultado benigno en el mamotomo se realizó una biopsia quirúrgica por discordancia, confirmándose en todas ellas la benignidad de la lesión.
- Aplicar un protocolo de seguimiento ^[99,101] con pruebas de imagen a los 6 meses y posteriormente anual los dos primeros años, pasando posteriormente al screening habitual; de esta manera detectamos los falsos negativos del mamotomo. En nuestra muestra (figura 41), se efectuó este seguimiento a 83 pacientes (40,5% de todas las biopsias con mamotomo) siendo la mayoría de las pacientes en la mamografía de control etiquetadas como Birads 1 y 2 (90,3%), mientras que fueron clasificadas como Birads 3 el 9,6 % de las pacientes, en todas ellas se hizo un control a los 6 meses, y no se demostraron cambios en ninguna de ellas, reclasificándose como Birads 2. No tuvimos por tanto ningún falso negativo en el seguimiento de las pacientes con lesiones mamarias histológicamente benignas tras la biopsia con mamotomo, hecho que puede ser explicado por el limitado

seguimiento de nuestras pacientes (media de 14 meses), o por los estrictos criterios de selección o, incluso por el escaso número de casos.

Abbate ^[89] en su serie de 701 mamotomos no presenta ningún falso negativo en el seguimiento y el protocolo de seguimiento es el descrito en nuestro estudio, otros autores como Kettritz ^[104] describe un porcentaje de falsos negativos en el seguimiento de lesiones benignas del 0,05%. En la serie de Jackman ^[112] sobre 1.121 lesiones, describe una tasa de falsos negativos de un 0,45% en las lesiones etiquetadas inicialmente mediante el mamotomo como benignas. Otros autores, publican unos porcentajes que varían entre el 0% del estudio de Cangiarella et al ^[83] que no detectó ningún falso negativo en el seguimiento, hasta el 3,3% del estudio de Pfarl et al. ^[84]

Hay que tener en cuenta que hay variabilidad en la consideración de falso negativo, así hay autores que incluyen no sólo las lesiones benignas que en el seguimiento resultaron malignas, sino también las lesiones tipificadas por el mamotomo como lesiones premalignas y que en la biopsia quirúrgica fueron reclasificadas como carcinomas.

En nuestra serie por un lado se distingue la tasa de falsos negativos obtenida en el seguimiento de lesiones benignas, de la proporción de falsos negativos utilizada para calcular el coste efectividad de la prueba, en la que se cuantificaran las lesiones benignas que en el seguimiento demostraron lesión mamaria, además de las lesiones premalignas diagnosticadas mediante biopsia asistida por vacío (hiperplasias atípicas, carcinomas lobulillares in situ) y que luego fueron tipificadas en la biopsia quirúrgica como carcinomas.

Las complicaciones asociadas a la realización de biopsias mediante mamotomo, son escasas en las series revisada (3,9% en la revisión realizada por Pina ^[114]). En nuestro grupo de pacientes solamente dos (0,9% de todos los mamotomos efectuados) presentaron complicaciones (figura 39), tratándose de hematomas secundarios a la realización de la biopsia. Estos hematomas postbiopsia son la complicación más frecuente referida por la mayoría de los autores y ante los cuales la actitud debe ser expectante.

Abbate ^[89] describe una incidencia de hematomas postmamotomo del 8,8%, porcentaje muy parecido al descrito por otros autores. En nuestra serie esta tasa es mucho menor, aunque Abbate ^[89] estudia 701 pacientes y nosotros 205. En la serie de 268 pacientes presentada por Tonegutti ^[99] las complicaciones se presentaron en el 3,7% de los mamotomos efectuados, siendo las más frecuentes los hematomas postpunción.

Por tanto, podemos afirmar que la biopsia mediante mamotomo es una técnica con pocos efectos adversos y que estos son, en la mayoría de los casos, de escasa relevancia.

El análisis económico es una parte importante de nuestro estudio. Vemos como la introducción de nuevas técnicas en el tratamiento de una patología y con el fin de asignar mejor los recursos, siempre escasos, nos lleva a la realización de un estudio económico que nos mida, de la forma más real posible, la eficiencia de las nuevas técnicas, una vez que su eficacia ya ha sido probada.

En un primer tiempo hemos realizado un análisis de minimización de costes (tabla 16), estudiando por separado los costes de las técnicas a evaluar, que en este caso son la biopsia mediante mamotomo frente a la biopsia quirúrgica.

El estudio económico de la disminución de los costes que supone la práctica de la esterotaxia en relación a la biopsia con arpón en quirófano se calculó en relación a los datos proporcionados por el departamento de gestión de costes del Hospital Doce de Octubre, que nos facilitó los gastos de cada procedimiento de manera individual actualizados para el año 2008-2009.

Para el cálculo del coste total del proceso en cada una de las técnicas, se incluye el consumo de recursos directos (costes directos) aunque se ha excluido la amortización del equipo, mientras que los costes indirectos, como la pérdida de productividad de las personas que se someten a este procedimiento diagnóstico, no se contemplan en este cálculo ante la dificultad de su obtención. En cuanto a los costes intangibles, como el trauma psicológico que se le pueda crear a la mujer como consecuencia del ingreso hospitalario o como consecuencia de las cicatrices que se le ocasiona por la intervención quirúrgica, no se puede valorar con dinero. Por tanto están excluidos tanto los costes indirectos como los intangibles, y esto se ha de tener en cuenta a la hora de evaluar esta técnica alternativa de biopsia mediante mamotomo, dado que esta última no tendría porque tener repercusión ni en los costes indirectos ni en los intangibles.

Una vez conocidos los recursos que se consumen en cada fase del proceso de cada técnica se ha realizado su valoración económica, obteniendo un coste total de la biopsia quirúrgica de 1.916,85 euros frente a un coste total de la biopsia mediante mamotomo de 566,52 euros.

Como consecuencia, la biopsia realizada mediante mamotomo disminuye el coste diagnóstico en 1.350,33 euros por caso, lo que supone un 70,4 % menos de coste con respecto a la realización de una biopsia quirúrgica.

Se debe tener en cuenta que en nuestro estudio, de los 205 mamotomos efectuados, 90 tuvieron un resultado anatomopatológico benigno, de éstos en 83 no se llevó a cabo biopsia con arpón posterior (en los 7 restantes por discordancia radiológica sí). Por tanto, se ha evitado la realización innecesaria de una biopsia quirúrgica guiada con arpón en el 40,5% de las lesiones mamarias no palpables, dado que se trataba de lesiones histológicamente benignas. Respecto al coste de una biopsia realizada con mamotomo y al ser éste un 70,4 % menor que el de una biopsia quirúrgica (la biopsia realizada mediante mamotomo disminuye el coste diagnóstico en 1.350,33 euros por caso respecto a la biopsia quirúrgica), se estima en los casos de lesiones benignas, el ahorro total es de 112.077,39 euros (diferencial entre el gasto de 83 biopsias realizadas mediante arpón frente a 83 biopsias realizadas mediante mamotomo).

A esto hay que añadir el número de biopsias mediante mamotomo con diagnóstico de carcinoma infiltrante (56 pacientes) en los que se ha evitado la cirugía diagnóstica (biopsia quirúrgica diagnóstica) y se ha podido programar la cirugía oncológica definitiva tras el resultado del mamotomo. Por tanto supone un ahorro de 75.618,48 euros (diferencial entre el gasto que supone realizar 56 biopsias diagnósticas con arpón frente a las realizadas por mamotomo de manera ambulatoria).

El total (lesiones benignas en las que se evita la cirugía junto con las lesiones malignas en las que se evita una cirugía diagnóstica) supone un ahorro de 187.695,87 euros.

Por otro lado, el diagnóstico mediante mamotomo de lesiones premalignas y carcinomas in situ junto con las lesiones que presentan discordancia entre el resultado anatomopatológico y el radiológico supone la realización posterior de una biopsia quirúrgica, con lo cual estamos sumando el gasto de la biopsia con mamotomo en 65 pacientes, lo cual supone un gasto adicional de 36823,8 euros.

Aún con esto, la realización de biopsias mediante mamotomo de aquellas lesiones mamarias no palpables sospechosas de malignidad resulta rentable económicamente según el análisis de minimización de costes (figura 42).

En cuanto a los estudios publicados en relación a minimización de costes, hay que destacar el de Liberman^[115] en el que se compara la utilidad y coste de diferentes técnicas (14 G, mamotomo 11G y biopsia quirúrgica), e incluyen los costes directos de todos los procedimientos. El resultado de este estudio fue que la aguja de 11G del mamotomo consigue unos ahorros de 334 \$ por caso comparado con la biopsia quirúrgica, aquel tipo de aguja decrece el coste del diagnóstico en un 22,2% (334 \$/1.502 \$). Los autores concluyen que la técnica del mamotomo es de gran utilidad, ya que a pesar del alto coste de su equipo, presenta importantes ahorros al evitar cirugías.

Balazs et al.^[116] evalúan los costes de los procedimientos realizados mediante mamotomo y mediante biopsia quirúrgica, estimando que la biopsia mediante mamotomo tiene una efectividad equivalente a la biopsia quirúrgica. El coste total del mamotomo es de 854,73\$ y de 1.360,30\$ para la biopsia quirúrgica. Concluyen que aunque la diferencia de coste de personal y de material entre las dos técnicas sea pequeña, estos ahorros son mucho mayores si tenemos en cuenta el conjunto de costes que se ahorran desde el punto de vista del paciente y de la sociedad en su conjunto, sin afectar la efectividad.

Nuestro ahorro es de un 70,4% al realizar un mamotomo frente a una biopsia quirúrgica, frente al ahorro publicado por Liberman^[115] del 22,2% o el de Balazs^[116] del 37%, esto puede obedecer a que dentro de nuestros costes directos hemos excluido la amortización del equipo.

La introducción de una nueva técnica debe evaluarse no sólo por su rentabilidad y complicaciones, sino también por su coste-efectividad. Los estudios coste-efectividad son el tipo de evaluación económica más apropiado para medir la eficiencia de las intervenciones sanitarias, constituyendo una herramienta para disminuir la incertidumbre en la toma de decisiones en el ámbito sanitario. Los análisis de coste-efectividad comparan la relación incremental coste/ efecto (años de vida, bienestar, mejoría de un síntoma...) de una alternativa terapéutica y otra (comparador).

El resultado medido en nuestro análisis fue: "caso detectado carcinoma".

De los estudios publicados, en pocos de ellos se realiza un análisis coste-efectividad, al ser en la mayoría de los revisados análisis de costes.

Para realizar el análisis coste-efectividad de esta técnica de biopsia, se determina la sensibilidad, la especificidad, la tasa de falsos negativos y falsos positivos del procedimiento, para ello consideramos que el gold standard es la biopsia quirúrgica o bien el seguimiento mediante pruebas de imagen en las lesiones con diagnóstico de benignidad en la biopsia asistida por vacío.

El indicador de fiabilidad que utilizamos para evaluar la efectividad será la proporción de falsos negativos, al igual que Liberman^[117] que considera que el análisis coste efectividad depende de la tasa de falsos negativos del procedimiento.

Dentro de los falsos negativos, se cuantifican las lesiones benignas que en el seguimiento demostraron lesión mamaria, además de las lesiones premalignas diagnosticadas mediante biopsia asistida por vacío (hiperplasias atípicas, carcinomas lobulillares in situ) que luego fueron tipificadas en la biopsia quirúrgica como carcinomas.

En nuestra serie (figura 43), de las 90 lesiones benignas diagnosticadas mediante mamotomo en ninguna de ellas hubo lesión mamaria en el seguimiento o bien en la biopsia

quirúrgica efectuada; De las 22 hiperplasias atípicas, sólo en 2 se objetivó un resultado histológico de carcinoma en la biopsia quirúrgica. Por último, de los 4 casos de carcinomas lobulillares in situ, en 2 se diagnosticó un carcinoma en la biopsia quirúrgica. Por tanto, la sensibilidad de la biopsia asistida por vacío (mamotomo) fue del 95,7 %, siendo la proporción de falsos negativos del 3,5%, la especificidad del mamotomo fue del 100% con una proporción de falsos positivos del 0%.

Por los datos anteriores se debe señalar la elevada sensibilidad del mamotomo, que coincide con la descrita en las series revisadas, así Wolf ^[118] describe en su serie de 182 biopsias una sensibilidad del 93%.

Si hacemos un análisis del coste de la prueba obtenemos una relación efectividad coste de 1,29 (corregida de 1,24) relación muy positiva y que resultaría muy beneficiosa en todo análisis de coste efectividad (figura 44).

En la serie de Mulazin ^[119] con un total de 25 mamotomos, publica una sensibilidad de la técnica del 94%, con una especificidad del 100% y sólo un falso negativo. El autor concluye que el mamotomo es igual de efectivo que la biopsia quirúrgica pero con menor número de complicaciones.

Tennant ^[120], Mathew ^[121] concluyen que la biopsia mediante mamotomo es una técnica más coste efectiva que la biopsia quirúrgica, teniendo en cuenta para llegar a esta conclusión los falsos negativos de la técnica junto con el análisis de minimización de costes.

Hasta ahora los estudios planteados en la evaluación económica del mamotomo solamente se ha tenido en cuenta los costes directos de la aplicación de esta técnica. Pero, hay otra serie de costes inherentes a toda técnica como son los costes indirectos por la pérdida de productividad de las personas que se someten a este u otro procedimiento diagnóstico, o

los costes intangibles, como el trauma psicológico que se le pueda crear a la mujer como consecuencia del ingreso hospitalario o como consecuencia de las cicatrices que se le ocasiona por la intervención quirúrgica. Costes estos de muy difícil cuantificación.

En los últimos años y dentro de este último grupo se ha utilizado el concepto de AVAC (años de vida ajustado a la calidad) que representan los años ganados por la aplicación de una nueva técnica. En nuestro estudio la utilización del mamotomo no implica una mayor esperanza de vida o años de mayor calidad de vida, pero sí se ha estimado el valor de un año de calidad de vida ajustado que estaría, según estudios publicados, en un margen de entre 8.400 € y 40.200 € año. En nuestro caso no ganamos años de vida, pero sí evitamos una parte del día en que se encuentra el paciente hospitalizado, así como el trauma psicológico e inherente en la mayoría de los casos.

De esta forma y partiendo del concepto y cómputo de AVAC, señalado anteriormente, podríamos apuntar un valor al día para el paciente estimado en 66,37 €, lo que nos daría un valor para las pacientes que han evitado el quirófano (diagnósticos de carcinoma mediante mamotomo junto con los diagnósticos de benignidad) de 9.225,71 €.

Por último, en relación a nuestro análisis económico, realizamos un análisis coste-oportunidad de los quirófanos que se dejan de utilizar, ya que la introducción de la técnica del mamotomo lleva consigo un ahorro, disminución de la ocupación del quirófano, ya que se evitan cirugías cuando se efectúan biopsias asistidas por vacío. Este descenso puede, y debe, permitir hacer una reasignación de la actividad quirúrgica, que va a influir indirectamente en las listas de espera quirúrgica, teniendo un efecto positivo en la reducción de las mismas.

Se evitaron cirugías en las 83 lesiones benignas confirmadas mediante biopsia con mamotomo, a las cuales solamente se les realizó seguimiento posterior con pruebas de imagen; también se evitaron cirugías diagnósticas en las 56 lesiones malignas (carcinomas infiltrantes) confirmadas mediante la biopsia con mamotomo; por tanto se dejan 139 huecos de quirófano libres (figura 45). Si se tiene en cuenta en cuenta de manera general que cada jornada quirúrgica incluye un total de 4/ 7 pacientes (4 hospitalización larga estancia o bien 7 hospital de día), y que la biopsia con arpón se considera una técnica incluida dentro de las de hospital de día, tendríamos un total de 20 jornadas quirúrgicas libres.

Si situamos los días de quirófano que estarían disponibles para el servicio en 20, y con la relación de altas de hospitalización y ambulatoria del servicio de Obstetricia y Ginecología en el año 2.008 (tabla 19), nos resultaría un incremento de actividad de 14,2 jornadas de hospitalización en el año y 5,8 jornadas de pacientes ambulantes en el año (lo cual supone un incremento de actividad de 57 altas de hospitalización y 41 altas de pacientes de hospital de día en un año).

Si se mantiene constante la complejidad media del servicio, esta mayor actividad se traduciría en 43,69 UCH más en hospitalización y de 28,73 en procesos ambulantes.

Las intervenciones quirúrgicas evitadas, pueden proporcionar al servicio una disponibilidad de 20 jornadas quirúrgicas suplementarias anuales, en las que intervenir a pacientes de listas de espera, con el consiguiente aumento de la productividad del servicio.

Hemos de recordar que el coste fijo es muy elevado en el sistema sanitario público y que un incremento de actividad aún cuando aumenta el coste total, vía costes variables, acrecienta más que proporcionalmente la eficiencia.

Ninguno de los artículos revisados realiza un estudio coste oportunidad de los quirófanos que se dejan de utilizar y el beneficio que esto reporta en las listas de espera a la hora de reasignar estos quirófanos libres.

En nuestro trabajo, también hemos realizado un análisis comparativo de la realización inicial de una biopsia mediante mamotomo frente a la realización de inicio de una biopsia quirúrgica diagnóstica en lesiones mamarias no palpables.

Recogimos de manera retrospectiva las informaciones relativas a las biopsias quirúrgicas mediante arpón efectuadas en el Hospital Doce de Octubre desde Noviembre de 2006 hasta Enero de 2009. Por regla general se trataba de pacientes en los que se había desestimado la realización inicial de una biopsia asistida por vacío (mamotomo) debido a la presencia de contraindicaciones para la realización de dicha técnica o por falta de experiencia del radiólogo para llevar a cabo la biopsia con mamotomo en esas pacientes.

El número total de biopsias quirúrgicas realizadas de entrada en lesiones mamarias no palpables analizadas en nuestro estudio fue de 145. En ellas se descartó la posibilidad de llevar a cabo biopsia asistida por vacío bien por patología de la paciente (comorbilidad asociada), bien por situación de la lesión (cercanía a pared torácica, a superficie cutánea o a región axilar) o bien por falta de experiencia del operador.

Conforme fue avanzando el tiempo, el número de biopsias quirúrgicas diagnósticas fue disminuyendo, en parte debido a la experiencia adquirida por el operador.

La edad media al diagnóstico de estas pacientes fue de 57,93 años (figura 46), con una mediana de edad de 56,3 años, similar a la descrita en aquellas pacientes a las que se realizó un mamotomo, lo cual puede ser atribuido al inicio de los programas de screening a

los 50 años, por lo que a partir de esta edad se incrementa el diagnóstico de lesiones mamarias no palpables mediante los métodos de imagen utilizados ^[53].

Los hallazgos radiológicos más frecuentes que indicaron la necesidad de llevar a cabo una biopsia diagnóstica quirúrgica por sospecha radiológica (tabla 20), fueron los nódulos no palpables (58,6%) y en segundo lugar las microcalcificaciones (28,3%); menos frecuentemente se situaban las densidades asimétricas (8,3%) y las distorsiones de tejido (4,8%).

Al relacionar los hallazgos mamográficos que indicaron la necesidad de realizar una biopsia asistida por vacío (mamotomo) frente a realizar una biopsia quirúrgica (figura 48 y 49), se aprecia que en el grupo del mamotomo la mayoría correspondían a microcalcificaciones (66,3%), mientras que en el grupo de la biopsia quirúrgica el grupo mayoritario correspondía a nódulos no palpables (58,6%).

En los diferentes estudios consultados, las lesiones mamarias no palpables más frecuentemente encontradas fueron las microcalcificaciones, seguidas en orden de frecuencia de los nódulos no palpables ^[2], esta diferencia en las biopsias quirúrgicas pueden ser debidas a los criterios de selección empleados por los radiólogos a la hora de decidir qué lesión era susceptible de biopsia mediante mamotomo y cuál no. La mayor experiencia inicial en la biopsia con mamotomo guiado con esterotaxia de las microcalcificaciones frente a la menor experiencia de la biopsia con mamotomo guiado por ecografía de los nódulos no palpables, que se fue adquiriendo con posterioridad puede explicar este hecho de que inicialmente sólo las microcalcificaciones eran candidatas a biopsia mediante mamotomo, quedando los nódulos no palpables relegados a biopsia quirúrgica.

En cuanto a la localización de acuerdo a los cuadrantes mamarios (figura 50), el que acumulaba mayor número de lesiones no palpables se localizaban en el cuadrante supero externo (37,9%), que según las series revisadas es el cuadrante con mayor presentación de patología mamaria; en el grupo del mamotomo también se observó un predominio de afectación del cuadrante superoexterno (44,9%).

El resultado anatomopatológico obtenido tras la realización de las biopsias quirúrgicas (figura 52), demuestra que un número significativo correspondían a lesiones mamarias benignas (43,4% de todas las biopsias), en las cuales se podría haber evitado la cirugía de haber llevado a cabo una biopsia mediante mamotomo.

El resultado del análisis histológico de los bordes tras la realización de la biopsia quirúrgica en aquellos casos de diagnóstico de carcinoma (in situ e infiltrante) fue:

- Bordes libres: 34,8%.
- Bordes afectos: 42%. Por tanto requirieron una segunda cirugía de ampliación.
- Bordes escasos: 11%.

Se comparan los resultados en función al tipo de biopsia (figura 53), observándose que si se ha efectuado un mamotomo previo a la biopsia quirúrgica la incidencia de bordes libres aumenta con respecto a si sólo se realiza una biopsia quirúrgica de entrada, de este modo los bordes libres en aquellos casos donde se efectuó previamente una biopsia mediante mamotomo alcanza el 67% frente al 34,8% de bordes libres en las biopsias quirúrgicas de entrada.

De igual modo, los bordes escasos suponen solamente el 2,2% de las biopsias quirúrgicas tras mamotomo previo, mientras que si se realiza de entrada una biopsia quirúrgica encontramos una incidencia de bordes escasos del 23,2%.

La incidencia de bordes afectos tras mamotomo es del 30,6% frente al 42% de las biopsias quirúrgicas de entrada.

Esto podría ser explicado por la mayor amplitud de la biopsia quirúrgica si conocemos previamente el resultado histológico.

En las series revisadas se obtiene los mismos resultados, así Ronald Wolf ^[118] en su serie de 182 biopsias de lesiones mamarias clasificadas como Birads 5, describe una afectación de bordes de un 64% en pacientes con una biopsia quirúrgica de entrada frente a un 18% de bordes afectos en el grupo de pacientes a las que inicialmente se les realizó un mamotomo.

Fahy ^[122] describe en su serie un porcentaje de afectación de bordes de un 55 % en aquellas pacientes en las que se realizó una biopsia quirúrgica de entrada frente a un 10% de bordes afectos de aquellas pacientes con un diagnóstico previo de malignidad mediante mamotomo.

Otros autores como Lind ^[123], Whitten ^[124] y Cheng ^[125] presentan similares resultados, concluyendo que la incidencia de bordes libres aumenta si se ha efectuado un mamotomo previo a la biopsia quirúrgica con respecto a si sólo se efectúa una biopsia quirúrgica de entrada.

Por último, se puede apreciar que en nuestro Hospital a medida que se han ido incorporando nuevos métodos de biopsia, el manejo de las lesiones mamarias no palpables ha ido cambiando, con un incremento progresivo en el número de biopsias

asistidas mediante vacío frente a las biopsias quirúrgicas radioguiadas mediante un arpón (figuras 54 y 55).

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

El diagnóstico precoz del cáncer de mama conduce a una detección de lesiones cada vez más pequeñas, que obligan a disponer de procedimientos diagnósticos más sofisticados y menos agresivos, que permitan realizar diagnósticos fiables con la menor morbilidad posible para las pacientes en las cuales la detección se ha realizado antes de tener algún síntoma.

La necesidad de biopsiar un porcentaje de lesiones benignas para poder detectar las lesiones malignas en sus estadios más precoces, obliga a poner a disposición de las pacientes todos los procedimientos diagnósticos que permitan un diagnóstico fiable sin necesidad de cirugía.

Las conclusiones de nuestra tesis son las siguientes:

6.1 La punción mediante vacío (mamotomo) supone una alternativa a la biopsia quirúrgica como herramienta diagnóstica inicial en las lesiones mamarias no palpables, que se realiza de manera ambulatoria, minimizando no sólo los costes, el tiempo y los riesgos asociados a la cirugía (entre los que cabe destacar las deformidades mamarias y las cicatrices que dificultan los controles posteriores mamográficos) sino también las implicaciones psicológicas que tiene en la paciente.

6.2 En torno al 44% de las lesiones no palpables suelen ser benignas, por lo que este procedimiento se perfila como el más adecuado para el estudio de estas lesiones, ya que supone un abordaje menos agresivo, además de tener el valor añadido de aumentar la

calidad en la atención de la mujer que se beneficia de un diagnóstico sin necesidad de cirugía, sin deformidad de la mama y mediante un procedimiento que se realiza de forma ambulatoria, evitando la vivencia de enfermedad en las pacientes a las que se ha detectado lesiones probablemente benignas.

6.3 Es un procedimiento no exento de errores y sigue habiendo un porcentaje de infraestimación, es por ello que el protocolo debe incluir la correlación entre la imagen radiológica y la anatomía patológica y que un resultado por biopsia de lesión atípica/ carcinoma in situ debe ir seguido de la extirpación quirúrgica de la misma para evitar posible retraso en el diagnóstico de un cáncer subyacente.

6.4 El objetivo de dicha biopsia es por un lado, diagnosticar sin necesidad de cirugía las lesiones benignas y, por otro lado, obtener un diagnóstico preoperatorio de las lesiones malignas que permita planificar la cirugía y el tratamiento complementario del cáncer de mama sin necesidad de procedimientos quirúrgicos diagnósticos, disminuyendo de esta manera el número de intervenciones a las que debe ser sometida la paciente.

6.5 La incidencia de bordes libres obtenidos tras la cirugía de un cáncer de mama aumenta si se ha efectuado un mamotomo previo a la biopsia quirúrgica, con respecto a sí sólo se efectúa una biopsia quirúrgica de entrada.

6.6 En relación a la seguridad de la técnica, podemos afirmar que la biopsia mediante mamotomo es una técnica con pocos efectos adversos y que son, en la mayoría de los casos, complicaciones de escasa relevancia.

6.7 Desde el punto de vista económico, con la inclusión del mamotomo en nuestro protocolo, se consigue:

- Reducir los costes, que en nuestro estudio llega a 150.872,08 €.
- Una elevada sensibilidad de la biopsia asistida por vacío con una relación de coste efectividad de 1,24.
- Aumentar globalmente la actividad, coste oportunidad ya que permite disponer de quirófanos suplementarios y consecuentemente mejorar los rendimientos quirúrgicos y reducir las listas de espera.

6.8 En nuestro Hospital con la incorporación de nuevos métodos de biopsia, la conducta en el diagnóstico de las lesiones mamarias no palpables ha ido cambiando, con un aumento progresivo en el número de biopsias realizadas con vacío respecto al de las practicadas con arpón.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. **Breast Cancer in Europe**. European Network of Cancer Registries. ENCR Cancer Fact Sheets. Vol 2002.
2. **Cirugía de la mama. Guías clínicas de la asociación española de cirujanos**. Sección de patología de la mama. Ediciones Aran, 2006.
3. **Cáncer de mama. Temas actuales**. M Concepción Sánchez Martínez, Nicolas López García. 2008.
4. Usansizaga JA, De La Fuente P. **Tratado de Obstetricia y Ginecología, vol II: Ginecología**. Madrid: McGraw-Hill & Interamericana, 1999.
5. Lombardía J, Fernández M. **Patología tumoral del aparato genital femenino y mama. Ginecología y Obstetricia, Manual de Consulta Rápida**. Madrid: FEDEC MEIJI FARMA S.A., 2003.
6. **La situación del cáncer en España. Area de epidemiología ambiental y cáncer. Centro Nacional de epidemiología**. Instituto de Salud Carlos III. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005. p.23-59.

7. **Cancermondial. Globocan 2002. Breast Cancer. Female. Europe.** En línea. Acceso (27-03-07). Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/>.
8. Ferrer J. **Epidemiología del cáncer de mama. Cáncer de mama en la menopausia. Consenso de un grupo de expertos. Guía clínica de la AEEM.**2008; pag 12-13.
9. López Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez Gómez B, Hebar V, Suárez B, Cardaba M. **Plan integral del cáncer: situación del cáncer en España.** Madrid: Ministerio de Sanidad y consumo. Dic 2003.
10. **Consellería de Sanidade. Dirección General de Salud Pública. Galicia. Programas de cáncer de mama en España. Evolución 1998-2005.** En línea. Acceso (30-04-2007) disponible en <http://www.programascancerdemama.org/>
11. **Folia Clínica en Obstetricia y Ginecología. Cáncer de mama.** Ediciones Mayo. Nº 58 pag 10- 11, Julio 2006.
12. Lombardía J, et al. **La mama paso a paso, Guía Práctica en Patología Mamaria.** Madrid: Ergon, 2002.
13. Miki Y, Swedwn J, Shattuck ED, Futreal PA, Harsman K, Tavtigian S. **A Strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gen BCRA-1.** Science 1994; 266:66-71.

14. Sogaard M, Kjaer SK, Gayter S. **Ovarian cancer and genetic susceptibility in relation to the BCRA-1 and BCRA-2 genes. Occurrence, clinical importance and intervention.** Acta Obstet Gynecol Scand 2006; 85(1): 93-105.
15. Li FP, Fraumeni JF. **Soft tissue sarcoma, breast cancer, and other neoplasms: a familiar syndrome?** Ann Int Med 1969; 71:747-752.
16. Mueller RF, Young ID. **Genética del cáncer. Emery's Genética Médica.** 10^a ed., 2001.p.189-208.
17. Lynch HT. **Cancer families: adenocarcinomas (endometrial and colon carcinoma) and multiple primary malignant neoplasms. Recent results.** Cancer Res 1967; 12: 125-142.
18. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA. **Does alcohol consumption affect the risk of developing breast cancer? Two views.** De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Important advances in oncology, 1989. Filadelfia: JB Lippincott Co., 1989; 267-281.
19. Walter C. Willet, Beverly Rockhill, Susan E. Hankinson, David Hunter, and Graham A. Colditz. **Nongenetic factors in the causation of the breast cancer. Pag 229-230. Diseases of the breast,** Lippincott Williams and Wilkins 2004. third edition volume 1.

20. Lipworth L, Bailey L, Trichopoulos D. **History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature.** J Natl Cancer Inst 2000; 92: 302-312.
21. A. Fernández- Cid y cols. **Protocolos de mastología del Instituto Universitario Dexeus.** Segunda edición. Ediciones Masson 2002. p. 51.
22. Bland K, Copeland E. The breast. **Comprehensive management of benign and malignant diseases.** 2 nd edition. Philadelphia : W.B. Saunders Company ; 1998.
23. Pérez-López FR. **Cáncer de mama, Biología, diagnóstico y tratamiento.** Zaragoza: SEISGE, 2000.
24. Page DL, Dupont WD. **Anatomic markers of human premalignancy and risk of breast cancer.** Cancer 1990 ; 66 : 1326-1335.
25. McLaren BK, Schuyler PA, Sanders ME, Jensen RA, Simpson JF, Dupont WD, Page DL. **Excellent survival,cancer type, and Nottingham grade after atypical lobular hyperplasia on initial breast biopsy.** Cancer 2006 ; 107 (6) :1227-33.
26. Houssami N, Ciatto S, Ellis I, Ambrogetti D. **Underestimation of malignancy of breast core-needle biopsy : concepts and precise overall and category-specific estimates.** Cancer 2007 ; 109(3): 487-95.

27. Mahoney MC, Robinson-Smith TM, Shaughnessy EA. **Correlation between core biopsy and excisional biopsy in breast high-risk lesions.** AJR 2006 ; 187(4) :949-54.
28. David N, Labbe-Devilliers C, Moreau D, Loussouarn D, Campion L. **Diagnosis of flat epithelial atypia after stereotactic vacuum-assisted biopsy (VAB) of the breast : What is the best management : systematic surgery for all or follow-up ?.** J Radiol 2006 ; 87(11) :1671-7.
29. **Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the Reporting of breast Carcinoma.** Am J Clin Pathol 1995; 104:614-619.
30. Ellis IO, Pinder D, Elston T. Tumors of the Breast. Fletcher C. **Diagnosis histopathology of tumors. 2^a ed.** Hong Kong: Churchill Livingstone; 2000. P.865-921.
31. Tavassoli FA, Devilee P. **Tumors of the breast and female genital organs. World Health Organization Classification of tumors.** Lyon: IARC Press; 2003. p. 193-196.
32. Fisher B et al. **Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. NSABP B17.** J Clin Oncol 1998.

33. Hansen N, Giuliano A. **Axillary dissection for ductal carcinoma in situ.** Silverstein MJ, ed. **Ductal carcinoma in situ of the breast.** Baltimore: Williams and Wilkins, 1997; 577-584.
34. Silverstein MJ, Rosser RJ, Gierson ED, et al. **Axillary dissection for intraductal breast carcinoma-is it indicated?** Cancer 1987; 59: 1819-1824.
35. Veronesi P, Intra M, Vento AR, Naninato P, Caldarella P, Paganelli G et al. **Sentinel lymph node biopsy for localised ductal carcinoma in situ?** Breast 2005; 14(6): 520-522.
36. Wilkie C, White L, Dupont E, Cantor A, Cox CE. **An update of sentinel lymph node mapping in patients with ductal carcinoma in situ.** Am J Surg 2005; 190(4): 563-566.
37. Foster MC, Helvie MA., Gregory NE., Rebner M., Nees AV., Paramagul C. **Lobular carcinoma in situ or atypical lobular hyperplasia at core-needle biopsy: is excisional biopsy necessary?** Radiology 2004; 23(3): 813-819.
38. A. Herruzo Nalda, J.J. Esquivias López-Cuervo, S. Menjón Beltrán. **Carcinoma infiltrante de mama. Histopatología. Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción.** Editorial médica Panamericana. Vol 2, pag 1703-1707.

39. Yeatman TJ, Cantor AB, Smitt TJ, Reintger DS, Millar MS, Ku NN, et al. **Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management.** Ann Surg 1995; 222: 549-59.
40. Estevez Antonio, Romo Jose María. **Reducción del riesgo del cáncer de mama. Medidas no farmacológicas. Cáncer de mama en la menopausia. Consenso de un grupo de expertos.** Guía clínica de la AEEM.2008; pag 39-53.
41. Pérez. López F.R., Ruiz Romance M.M. **Prevención del cáncer de mama. Cáncer de mama. Biología, diagnóstico y tratamiento.** Editor Faustino R. Pérez- López, Zaragoza SEISGE 2000; pag 461-71.
42. Xercavins Montosa J., Salicrú Riera S., Sabadell Mercadal M.D. **Cáncer de mama I. Epidemiología y factores de riesgo. Prevención primaria. Diagnóstico precoz- Lesiones no palpables. Clínica y desarrollo. Clasificación TMN- Biología del carcinoma mamario. Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción.** Editorial médica Panamericana. Vol 2, pag 1692-1697.
43. Hunter D., Spiegelman D., Adami H., Beeson L., Van der Brandt P.A., Folsom A.R., et al . **Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer. A pooled analysis.** N Engl J Med 1996: 334:356-361.

44. Huang Z., Hankinson S.E., Colditz G.A., Crotty T.P., Myers J.L., Arnold P.J., et al. **Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk.** JAMA 1997; 278: 1407-1411.
45. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. **Tamoxifen for prevention of breast cancer. report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study.** J Natl Cancer Inst 1998 ; 90 : 1371-88.
46. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. **Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer.** N Engl J Med 1999 ; 340 :77-84.
47. Meijers- Heijboer H, Van Geel B, Van Putten WL, et al. **Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BCRA 1 or BCRA2 mutation.** N Engl J Med 2001 ; 345 :159-164.
48. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al. **Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BCRA 1 and BCRA 2 gene mutation carriers.** J Natl cancer Inst. 2001 ; 93 : 1633-1637.
49. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. **Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BCRA 1 and BCRA 2 mutation carriers : the PROSE Study Group.** J Clin Oncol 2004 ; 22 : 1055-1062.

50. Lostumbo L, Carbine N, Wallace J, et al. : **Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer**. Cochrane Database Syst Rev (4) 2004 :CD002748.
51. Bermejo-Pérez MJ, Marquez-Calderon S, Llanos-Maendez A. **Effectiveness of preventive interventions in BCRA 1/2 gene mutation carriers : A systematic review**. Int J Cancer 2007 ; 121(2): 225-231
52. Wilson JMG, Junger G. **Principles and practice of screening for disease**. Geneva Switzerland: World Health Organization, 1968.
53. **Consellería de Sanidade. Dirección General de Salud Pública. Galicia. Programas de cáncer de mama en España**. Evolución 1998-2005. En línea. Acceso: <http://www.programascancerdemama.org/>.
54. **Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo**; 2006.
55. **Oficina Regional de Coordinación Oncológica. Plan Integral de Control del Cáncer de la Comunidad de Madrid. Madrid : Consejería de Sanidad y Consumo ; 2007**.
56. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. **Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually**. J Natl Cancer Inst 1989 ; 81 : 1879-1886.

57. Pérez López FR. **Cáncer infraclínico de la mama : detección, diagnóstico y aspectos terapéuticos.** Encycl Med Chir (París) 1999, 865A :1-12.
58. Vega A., Albanell Mira J., Sala M., Salas D. **Detección Precoz del Cáncer de Mama: ¿Mamografía digital o Mamografía tradicional? XIII Jornada sobre el Cáncer de mama.** Hospital del Mar. Febrero 2009. Barcelona.
59. Feig SA, Yaffe MJ. **Digital mammography, computer –aided diagnosis and telemammography.** Radiologic Clin N Am 1995; 33: 1205-1230.
60. **Folia Clínica en Obstetricia y Ginecología. Cáncer de mama. Algoritmo diagnóstico.** Ediciones Mayo. Nª 58 pag 52-59, Julio 2006.
61. **The ACR Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS Atlas)** 4th ed. Restin, Virginia: American College of Radiology; 2003.
62. Kaiser WA, Zeitler E. **MR Imaging of the breast: Fast imaging secuencias with and without Gd-DTPA: Preliminary observations.** Radiology 1989; 170: 681-686.
63. Goscin CP, Berman CG, Clark RA. **Magnetic resonance imaging of the breast.** Cancer Control 2001; 8: 399-406.

64. Grahek D., Barranger E., Darai E., et al. **Contribución de la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa en las pacientes afectadas de cáncer genital o mamario.** EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynecologie, 2006:689-A-25.
65. Protocolos y Guías de Actuación Clínica en Ginecología y Obstetricia. **Cáncer de mama: Tratamiento** (Actualizado en 2005). Sociedad española de Ginecología y Obstetricia. <http://www.prosego.com>
66. **Seguimiento de Pacientes con Cáncer Ginecológico o Mamario.** SEGO: Protocolos de Guías de Actuación Clínica en Ginecología y Obstetricia. 2005.
67. Charles M. Perou, Therese Sørlie, Michael B. Eisen, Matt van de Rijn, Stefanie S. Jeffrey, Christian A. Rees, Jonathan R. Pollack, Douglas T. Ross, Hilde Johnsen, Lars A. Akslen, Øystein Fluge, Alexander Pergamenschikov, Cheryl Williams, Shirley X. Zhu, Per E. Lønning, Anne-Lise Børresen-Dale, Patrick O. Brown and David Botstein. **Molecular portraits of human breast tumours.** Nature 2000; 406:747-752.
68. Jatoi I, Proschan MA. **Randomized trials of breast conserving therapy versus mastectomy for primary breast cancer: a pooled analysis of updated results.** Am J Clin Oncol 2005; 28(3):289-94.
69. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. **Meeting High-lights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005.** Ann Oncol 2005; 16:1569-1583.

70. St. Gallen Oncology Conferences, **primary therapy of early breast cancer 2008**: <http://www.oncoconferences.ch>
71. Ingle JN, Dowsett M. **Advances in endocrine therapy of breast cancer**. Proceedings of the 2003 Gleneagles Conference. Canada. : 2004.
72. Love RR, et al. **HER-2/neu overexpression and response to oophorectomy plus tamoxifen adjuvant therapy in estrogen receptor-positive premenopausal women with operable breast cancer**. *J Clin Oncol* 2003; 21:453-57.
73. Laurie W. Cuttino, Martin Keisch, Joseph M. Jenrette, Anthony E. Dragun, Bradley R. Prestidge, Coral A. Quiet, Frank A. Vicini, John Rescigno, David E. Wazer, Seth A. Kaufman, V. Ramesh Ramakrishnan, Rakesh Patel, Douglas W. Arthur. **Multi-institutional experience using the Mammosite radiation therapy system in the treatment of early-stage breast cancer: 2-years results**. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*2008; 71(1): 107–114.
74. Yazid Belkacémi, Marie-Pierre Chauvet, Sylvia Giard, Sylviane Villette, Thomas Lacornerie, François Bonodeau, Marie-Christine Baranzelli, Jacques Bonnetterre, Eric Lartigau. **Partial breast irradiation as sole therapy for low risk breast carcinoma: early toxicity, cosmesis and quality of life results of a Mammosite brachytherapy phase II study**. *Radiotherapy and Oncology* 2009; 90: 23–29.

75. Peppercorn J, et al. **Standards for follow-up care of patients with breast cancer.** *J Breast* 2005.
76. **Seguimiento de pacientes con cáncer ginecológico o mamario.** SEGO :Protocolos de guías de actuación clínica en Ginecología y Obstetricia. 2005.
77. Guías de Práctica Clínica en Cáncer de Cataluña. **Oncoguía de mama,** OG04/2003. Agencia d’Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Pla Director d’Oncologia. Servei Català de la Salut. Ocoquies, AATRIM Barcelona: 2004.
<http://www.aatrm.net>
78. Dixon JM, Lamb J, Anderson TJ. **Fine needle aspiration of the breast: importance of the operator.** *Lancet* 1983; 2: 564.
79. Lofgren M, Anderson I, Lindholm K. **Stereotactic fine-needle aspiration for cytologic diagnosis of nonpalpable breast lesions.** *AJR* 1990; 154: 1195-1196.
80. Dowlathashi K, Yaremko ML, Kluskens LF, Jokich PM, **Nonpalpable breast lesions: Findings of stereotactic needle-core biopsy and fine-needle aspiration cytology.** *Radiology* 1991; 181: 745-750.
81. Evans WP, Cade SH. **Needle localization and fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions with use of standard and stereotactic equipment.** *Radiology* 1990; 173:53-56.

82. Mulazin Hussain Bukhari, Zahid Mahmood Akhtar. **Comparison of accuracy of diagnosis modalities for evaluation of breast cancer with review of literature.** *Diagnosis Cytopathology* 2009; 37:416-424.
83. Cangiarella J, Waisman J, Symmans WF, Gross J, Cohen JM, Wu H, Axelrod D. **Mammotome core biopsy for mammary microcalcification: analysis of 160 biopsies from 142 women with surgical and radiologic follow up.** *Cancer* 2001; 91(1): 173-7.
84. Pfarl G, Helbich TH, Riedl CC, Wagner T, Gnant M, Rudas M, Liberman L. **Stereotactic 11 gauge vacuum assisted breast biopsy: a validation study.** *AJR.* 2002; 179(6): 1503-7.
85. Parker SH, Dennis MA, Stavros AT, Johnson KK. **Ultrasound-guided mammotomy: a new breast biopsy technique.** *Journal of diagnosis medical sonography* 1996; 12:113-118.
86. Parker SH, Stavros AT, Dennis MA. **Needle biopsy techniques.** *Radiol ClinNorth Am* 1995; 33:1171-1186.
87. Liberman L, Drotman M, Morris EA, La trenta LR, Abramson AF, Zakowski MF et al. **Imaging- histologic discordance at percutaneous breast biopsy.** *Cancer* 2000; 89:2538-2546.

88. Bosch A.M., Beets G.L., Kessels A.G.H., Van Engelshoven J.M.A., Von Meyenfeldt M.F. **A needle-localised open-breast biopsy for nonpalpable breast lesions should not be performed for diagnosis.** *The breast* 2004; 13:476-482.
89. Abbate Francesca, Bacigalupo Lorenzo, Latronico Antuono, Trentin Chiara, Penco Silvia, Menna Simona, Viale Giuseppe, Cassano Enrico, Bellomi Massimo. **Ultrasound-guided vacuum assisted breast biopsy in the assessment of c3 breast lesions by ultrasound-guided fine needle aspiration cytology: Results and costs in comparison with surgery.** *The breast* 2009; 18:73-77.
90. Sie el al. **“Multicenter evaluation of the breast lesion excisión system, a percutaneous, vacuum-assisted, intact-specimen breast biopsy device.”** *Breast J* 2006 Jul-Aug; 12(4):302-8).
91. Darling ML et al. **“Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ as revealed by large-core needle breast biopsy: results of surgical escisión.”** *Ann Surg Oncol* 2003 Jan-Feb; 10(1):43-7).
92. Pandelidis S et al. **“Accuracy of 11-gauge vacuum-assisted core biopsy of mammographic breast lesions.”** *Arch Surg* 2000 Jun; 135(6):700-3).
93. Burak WE et al. **“Vacuum-assisted stereotactic breast biopsy: histologic underestimation of malignant lesions.”** *Acad Radiol* 2004 Mar; 11(3):293-308).

94. Travade A et al. **“Non- palpable breast lesions and core needle biopsy with mammotome 11G: is surgery required in patients with atypical ductal hyperplasia?”** J Radiol 2006 Mar; 87(3):307-10).
95. Brem RF, Behrndt VS, Sanow L, Gatewood OM. **Atypical ductal hyperplasia: histologic underestimation of carcinoma in tissue harvested from impalpable breast lesions using 11-gauge stereotactically guided directional vacuum-assisted biopsy.** AJR 1999; 172:1405-1407.
96. Brem RF, Schoonjans JM, Sanow L, Gatewood OM. **Reliability of histologic diagnosis of breast cancer with stereotactic vacuum-assisted biopsy.** Am Surg 2001; 67:338-392.
97. **Diagnóstico de lesiones mamarias detectadas en cribado poblacional de cáncer de mama mediante mamografía. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias nº 21.** Madrid, Diciembre de 1999. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III. Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
98. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, Morris EA, Abramson AF, Borgen PI. **Percutaneous removal of malignant mammographic lesions at stereotactic vacuum-assisted biopsy.** Radiology 1998; 206:711.
99. Tonegutti M, Girardi V. **Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 268 nonpalpable lesions.** Radiol Med 2008; 113:65-75.

100. Leifland K, Lagerstedt U, Svane G. **Comparison of stereotactic fine needle aspiration cytology and core needle biopsy in 552 nonpalpable breast lesions.** Acta Radiol 2003; 44:387-391.
101. Senn Bahls E, Dupont Lampert V, Oelschlegel C, Senn H J. **Multitarget stereotactic core-needle breast biopsy (MSBB)–an effective and safe diagnostic intervention for non- palpable breast lesions: A large prospective single institution study.** The breast 2006; 15: 339-346.
102. Liberman L, Smolkin JH, Dershaw DD, et al. **Calcification retrieval at stereotactic , 11- Gauge , directional vacuum-assisted breast biopsy .** Radiology 1998; 208: 251-260.
103. Apesteguia L, Mellado M, Saenz J et al. **Vacuum-assisted breast biopsy on digital stereotactic table of nonpalpable lesions non-recognisable by ultrasonography.** Eur Radiol 2002; 12. 638-545.
104. Kettritz U, Rotter K, Schreer I et al. **Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 2874 patients: a multicenter study.** Cancer 2004; 100: 245-251.
105. Bedei L, Falcini F, Sanna PA, Casadei Giunchi D, Innocenti MP, Vignutelli P, Saragoni L, Folli S, Amadori D. **Atypical ductal hyperplasia of the breast: The controversial management of a borderline lesion: Experience of 47 cases diagnosed at vacuum-assisted biopsy.** The breast 2006; 15: 196-202.

106. Lomoschitz FM, Helbich TH, Rudas M, Pfarl G, Linnau K F, Stadler A, Jackman R. **Stereotactic 11-gauge vacuum assisted breast biopsy: influence of number of specimens on diagnostic accuracy.** Radiology 2004; 232:897-903.
107. Ciatto S, Houssami N, Ambrogetti D et al. **Accuracy and underestimation of malignancy of breast core needle biopsy: the Florence experience of over 4000 consecutive biopsies.** Breast Cancer Res Treat 2007; 101: 291-297.
108. Verkooijen HM. **Diagnosis accuracy of stereotactic large core needle biopsy for nonpalpable breast disease: results of a multicenter prospective study with 95% surgical confirmation.** Int J Cancer 2002; 99: 853-9.
109. Liberman L, Abramson AF, Squires FB, Glassman JR, Morris EA, Dershaw DD. **The breast imaging reporting and data system: positive predictive value of mammographic features and final assessment categories.** AJR Am J Roentgenol 1998; 171: 35-40.
110. Orel SG, Kay N, Reynolds C, Sullivan DC. **BI-RADS categorization as a predictor of malignancy.** Radiology 1999, 211:845-850.
111. Lacquement MA, Mitchell D, Hollingsworth AB. **Positive predictive value of the Breast Imaging Reporting and Data System.** J Am Coll Surg 1999; 189:34-40.

112. Jackman RJ, Marzoni FA, Rosenberg J. **False negative diagnoses at stereotactic vacuum assisted needle breast biopsy: long term follow up of 1280 lesions and review of the literature.** Am J Roentgenol 2009; 192: 341.
113. Hoorntje L E, Peeters PHM, Mali WP Th, Borel Rinkes IHM. **Vacuum assisted breast biopsy: a critical review.** European Journal of Cancer 2003; 39:1676-1683.
114. Pina L, Apesteguía L, de Luis E, Sáenz Bañuelos J, Zorzona G, Domínguez Cunchillos F. **Técnicas de biopsia para el diagnóstico de lesiones mamarias no palpables.** An. Sanit. Navar. 2004;vol 27, nº3, Septiembre-Diciembre.
115. Liberman L, Gougoutas CA, Zakowski MF, LaTrenta LR, Abramson AF, Morris EA, Dershaw DD. **Calcifications highly suggestive of malignancy: comparison of breast biopsy methods.** AJR 2001; 177:165-172.
116. Balazs I Bodai, Beth Boyd, Lurlene Brown, Harold Wasley, Victor J Zannis, Martin Holzmam. **Total cost comparison of 2 biopsy methods for nonpalpable breast lesions.** Am J Mang Care 2001; 7:527-538.
117. Liberman L, Sama M. Cost-effectiveness of stereotactic 11-Gauge directional vacuum-assisted breast biopsy. AJR 2000;175: 53-58.
118. Wolf R, Quan B, Calhoun C, Soot L, Skokan L. **Efficiency of core biopsy for Birads-5 breast lesions.** The Breast Journal 2008; 14 (5): 471-475.

119. Mulazin Hussain Bukhari, Zahid Mahmood Akhtar. **Comparison of accuracy of diagnostic modalities for evaluation of breast cancer with review of literature.** Diagnostic Cytopathology 2009; 37(6): 416-424.
120. Tennant SL, Evans A, Hamilton LJ, James J, Lee AHS, Ellis IO, Rakha EA, Wilson ARM. **Vacuum-assisted excision of breast lesions of uncertain malignant potential (B3) - an alternative to surgery in selected cases.** The Breast 2008; 17:546-549.
121. Mathew J, Crawford DJ, Lwin M, Barwick C, Gash A. **Ultrasound guided , vacuum –assisted excision in the diagnosis and treatment of clinically benign breast lesions.** Ann R Coll Surg Engl 2007; 89:494-496.
122. Fahy BN, Bold RJ, Schneider PD, et al. **Cost –benefit analysis of biopsy methods for suspicious mammographic lesions.** Arch Surg 2001; 136:990-994.
123. Lind DS, Minter R, Steinbach B, et al. **Stereotactic core biopsy reduces the reexcision rate and the cost of mammographically detected cancer.** J Surg Res 1998; 78:23-26.
124. Whitten TM, Wallace TW, Bird RE, Turk PS. **Image guided core biopsy has advantages over needle localization biopsy for the diagnosis of nonpalpable breast cancer.** Am Surg 1997; 63:1072-1077.

125. Cheng MS, Fox J, Hart SA. **Impact of core biopsy on the management of screen-detected ductal carcinoma in situ of the breast.** ANZ J Surg 2003; 2003:404-6.