

**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

*Departamento de Cirugía*

***MASTECTOMÍA AHORRADORA DE PIEL MÁS  
RECONSTRUCCIÓN INMEDIATA FRENTE A LA  
MASTECTOMÍA ESTÁNDAR EN EL CÁNCER DE MAMA.  
ESTUDIO OBSERVACIONAL A LARGO PLAZO.***



***TESIS DOCTORAL***

**TERESA RAMOS GRANDE**

*Salamanca 2015*







EL PROF. Dr. D. FRANCISCO S. LOZANO SÁNCHEZ, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “Mastectomía Ahorradora de Piel más Reconstrucción Inmediata frente a la Mastectomía Estándar en el cáncer de mama. Estudio Observacional a Largo Plazo”, realizada por D. Teresa Ramos Grande, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Para que conste, y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca, a 21 Septiembre de 2015.

Fdo. Prof. D. Francisco S. Lozano Sánchez



EL DR. D. MANUEL RAMOS BOYERO, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL Y DEL APARATO DIGESTIVO, PROFESOR ASOCIADO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA Y, LA DRA. MERCEDES SÁNCHEZ BARBA, PROFESORA AYUDANTE DOCTOR DEL DEPARTAMENTO DE ESTADÍSTICA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

CERTIFICAN:

Que D. Teresa Ramos Grande ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Mastectomía Ahorradora de Piel más Reconstrucción Inmediata frente a la Mastectomía Estándar en el cáncer de mama. Estudio Observacional a Largo Plazo”, considerando que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral en la Universidad de Salamanca

Para que así conste y obre a los efectos oportunos, se expide el presente certificado, en Salamanca a 21 de septiembre de 2015.

Fdo. Dr. D. Manuel Ramos Boyero

Fdo. Dra. D<sup>a</sup> Mercedes Sánchez Barba



*A Manuel y Teresa*

*A Antonio y Encarna*

*A Manuel y Conchita*

*A Fernando*



## AGRADECIMIENTOS

Me gustaría en las siguientes líneas expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral.

Al doctor Manuel Ramos Boyero, por su ayuda incondicional y por su espíritu de mejora continua, por su ejemplo como gran profesional y mejor persona.

A la doctora Mercedes Sánchez Barba, por su paciencia y docencia en un área como la estadística, haciendo fácil lo difícil.

A mis compañeros del Servicio de Cirugía y a los cirujanos que han participado en la Unidad de Patología Mamaria por ayudarme a mejorar profesionalmente.

A las pacientes que se enfrentan todos los días y superan esta enfermedad, que son inspiración y motivación para seguir investigando y así ayudar a generaciones futuras.

A mis amigas y compañeras, que son un apoyo y un estímulo a seguir adelante a pesar de las adversidades propias de este periodo de realización profesional e investigador.

A mi familia, a mis padres, Manuel y Conchita, que dedican parte de su tiempo para hacerme más fácil esta tarea, a mi hermano Fernando, por su apoyo en todo momento. A mis abuelos, por su amor cercano, y en especial a Antonio y Encarna, que aunque los eche de menos siempre los siento cerca.



## **GLOSARIO DE TÉRMINOS**



## GLOSARIO DE TÉRMINOS

ACOSOG: American College of Surgeons Oncology Group

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ASCP: American Society for Clinical Pathology

BGC: biopsia del ganglio centinela

BRCA: *breast cancer*. Gen implicado en cáncer de mama hereditario

CAP: complejo areola-pezón

CAUSA: Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

CD: carcinoma ductal

CDI: carcinoma ductal infiltrante

CDIS: carcinoma ductal in situ

cm: centímetros

CMDA: colgajo miocutáneo del dorsal ancho

CMDAE: colgajo miocutáneo del dorsal ancho extendido

CTA: células tumorales aisladas

DA: dorsal ancho

DIEAP: *deep inferior epigastric artery perforator*

Dptº: departamento

Fig: figura

GC: ganglio centinela

Gy: gray

HE: hematoxilina-eosina

IORT: radioterapia intraoperatoria

LA: linfadenectomía axilar

LR: locorregional

MAP: mastectomía ahorradora de piel

mm: milímetros

ME: mastectomía estándar, no radical

MI: mamaria interna

Nº: número

NSABP: Nacional Surgical Adjuvant Breast Project

OMS: organización mundial de la salud

OSNA: one step nucleic acid amplification

PS: propensity score

QT: quimioterapia

ptes: pacientes

Recurr: recurrente

RI: reconstrucción inmediata

RMI: reconstrucción mamaria inmediata

RL: recidiva local

RT: radioterapia

SIEA: *superficial inferior epigastric artery*

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results

Sgtº: seguimiento

Tc<sup>99m</sup>: tecnecio 99 metaestable

TNM: sistema de estadificación del cáncer según *American Joint Committee on Cancer*

TRAM: colgajo miocutáneo transversal del recto anterior del abdomen

Tratº: tratamiento

UPM: unidad de patología mamaria

**ÍNDICE**



# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA</b> .....	<b>1</b>
<b>Epidemiología</b> .....	<b>1</b>
<b>Factores de riesgo</b> .....	<b>3</b>
<b>Anatomía Patológica</b> .....	<b>4</b>
<b>Clasificación TNM de los tumores</b> .....	<b>8</b>
ESTADIFICACIÓN CLÍNICA (c) Y ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA (p) .....	9
CLASIFICACIÓN TNM (7ª edición) .....	13
AGRUPACIÓN POR ESTADIOS .....	18
<b>Factores Pronósticos y Predictivos</b> .....	<b>19</b>
FACTORES PRONÓSTICOS .....	19
FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS .....	20
FACTORES PRONÓSTICOS HISTOLÓGICOS .....	24
FACTORES PRONÓSTICOS BIOLÓGICOS Y MOLECULARES .....	30
FACTORES PREDICTIVOS .....	36
<b>Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama</b> .....	<b>38</b>
DE LA CIRUGÍA RADICAL A LA CONSERVADORA .....	38
<b>Objetivos del tratamiento quirúrgico actual</b> .....	<b>46</b>
TRATAMIENTO LOCORREGIONAL CURATIVO O PALIATIVO .....	46
INFORMACIÓN PRONÓSTICA Y PREDICTIVA .....	46
LIMITAR SECUELAS FUNCIONALES Y ESTÉTICAS .....	47
<b>Tratamiento quirúrgico regional:</b> .....	<b>48</b>
LINFADENECTOMÍA AXILAR .....	48
BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA .....	53
<b>Tratamiento quirúrgico local</b> .....	<b>59</b>
INDICACIONES DE CIRUGÍA CONSERVADORA O MASTECTOMÍA .....	60
TÉCNICAS QUIRÚRGICAS .....	62
TÉCNICAS ONCO-RECONSTRUCTIVAS EN LA CIRUGÍA CONSERVADORA .....	68
TÉCNICAS ONCO-RECONSTRUCTIVAS EN LAS MASTECTOMÍAS .....	73
<b>Mastectomía ahorradora de piel (MAP)</b> .....	<b>86</b>
INTRODUCCIÓN .....	86
CONSIDERACIONES QUIRÚRGICAS .....	87
TIPOS DE INCISIONES .....	88
TIPOS DE RECONSTRUCCIÓN POSTERIOR .....	90
INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES .....	90
<b>JUSTIFICACION, HIPOTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>95</b>
<b>Justificación</b> .....	<b>95</b>
<b>Hipótesis</b> .....	<b>96</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>97</b>
<b>PACIENTES Y MÉTODOS</b> .....	<b>101</b>
<b>Población de estudio</b> .....	<b>101</b>
PERIODO TEMPORAL Y TIPO DE CIRUGÍA .....	101
CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	101
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	102
PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO .....	102
<b>Grupos de estudio</b> .....	<b>102</b>
GRUPO MAP+RI .....	102
GRUPO ME .....	104
<b>Tipo de estudio</b> .....	<b>104</b>

<b>Base de datos .....</b>	<b>105</b>
<b>Variables a estudio .....</b>	<b>107</b>
<b>Análisis estadístico .....</b>	<b>113</b>
<b>Descripción de las técnicas quirúrgicas .....</b>	<b>116</b>
Mastectomía radical modificada o mastectomía estándar (ME).....	116
Mastectomía ahorradora de piel (MAP).....	117
Reconstrucción inmediata con CMDAE. ....	118
Reconstrucción inmediata con prótesis. ....	121
Cirugía Axilar.....	123
Profilaxis antibiótica general y local. ....	126
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>129</b>
<b>Mastectomía ahorradora de piel (MAP):.....</b>	<b>130</b>
EDAD:.....	131
CLÍNICA:.....	131
TAMAÑO:.....	133
GANGLIOS AXILARES:.....	133
TIPO HISTOLÓGICO:.....	134
GRADO HISTOLÓGICO: .....	134
CLASIFICACIÓN MOLECULAR: .....	135
COMPLICACIONES: .....	135
CIRUGÍA AXILAR:.....	137
ESTADIOS:.....	140
DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN:.....	140
RADIOTERAPIA POSTMASTECTOMÍA (RTPM):.....	141
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (QTN): .....	141
TIEMPO CIRUGÍA – TRATAMIENTO SISTÉMICO: .....	142
TIEMPO DE SEGUIMIENTO: .....	142
EXITUS: .....	143
RECIDIVAS:.....	144
<b>Mastectomía estándar (ME): .....</b>	<b>150</b>
EDAD:.....	150
TAMAÑO:.....	151
GANGLIOS AXILARES:.....	151
TIPO HISTOLÓGICO:.....	152
GRADO HISTOLÓGICO: .....	152
CLASIFICACIÓN MOLECULAR: .....	153
CIRUGÍA AXILAR:.....	153
ESTADIOS:.....	155
DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN:.....	156
RADIOTERAPIA (RT): .....	156
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (QTN): .....	156
TIEMPO CIRUGÍA – TRATAMIENTO SISTÉMICO: .....	156
TIEMPO DE SEGUIMIENTO: .....	157
EXITUS: .....	157
RECIDIVAS:.....	159
<b>Mastectomía ahorradora de piel vs Mastectomía estándar: .....</b>	<b>167</b>
EDAD:.....	167
TAMAÑO:.....	168
GANGLIOS AXILARES:.....	168
TIPO HISTOLÓGICO:.....	170
GRADO HISTOLÓGICO: .....	170

CLASIFICACIÓN MOLECULARES: .....	170
ESTADIOS:.....	172
DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN: .....	172
RADIOTERAPIA (RT):.....	173
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (QTN):.....	173
TIEMPO CIRUGÍA – TRATAMIENTO SISTÉMICO:.....	174
<b>Mastectomía ahorradora de piel vs Mastectomía estándar (Propensity Score): .....</b>	<b>175</b>
EDAD: .....	175
TAMAÑO: .....	176
GANGLIOS AXILARES: .....	177
TIPO HISTOLÓGICO:.....	177
GRADO HISTOLÓGICO: .....	178
CLASIFICACIÓN MOLECULAR:.....	178
ESTADIOS:.....	179
DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN: .....	181
RADIOTERAPIA (RT):.....	182
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (QTN):.....	182
TIEMPO CIRUGÍA – TRATAMIENTO SISTÉMICO:.....	183
RECIDIVAS: .....	184
EXITUS: .....	193
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>201</b>
<b>Mastectomía ahorradora de piel (MAP) y reconstrucción inmediata (RI).....</b>	<b>201</b>
Cirugía Conservadora/Cirugía Oncoplástica/MAP:.....	201
Razones de la reconstrucción.....	203
Reconstrucción inmediata vs diferida.....	205
<b>Análisis del grupo MAP más RI .....</b>	<b>210</b>
Aspectos quirúrgicos .....	210
Edad.....	211
Estadios clínicos.....	212
Cirugía axilar .....	213
Complicaciones relacionadas con la MAP más RI.....	215
Retraso en los tratamientos adyuvantes sistémicos.....	217
Complicaciones tardías. MAP más RI y Radioterapia.....	219
<b>Recidivas locales y regionales en las MAP+RI .....</b>	<b>223</b>
Consideraciones Oncológicas.....	223
Diagnóstico de la recurrencia.....	225
Tratamiento de las recidivas locoregionales.....	225
Análisis de las Recidivas Locales y Regionales.....	227
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>243</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS .....</b>	<b>247</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS.....</b>	<b>253</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>257</b>



**INTRODUCCIÓN**  
**ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA**



## INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

### *Epidemiología.*

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente de la población femenina española, y representa alrededor del 25% de todos los tumores incidentes. Su incidencia en España varía entre 40 y 75 por 100.000 mujeres, según los datos obtenidos por los distintos registros españoles de cáncer de base poblacional (Figura 1). La posibilidad actual de que una mujer española sufra un cáncer de mama antes de cumplir 75 años se sitúa entre un 5%. Esto significa que una de cada 20 mujeres desarrollará un cáncer de mama antes de esa edad<sup>1</sup>.

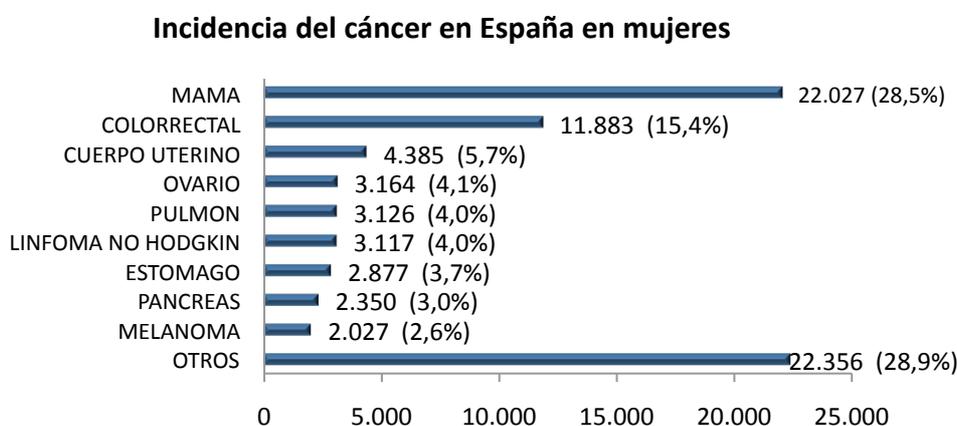


Figura 1. Incidencia del cáncer en España en mujeres (estimación para el año 2015). Fuente: GLOBOCAN

En España se diagnostican unos 22.000 casos al año, lo que representa casi el 30% de todos los tumores del sexo femenino en nuestro país. La mayoría de los casos se diagnostican entre los 35 y los 80 años, con un máximo entre los 45 y los 65. No obstante, aún no disponemos de un sistema Nacional de Registro de Tumores para conocer las cifras exactas<sup>2</sup>.

Tanto el número de casos como las tasas de incidencia aumentan lentamente en España y en el mundo, probablemente debido al envejecimiento de la población y a un diagnóstico cada vez más precoz. El aumento de la incidencia se estima en un 1-2% anual y es constante desde 1960 en Estados Unidos<sup>3</sup>.

Además, el cáncer de mama constituye, junto con el cáncer colorrectal, la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, con una tasa de mortalidad de

28,2 por 100.000, lo que representa el 15,6% del total de muertes por cáncer en la población femenina en España<sup>1,4</sup> (Figura 2).

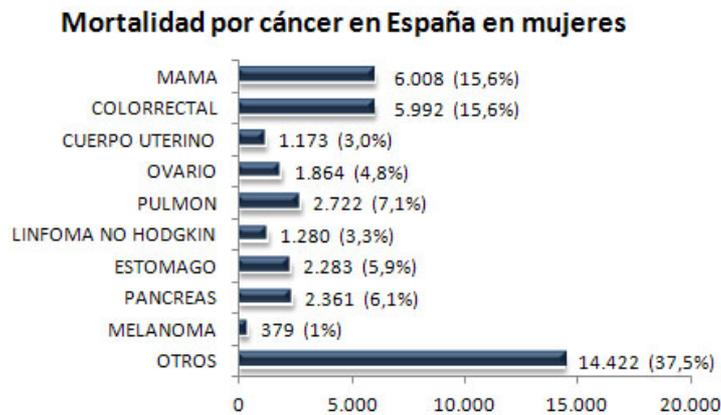


Figura 2.- Mortalidad por cáncer en España en Mujeres (Estimación para el año 2015). Fuente: GLOBOCAN

La prevalencia del cáncer de mama a 5 años en mujeres en España se estima en 40 de cada 100.000 mujeres (Figura 3). Es el cáncer más prevalente en este grupo poblacional.

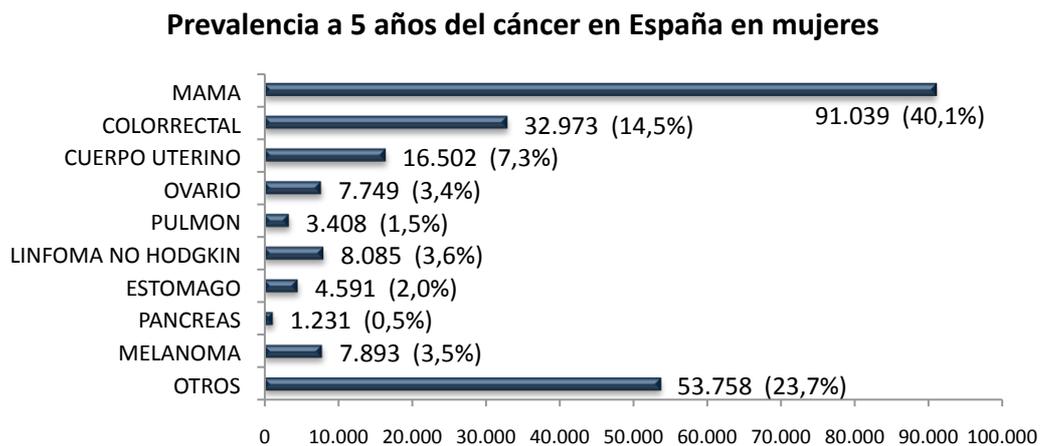


Figura 3. Prevalencia a 5 años del cáncer en España en mujeres (estimación para el año 2015). Fuente: Globocan.

Esta alta prevalencia puede explicarse en gran parte por el aumento de la supervivencia en las pacientes con cáncer de mama en España durante los últimos 20 años (Figura 4). La implantación del screening poblacional mediante mamografías periódicas permite el diagnóstico precoz de la enfermedad y por lo tanto un abordaje temprano que mejora el éxito terapéutico<sup>5,6</sup>. Por otro lado, la investigación constante en este campo ha permitido lograr tratamientos específicos contra células diana concretas que mejoran la eficacia terapéutica disminuyendo los efectos adversos.

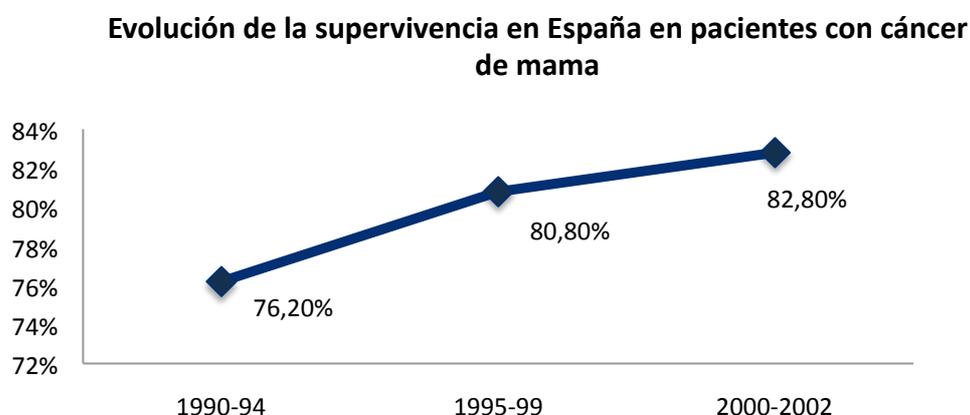


Figura 4. Evolución de la supervivencia en España en pacientes con cáncer de mama. Estudio Eurocare.

### **Factores de riesgo**

La etiología del cáncer es multifactorial y es el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales.

Algunas mujeres presentan factores que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Los factores de riesgo más importantes son: la edad mayor de 50 años, la historia familiar de cáncer de mama y ovario, la alta densidad mamaria observada en una mamografía realizada con la técnica correcta y las lesiones proliferativas atípicas de la mama (Tabla 1).

Factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama		RR
Mutación BRCA1 – BRCA2		10 – 21
Historia familiar de cáncer de mama	1 familiar de primer grado	1,5 – 2
	2 familiares de primer grado	3
	Mutación BRCA1 – BRCA2	4
	3 o más familiares de primer grado	1,2 – 1,5
Radioterapia torácica (especialmente a edades < 30 años)		7 – 17
	Primiparidad tardía (> 30 a) o nuliparidad	1,2 - 1,7
Factores hormonales	Menarquia temprana (< 12a) o menopausia tardía (> 55a)	1,2 – 1,3
	Terapia hormonal sustitutiva (estrógenos – progesterona) por periodos prolongados (> 5a)	1,5
Obesidad en postmenopausia		1,2 – 1,9
Alcohol (más de 2 copas vino al día vs. ninguna)		1,2
Tabaquismo		1,2
Vida sedentaria		1,1 – 1,8
Raza blanca		1,1 – 1,2
Alta densidad mamaria		5
Hiperplasia epiteliales atípicas (ductal y/o lobulillar), CIS (ductal y/o lobulillar)		4

Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama. *Clinical Practice Breast Cancer Screening, 2011.*

## Anatomía Patológica

La Tercera Edición de la Clasificación de la OMS para los tumores de la mama (2003), distingue 21 variedades de carcinomas invasivos y dos categorías de neoplasias intraepiteliales, basándose en los perfiles tanto morfológicos como inmunohistoquímicos de los tumores. También hace referencia a otras enfermedades que pueden afectar a la mama, aunque con mucha menos frecuencia, como la enfermedad de Paget del pezón, los tumores phillodes, sarcomas, linfomas.... Distingue los siguientes tipos y subtipos histológicos:

- Carcinoma (sin otra especificación).
- Ductal.
  - Intraductal (in situ).  
Invasor con componente predominante intraductal.
  - Invasor.
  - Comedón.
  - Inflamatorio.
  - Medular con infiltración linfocítica.

- Mucinoso (coloide).
- Papilar.
- Escirroso.
- Tubular.
- Otro.
- Lobular.
  - In situ.
  - Invasor con componente predominante in situ.
  - Invasor.
- Pezón.
  - Enfermedad de Paget.
  - Enfermedad de Paget con carcinoma intraductal.
  - Enfermedad de Paget con carcinoma ductal invasor.
- Otro.
  - Carcinoma indiferenciado
- Infrecuentes:
  - Tumor Phyllodes.
  - Angiosarcoma.
  - Linfoma primario.

La Cuarta Edición de la Clasificación de la OMS para los tumores de la mama (2013) supone una actualización de la anterior, e incluye todas las lesiones tanto neoplásicas como preneoplásicas de la mama, así como nuevos aspectos en cuanto a la terminología que están más acordes con el conocimiento actual de la patología. Las definiciones histopatológicas se complementan con una descripción de las características clínicas, epidemiológicas, macroscópicas, genéticas, pronósticas y predictivas<sup>7,8</sup>.

A continuación señalaremos algunas de las características de las variedades más comunes de carcinomas mamarios.

## CARCINOMA DE MAMA IN SITU

La hiperplasia ductal atípica y la hiperplasia lobulillar atípica son lesiones proliferativas de la mama, pero sin las características del carcinoma in situ. Tienen especial relevancia, ya que el diagnóstico de estas lesiones confiere un riesgo relativo superior al de la población general de desarrollar cáncer de mama, por lo que deben recibir seguimiento estrecho.

El cáncer de mama no invasivo, también denominado “carcinoma in situ”, engloba aquellos tipos histológicos que no han sobrepasado la lámina basal de los conductos (carcinoma ductal in situ o DCIS), o de los lóbulos de la mama (carcinoma lobulillar in situ o LCIS), y por tanto, no han metastatizado a los ganglios linfáticos ni a otras localizaciones del organismo. Su diagnóstico es cada vez más frecuente debido a las campañas de diagnóstico precoz en mujeres asintomáticas, ya que en la mayoría de las ocasiones no son lesiones palpables. Se estima que representan entre el 15-20% de los cánceres de mama diagnosticados.

El carcinoma ductal in situ o DCIS es el tipo más frecuente de cáncer de mama no invasivo. Es la proliferación anormal de epitelio ductal, y engloba varios subtipos: tipo comedo (con necrosis), cribiforme, micropapilar, papilar, y sólido.

El carcinoma lobulillar in situ o LCIS es una lesión proliferativa confinada a los lóbulos y/o a las unidades ducto-lobulares terminales de la mama. A diferencia del DCIS, tiene más tendencia a ser multicéntrico y bilateral, y no se considera actualmente un verdadero carcinoma sino un factor de riesgo de desarrollar un cáncer.

## CARCINOMA DE MAMA INFILTRANTE

Respecto a los tipos histológicos infiltrantes o invasivos, según los datos del National Cancer Institute entre 1992 y 2001, el carcinoma ductal infiltrante es el más frecuente (70-80% del total), seguido por el tipo carcinoma lobulillar infiltrante (5-10%) que tiene tendencia a ser multicéntrico y/o bilateral. Tiene mejor pronóstico que el carcinoma ductal infiltrante. Las formas mixtas ducto-lobulillares son menos frecuentes.

Las células del carcinoma ductal infiltrante expresan E-cadherina, lo que permite diferenciarlo de otros tipos histológicos, como el lobulillar. Además, los tumores de tipo lobulillar suelen ser más diferenciados, se presentan con más frecuencia a edades más avanzadas, y suelen dar metástasis de forma más tardía, respecto a los tumores de tipo ductal.

Finalmente, dentro del carcinoma ductal invasivo pueden diferenciarse los denominados “de tipo especial”, que comprenden entre

un 20-30% de todos los tipos de cáncer de mama, y que conllevan un mejor pronóstico que el carcinoma ductal típico. Entre ellos se distinguen: tubular, medular, papilar intraquístico, mucinoso o coloide, apocrino y adenoide quístico.

**Carcinoma papilar:** son poco frecuentes, representando menos del 1-2 % de los casos de cáncer de mama invasivo. Suelen diagnosticarse en mujeres postmenopáusicas. El carcinoma papilar infiltrante es una variedad rara de crecimiento lento y buen pronóstico.

**Carcinoma medular:** representa el 5-7%. Suelen ser tumores grandes y de bajo grado. Aunque puede aparecer a cualquier edad, suele afectar a mujeres de 45-55 años y es más frecuente en mujeres que tienen una mutación del gen BRCA1. Típicamente, las células del carcinoma medular son de alto grado con respecto a su apariencia y de bajo grado con respecto a su comportamiento, es decir, aparecen como células cancerosas agresivas y muy anómalas, pero no actúan como ellas. El carcinoma medular no crece rápidamente y por lo general no se propaga fuera de la mama hacia los ganglios linfáticos. Por este motivo, generalmente es más fácil de tratar que otros tipos de cáncer de mama.

**Carcinoma tubular:** es un subtipo poco común de carcinoma ductal invasivo (tan solo constituye el 1-2 % de todos los casos de cáncer de mama). Generalmente son tumores pequeños formados por células con forma de tubo que suelen ser de bajo grado. Tienen mejor pronóstico que el carcinoma ductal infiltrante pero peor que el medular.

**Carcinoma mucinoso o coloide:** suponen el 2-3% del total y se caracterizan por estar constituidos por nidos de células epiteliales rodeados por acúmulos de mucina. Tienen crecimiento lento y suelen ser de gran tamaño. Son tumores asociados a buen pronóstico.

Respecto al cáncer de mama inflamatorio, se trata de un tipo histológico agresivo y de rápido crecimiento, pero poco frecuente (en torno al 1% de todos los tipos de cáncer de mama). Se caracterizan por producir un aspecto edematoso, enrojecido y caliente a la piel de la mama, obligando al diagnóstico diferencial con infecciones/inflamaciones, pudiendo acompañarse o no de una masa palpable subyacente. Esto es debido a la invasión linfática dérmica por las células tumorales. Por definición, corresponde al estadio T4 de la clasificación TNM y supone un estadio IIIB del cáncer de mama. Suelen presentar metástasis o afectación axilar entre el 25 y el 50% de los casos al diagnóstico.

La enfermedad de Paget del pezón es un tipo infrecuente que se origina de los conductos mamarios. Se disemina hacia la piel de la areola y del pezón, que presenta un aspecto similar al de una lesión descamativa (eczema). Puede asociarse a carcinoma de mama in situ o invasivo.

El tumor Phyllodes o cistosarcoma Phyllodes deriva del tejido mamario estromal. Representa menos del 1% de todos los tipos y aparece en poblaciones más jóvenes (edad media de 45 años). Habitualmente benignos, pero presentan una elevada tasa de recidiva, sobre todo con márgenes quirúrgicos escasos.

## ***Clasificación TNM de los tumores***

La clasificación TNM, empleada para determinar la extensión anatómica de las neoplasias basada en apreciaciones clínicas (cTNM) o anatomopatológicas (pTNM) se utiliza en el cáncer mamario desde hace más de 40 años y es la más aceptada actualmente. Esta clasificación nos da una idea de la extensión de la enfermedad, lo que es útil para determinar su pronóstico y nos sirve de guía para establecer el manejo de la misma. Los continuos cambios en el diagnóstico y tratamiento hacen que se introduzcan modificaciones periódicas de dicha clasificación<sup>9</sup>.

En 2010, el grupo de trabajo sobre cáncer de mama del American Joint Committee on Cancer (AJCC) se reunió para revisar los criterios de clasificación TNM en esta patología e incorporar esta nueva revisión en la séptima edición del *Cancer Staging Manual*, recomendándose a los Registros de Tumores su utilización a partir de enero de 2010<sup>10</sup>.

## **ESTADIFICACIÓN CLÍNICA (c) Y ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA (p)**

Cada característica de un tumor (tamaño, afectación ganglionar, metástasis) se puede evaluar e informar tanto clínica como patológicamente. La clasificación patológica se considera generalmente que es más precisa que la estadificación clínica. Sin embargo, hay casos en los que la clasificación clínica es útil para hacer recomendaciones en el tratamiento inicial y puede condicionar las características de los pacientes elegibles para formar parte de los ensayos clínicos. La aparición de patología posterior puede alterar la clasificación TNM clínica.

### **Tamaño Tumoral (T)**

Cuando no hay invasión axilar metastásica, el tamaño tumoral, determinado en el estudio patológico, es el mejor factor pronóstico en el cáncer de mama. Los datos de extensos estudios clínicos indican que es un importante factor pronóstico descendiendo la supervivencia con el incremento del diámetro tumoral. A mayor diámetro más riesgo de desarrollar metástasis, incluso cuando no están invadidos los ganglios axilares. En pacientes con ganglios axilares negativos el tamaño tumoral también modificó el pronóstico existiendo diferencias de supervivencia a los 20 años entre cáncer de mama de < de 1 cm. y los de < de 2 cm. de diámetro.

La definición para clasificar el tumor primario son las mismas que para la clasificación clínica y patológica. Si la medición es realizada por el examen físico, se utilizará la categoría principal (T1, T2 o T3). Si se realiza con otras determinaciones, como la mamografía o mediante el examen patológico, pueden emplearse las subclasificaciones de la categoría principal T1. Los tumores deben ser medidos hasta el milímetro más

próximo. Si el tamaño del tumor es ligeramente menor o mayor del límite para una clasificación T dada, se recomienda que se redondee hasta el milímetro más cercano al límite. Así, por ejemplo, un tumor con un tamaño de 1,1 mm se notificaría como de 1 mm, o un tumor de 2,01 cm se notificaría como de 2 cm. Las designaciones se deberían hacer con el subíndice “c” o “p” para indicar si la clasificación T se realizó mediante mediciones clínicas (examen físico o radiológico), o patológico, respectivamente. En general, la determinación patológica toma precedente sobre la determinación clínica del tamaño (T).

### Ganglios linfáticos (N)

Existen diferentes denominaciones según los ganglios se hayan detectado de forma clínica, esto es, a través de la exploración física o pruebas de imagen (cN), a través del examen definitivo anatomopatológico (pN), o bien después de haber completado un tratamiento previo (yN):

- **cN:** o “N clínicamente detectado”, se define como aquel estado ganglionar encontrado mediante estudios de imagen, excluyendo la linfogammagrafía, o mediante examen clínico que manifieste características altamente sospechosas de neoplasia o una supuesta macrometástasis patológica sobre la base de una biopsia de aspiración con aguja fina con examen citológico. La confirmación de enfermedad metastásica clínicamente manifiesta mediante aspiración con aguja fina sin biopsia de escisión se designa con un sufijo “f”, por ejemplo cN3(f). La biopsia por escisión de un ganglio linfático o la biopsia de un ganglio centinela, ante la ausencia de asignación pT, se clasifica como N clínico (“c”), por ejemplo cN1. La información correspondiente a la confirmación de estatus ganglionar se designará con factores específicos al sitio tales como clínicos, aspiración con aguja fina, aguja gruesa o biopsia de ganglio linfático centinela.
- **pN:** o “N patológico”. La clasificación se fundamenta en la disección de ganglios linfáticos axilares con biopsia de ganglio linfático centinela o sin ésta. La clasificación que se fundamenta solamente en la biopsia de ganglio linfático centinela sin una disección de ganglio

linfático axilar subsiguiente, se designa como (sn) para "ganglio centinela", por ejemplo pN0(sn).

## Modificaciones recientes en la clasificación TNM

### ***Micrometástasis y células tumorales aisladas***

El empleo de nuevas técnicas inmunohistoquímicas o moleculares ha hecho posible la detección de pequeños grupos de células o incluso de células neoplásicas aisladas en los ganglios linfáticos. La quinta edición del *AJCC Cancer Staging Manual* consideraba micrometástasis a toda metástasis menor de 2.0 mm de tamaño, clasificándolas como pN1. Sin embargo, su significación biológica es mal conocida, por lo que la sexta edición del *AJCC Cancer Staging Manual*<sup>11</sup> asignó un tamaño inferior límite a las micrometástasis, definiéndolas como metástasis mayores de 0,2 mm e inferiores a 2,0 mm, que se clasifican como pN1mi. Los depósitos de células menores se consideran células tumorales aisladas (CTA) y se clasifican como N0. Esta misma consideración se mantiene en la séptima edición del *AJCC Cancer Staging Manual*<sup>10</sup>.

Las células tumorales aisladas no muestran respuesta tisular, estroma ni actividad proliferativa, y aunque pueden ser detectadas por técnicas convencionales con hematoxilina-eosina (HE), generalmente se evidencian con inmunohistoquímica o mediante técnicas moleculares. En la clasificación actual se añade el símbolo (i) o (mi) para los casos así detectados, que son negativos con HE<sup>10,12</sup>.

### ***Número de ganglios metastásicos***

El número absoluto de ganglios positivos es uno de los factores pronóstico más importante, y así se tiene en cuenta en la clasificación pN. Pacientes con uno a tres ganglios axilares positivos (con al menos un cúmulo neoplásico mayor de 2 mm y todos mayores de 0.2 mm) se clasifican como pN1a, con cuatro a nueve ganglios axilares positivos como pN2a y con diez o más ganglios axilares positivos como pN3a<sup>10</sup>. La decisión de dividir a los pacientes en estos tres grupos se basa en resultados de estudios previos.

### ***Metástasis en ganglios infraclaviculares.***

El estado de los ganglios infraclaviculares, ganglios del nivel III o internos al borde medial del músculo pectoral menor se agrupaban en ediciones anteriores con el resto de los ganglios axilares. Sin embargo, debido a que su afectación implica un pronóstico muy desfavorable<sup>13</sup>, desde el 2002 se ha clasificado como N3a. Este hecho se mantiene en la séptima edición<sup>10</sup>.

### ***Metástasis en ganglios no axilares.***

En ediciones anteriores, la afectación de ganglios de la cadena mamaria interna (MI) se clasificaba como N3. Estudios posteriores<sup>14</sup> demostraron que el impacto en la supervivencia de los ganglios MI positivos depende del estado de los ganglios axilares y también está asociado al tamaño de esos ganglios MI positivos. Así, en la sexta edición del AJCC, los ganglios MI positivos detectados con la técnica del ganglio centinela pero no clínicamente o por estudios de imagen, se clasifican como pN1b si no existen ganglios axilares positivos, pN1c si se asocian a uno o a tres ganglios axilares positivos y pN3b con cuatro o más ganglios axilares positivos. La existencia de ganglios MI positivos detectados por examen clínico o estudios de imagen se clasifica como N2b/pN2b en ausencia de ganglios axilares positivos y como N3b/pN3b si existen ganglios axilares positivos. Esta clasificación se mantiene en la séptima edición del AJCC (15).

Las metástasis en ganglios supraclaviculares siguen considerándose como N3c/pN3c<sup>10</sup>.

### ***Ganglio Centinela.***

La clasificación pN está basada en la disección axilar, con o sin estudio del ganglio centinela. Cuando alude solamente en el ganglio centinela porque no se ha llevado a cabo una posterior disección axilar, se añade (sn) al estadio correspondiente.

## CLASIFICACIÓN TNM (7ª edición)

La clasificación tumoral según el sistema “TNM Staging System For Breast Cancer” de la “American Joint Committee on Cancer” (AJCC)<sup>19</sup> sería:

### TUMOR PRIMARIO (T)

#### Clasificación clínica

- **Tx**: no se puede evaluar el tumor primario T0: no existen evidencias de tumor primario
- **Tis**: carcinoma in situ
  - *Tis (CDIS)*: carcinoma ductal in situ
  - *Tis (CLIS)*: carcinoma lobulillar in situ
  - *Tis (Paget’s)*: enfermedad de Paget del pezón que no está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma in situ (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget se debería señalar.
- **T1**: tumor de 2 cm o inferior en su dimensión mayor:
  - *T1mic*: el tumor mide  $\leq 1$  mm en su dimensión mayor
  - *T1a*: el tumor mide  $> 1$  mm pero  $\leq 5$  mm en su dimensión mayor
  - *T1b*: el tumor mide  $> 5$  mm pero  $\leq 10$  mm en su dimensión mayor
  - *T1c*: el tumor mide  $> 10$  mm pero  $\leq 20$  mm en su dimensión mayor.
- **T2**: el tumor mide  $> 20$  mm pero  $\leq 50$  mm en su dimensión mayor.
- **T3**: el tumor mide  $> 50$  mm en su dimensión mayor.

- **T4:** el tumor mide cualquier tamaño, con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos; la invasión de la dermis por sí sola no califica como T4):
  - *T4a:* extensión a la pared torácica que no sólo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
  - *T4b:* ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja), pero que no cumple criterio de carcinoma inflamatorio
  - *T4c:* ambos (T4a y T4b)
  - *T4d:* carcinoma inflamatorio

### ***Clasificación patológica***

Las categorías pT se corresponden con las categorías T.

## **GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)**

### ***Clasificación clínica (c):***

- **cNx:** no se puede evaluar el ganglio linfático regional
- **cN0:** no hay evidencia de metástasis a los ganglios linfáticos
- **cN1:** metástasis ipsilateral en niveles I-II, movable
- **cN2:** metástasis ipsilateral en niveles I-II, clínicamente fijos o apelmazados, o metástasis en ganglios mamarios ipsilaterales internos detectados clínicamente en ausencia de metástasis al ganglio linfático axilar clínicamente manifiesto:
  - *cN2a:* metástasis ipsilateral en niveles I-II, clínicamente fijos o apelmazados.
  - *cN2b:* metástasis en ganglios mamarios ipsilaterales internos detectados clínicamente en ausencia de metástasis al ganglio linfático axilar clínicamente manifiesto
- **cN3:** metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclaviculares ipsilaterales (grado III axilar) con implicación de ganglio linfático axilar de grados I,II, o metástasis en ganglio(s) linfático(s)

mamarios ipsilaterale(s) interno(s) clínicamente detectado(s) con metástasis manifiesta en ganglios linfáticos axilares grados I, II, ó metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclaviculare(s) ipsilaterale(s) con implicación axilar o mamaria interna de ganglios linfáticos o sin esta:

- *cN3a*: metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclaviculares ipsilaterales.
- *cN3b*: metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamarios internos ipsilaterales y ganglio(s) linfático(s) axilares.
- *cN3c*: metástasis en ganglio(s) linfático(s) ipsilaterales supraclaviculares.

#### **Clasificación patológica (pN):**

La clasificación se fundamenta en la disección de ganglios linfáticos axilares con o sin biopsia del ganglio linfático centinela. Si no hay vaciamiento axilar asociado por tratarse de un ganglio centinela negativo, debe especificarse como (sn) para “ganglio centinela” después de la clasificación correspondiente. Ejemplo: pN0(sn).

- **pNx**: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
- **pN0**: no se identifican metástasis en los ganglios linfáticos regionales por medios histológicos. Las “células tumorales aisladas”, “CTA” o “ITC” se definen como pequeños grumos de células  $\leq 0.2$  mm, o células de un solo tumor o una aglomeración de  $< 200$  células en una sección histológica cruzada única. Las CTA podrían localizarse mediante una histología rutinaria o mediante métodos de inmunohistoquímica. Los nódulos que solo contienen CTA se excluyen del recuento total de nódulos positivos para el proceso de clasificación N, pero se deben incluir en el número total de nódulos evaluados:
  - *pN0+ (mol+)*: Hallazgos moleculares positivos por estudio de la reacción en cadena de la transcriptasa/polimerasa

inversa (RT- PCR), pero no se evidenciaron metástasis a ganglio linfático regional alguno mediante histología o IHC.

- **pN1:** micrometástasis, ó metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares, ó metástasis en ganglios mamarios internos con detección mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica.
  - *pN1mi:* micrometástasis (>0,2 mm o >200 células pero ninguna >2,0 mm).
  - *pN1a:* metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis >2,0 mm.
  - *pN1b:* metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis o detección clínica.
  - *pN1c:* metástasis en 1–3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis localizado mediante biopsia de ganglio linfático pero sin detección clínica.
- **pN2:** metástasis en 4–9 ganglios linfáticos axilares, ó metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectadas clínicamente en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar:
  - *pN2a:* metástasis en 4–9 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral >2 mm).
  - *pN2b:* metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectados clínicamente en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar.
- **pN3:** metástasis en  $\geq 10$  ganglios linfáticos axilares, o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (grado III axilar), o metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente en presencia de  $\geq 1$  ganglios linfáticos axilares positivos de grado I o II, o metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamarios con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante biopsia de ganglio

linfático centinela pero sin detección clínica, o metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares:

- *pN3a*: metástasis en  $\geq 10$  ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral  $>2,0$  mm), o metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglio axilar de grado III).
- *pN3b*: metástasis en  $>3$  ganglios linfáticos axilares y ganglios mamaros internos detectados clínicamente en presencia de metástasis a ganglio linfático axilar de  $\geq 1$  ganglio linfático axilar positivo, ó metástasis en  $>3$  ganglios linfáticos axilares y ganglios linfáticos internos mamaros con micrometástasis o macrometástasis localizada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica.
- *pN3c*: metástasis en ganglios linfáticos ipsilaterales supraclaviculares.

#### **Clasificación postratamiento (ypN):**

La N postratamiento (ypN) se debería evaluar con métodos clínicos, como la N clínica descrita arriba. El modificador "sn" solo se usa si se llevo a cabo una evaluación del ganglio centinela después del tratamiento. Si no se dice otra cosa, se asume que la evaluación del estado ganglionar axilar fue mediante linfadenectomía.

Se usará la clasificación X (ypNX) si no se reevaluó el estado ganglionar postratamiento.

Las categorías N son las mismas que se usan para la pN.

#### **METÁSTASIS A DISTANCIA (M)**

- **M0**: no hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia.
- **cM0(i+)**: no hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero sí detección de depósitos de células tumorales moleculares o microscópicas en la sangre circulante, médula

ósea u otros tejidos ganglionares no regionales que tienen  $\leq 0.2$  mm en pacientes sin signos o síntomas de metástasis.

- **M1:** hay metástasis a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos o se comprueba por medios histológicos que tiene  $>0.2$  mm.

### **Clasificación postratamiento (ypM):**

La categoría M para los pacientes tratados con terapia neoadyuvante es la categoría que se asigna en el estadio clínico, previo a la iniciación de la terapia neoadyuvante. La identificación de la metástasis a distancia tras comenzar la terapia en aquellos casos en que la evaluación preterapéutica no mostró metástasis, se considera como enfermedad evolutiva. Si a un paciente se le designó como portador de metástasis a distancia localizable (M1) antes de la quimioterapia, al paciente se le designará siempre como M1 a través de todo el proceso

## **AGRUPACIÓN POR ESTADIOS**

Estadio	T	N	M
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1*	N0	M0
<b>IB</b>	T0, T1*	N1mi	M0
<b>IIA</b>	T0, T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
<b>IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IIIA</b>	T0, T1*, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
<b>IIIB</b>	T4	N0, N1, N2	M0
<b>IIIC</b>	Cualquier T	N3	M0
<b>IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

\* T1 incluye T1mi ( $\leq 1$  mm)

\*\* La afectación por micrometástasis se clasificaría como estadio IB

Tabla 2. Agrupación por estadios. UICC/AJCC

## ***Factores Pronósticos y Predictivos***

La aplicación generalizada de la terapia sistémica adyuvante ha reducido la mortalidad por cáncer de mama en el mundo occidental. Sin embargo, también es cierto que muchas pacientes reciben esta terapia con poca probabilidad de beneficio y una toxicidad sustancial<sup>15</sup>. Sería de gran valor el poder disponer de un factor pronóstico fiable que pudiera ayudar a seleccionar a las pacientes con más probabilidades de beneficiarse de la terapia adyuvante sistémica evitando la posible toxicidad asociada a la misma y racionalizando el gasto<sup>16</sup>.

La evaluación patológica sistemática sigue siendo el elemento más importante en la determinación del pronóstico de los pacientes con cáncer de mama. Entre los factores pronósticos más potentes disponibles están: el estado de los ganglios linfáticos, el tamaño del tumor y el grado histológico, el tipo histológico del tumor y la invasión linfovascular<sup>17</sup>.

### ***FACTORES PRONÓSTICOS***

En el documento de consenso de 1999 del Colegio Americano de Patólogos<sup>17</sup> los factores pronósticos se clasificaron en tres categorías: la categoría I incluye aquellos factores que proveen información en el manejo del paciente y que deben ser usados de manera rutinaria; la categoría II son factores biológicos y clínicos que han sido estudiados, pero en los que todavía se necesita información estadística más sólida para ser validados y pueden ser opcionales; la categoría III la constituyen todos aquellos factores que no han sido totalmente estudiados para demostrar su valor pronóstico (Tabla 3).

Actualmente el oncogen Her2-neu, con el nivel de evidencia acumulada como factor predictivo, debe considerarse dentro de la categoría I<sup>18</sup>. La presencia o ausencia de estos factores nos permite clasificar a las pacientes en grupos de riesgo para tener una mayor información sobre el pronóstico de la enfermedad y diseñar estrategias terapéuticas concretas (Tabla 4).

CATEGORÍA I	CATEGORÍA II	CATEGORÍA III
Tamaño del tumor	HER 2-neu	Análisis de ploidía del ADN
Estatus ganglionar	p53	Angiogénesis
Grado histológico	Infiltración linfovascular	TGF-a
Tipo histológico	Marcadores de proliferación celular (Ki-67, MIB-1)	bcl-2
Expresión de receptores hormonales	Análisis del DNA (Fracción de Fase S)	pS2
		Catepsina D

Tabla 3. Factores pronósticos en el cáncer de mama. Consenso del Colegio Americano de Patólogos, 1999.

	Riesgo mínimo/ bajo *	Riesgo intermedio**	Alto riesgo***
Tamaño tumoral < 1 cm	1 – 2 cm	> 2 cm	
Estado RE y/o RP	Positivo	Positivo	Negativo
Grado histológico y/o nuclear	Grado 1	Grado 1 – 2	Grado 2 – 3
Edad	> 35 años	< 35 años	

\* Tiene todos los factores de la lista

\*\* Riesgo clasificado entre las otras dos categorías

\*\*\* Tiene al menos uno de los factores de la lista

Tabla 4. Grupos de riesgo en pacientes con cáncer de mama y ganglios axilares negativos en función de la presencia o ausencia de otros factores de riesgo.

## FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS

### Estadios Clínicos según TNM

El sistema de estadificación del “American Joint Committee on Cancer” (AJCC)<sup>19</sup> proporciona una estrategia para agrupar a las pacientes según el pronóstico.

Basados en la extensión anatómica del cáncer de mama para la evaluación pronóstica y para la determinación del tratamiento más adecuado, es necesario utilizar el sistema de clasificación y estadificación TNM (Tamaño tumoral, afectación ganglionar, metástasis a distancia). Este sistema utiliza designaciones específicas para clasificar el tamaño tumoral, la afectación ganglionar y las metástasis a distancia y después, estos datos

TNM, son agrupados en categorías o estadios con pronósticos similares. En la actualidad esta estadificación ofrece una visión sólo parcial del pronóstico tumoral, puesto que no tiene en cuenta factores biológicos moleculares de gran valor pronóstico (Tabla 2).

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Union International Contre le Cancer (UICC) acordaron, en 1992, un sistema TNM para la clasificación y estadificación del cáncer de mama. Ofrece los detalles con vistas a la clasificación T, N y M. Se puede estadificar el cáncer de mama mediante diagnóstico clínico (cTNM), evaluación quirúrgica (sTNM) o estudio patológico posquirúrgico (pTNM). Este sistema de clasificación es simple, flexible, valora la extensión de la enfermedad y proporciona información pronóstica. La última edición (7ª) del AJCC Cancer Staging System se realizó en el 2010<sup>10</sup>.

Los estadios del sistema TNM están numerados según el pronóstico de mejor (estadio 0) a peor (estadio IV) basados en las cifras de supervivencia (Tabla 5). El estadio 0 corresponde al carcinoma "in situ"; el estadio I es el cáncer de mama localizado; en el estadio II esta localmente limitado o tiene extensión regional; en el estadio III existe un cáncer localmente extenso o con diseminación regional; y en el estadio IV hay metástasis a distancia.

Supervivencia libre de enfermedad (%) a 10 años después de un tratamiento apropiado	
Estadio	%
0 (in situ)	100
I (no palpable)	95
I (palpable)	75
II	45
III	20
IV	0

Tabla 5. Supervivencia libre de enfermedad (%) a los 10 según estadio después de un tratamiento apropiado.

Desde un punto de vista práctico estos estadios se pueden reagrupar en cáncer de mama inicial (estadios 0, I, IIa), en cáncer de mama localmente avanzado (IIb, III) y cáncer de mama avanzado (con recidiva o metástasis a distancia).

### ***Métodos o procedimientos para la estadificación***

El examen clínico de la mama y de los ganglios axilares junto con una mamografía y ecografía bilaterales son los métodos habituales para la evaluación clínica del tumor (T) y su extensión regional (N). La intención de valorar esta extensión anatómica locorregional de la enfermedad es conocer si es resecable quirúrgicamente.

La mamografía bilateral es obligatoria ya que se pueden identificar un 2-3 % de carcinomas contralaterales sin sospecha clínica. Los ultrasonidos son útiles en la evaluación tumoral y multifocalidad en pacientes jóvenes y/o cuando el tumor mamario no puede ser bien evaluado por mamografía.

Actualmente el examen físico y radiológico de la zona axilar y supraclavicular es el procedimiento estándar de estadificación ganglionar. En la actualidad el estudio ecográfico axilar es imprescindible en el estudio del cáncer de mama previo al tratamiento. En los casos donde la axila sea clínicamente negativa, otros métodos preoperatorios para diagnosticar la afectación axilar, como son la RMN (Resonancia magnética nuclear) y la PET (Tomografía de emisión de positrones) han cobrado interés reciente. La biopsia del ganglio centinela axilar es un procedimiento para la estadificación axilar con una sensibilidad próxima al 100%. El número de ganglios axilares obtenidos después de una linfadenectomía axilar, cuando ésta se considera indicada, es un factor clave para considerar esa linfadenectomía adecuada para la estadificación, ya que se precisa que al menos sean diez los ganglios aislados.

El objetivo de las exploraciones preoperatorias es diagnosticar metástasis a distancia y evitar una cirugía innecesaria inicial en las pacientes que las presenten.

En todas las pacientes con estadios iniciales de cáncer de mama (estadio I y IIA) los procedimientos necesarios para una evaluación preoperatoria son una historia clínica y una exploración general precisas buscando antecedentes de dolor óseo o abdominal, pérdida de peso y síntomas neurológicos. Además se debe realizar una analítica sanguínea basal que incluya pruebas funcionales hepáticas y fosfatasa alcalina. En estos estadios iniciales, en ausencia de sospecha clínica o analítica, no está indicado realizar de manera rutinaria estudios radiológicos de extensión (Rx de Tórax, Gammagrafía Ósea, Ecografía abdominal, TAC o PET). En las pacientes con estadios operables más avanzados (estadios IIB y IIIA), el riesgo de enfermedad a distancia es sensiblemente superior y puede considerarse indicado un estudio de extensión, aunque las pacientes en las que la rentabilidad de este estudio es óptimo no están bien definidas y las pruebas necesarias son objeto de controversia. Las indicaciones de estudio de extensión tras cirugía son las mismas que en las pacientes que aún no han sido intervenidas.

## Edad

De las características del paciente que se barajan como pronósticamente significativas, la edad es la única validada y se incluye en los factores que determinan grupos de riesgo, que son objeto de aproximaciones terapéuticas diferenciadas<sup>20</sup>.

En pacientes con cánceres de mama con estadios clínicos similares, aquellas con edades inferiores a los 35-40 años tienen un peor pronóstico, tanto en recaídas locales como en metástasis a distancia. A partir de la menopausia existe una correlación con la edad y la respuesta al tratamiento hormonal, ya que según aumenta la edad aumenta la frecuencia de tumores con receptores de estrógeno positivos<sup>21,22</sup>.

## Obesidad

Existe evidencia contrastada de que la obesidad afecta de manera adversa a la salud de la mujer. La obesidad, además, es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama y también afecta de manera negativa a la supervivencia en las mujeres que ya han sido diagnosticadas de cáncer de mama<sup>23</sup>. Entre los posibles mecanismos por los cuales la obesidad empeora el pronóstico del cáncer de mama se encuentran:

- Actividad estrogénica más elevada
- Una enfermedad más avanzada o más agresiva en el momento del diagnóstico
- Elevada probabilidad de fracaso al tratamiento local y sistémico

## Gestación

El cáncer de mama constituye la enfermedad maligna más frecuente en el embarazo, con una frecuencia de 1: 3.000 - 10.000 gestaciones. El retraso en el diagnóstico y tratamiento puede ser el responsable de los estadios más altos de los carcinomas de mama asociados a embarazo en el momento de su presentación; además, alrededor de un 70% de estos carcinomas son RE- proporcionando una adicional evidencia sobre el hecho de que los carcinomas de mama asociados a embarazo tienden a ser más agresivos<sup>24</sup>.

## **FACTORES PRONÓSTICOS HISTOLÓGICOS**

### Estado de los ganglios axilares

Hasta la llegada de las nuevas herramientas de predicción del riesgo mediante el análisis genómico (plataformas genómicas), la presencia o ausencia de metástasis axilares ha sido el factor discriminante más importante para predecir el pronóstico del cáncer de mama. La presencia de metástasis axilares es un indicador de riesgo de recidiva e impacta desfavorablemente en la supervivencia global de las pacientes. El 70% de

los pacientes con ganglios axilares positivos recidivarán a los 10 años mientras que, en los pacientes con ganglios axilares negativos, el porcentaje de recidivas se reduce a un 20-30%.

El número de ganglios afectados es también pronósticamente muy significativo (Tabla 6). Para poder establecer con seguridad el estado de los ganglios axilares mediante la linfadenectomía axilar clásica es necesario examinar un número suficiente de ganglios. Las investigaciones dirigidas a dilucidar esta cuestión indican que se deben obtener al menos 10 ganglios de la axila para definir el estado ganglionar, especialmente si éste resulta negativo<sup>25,26</sup>.

La presencia de metástasis tumoral en los ganglios de la mamaria interna se asocia con una peor supervivencia. Las perspectivas son particularmente amenazadoras en las pacientes que tienen metástasis tanto en los ganglios axilares como en los de la mamaria interna<sup>27,28</sup>.

La afectación de los ganglios supraclaviculares tiene aún peor pronóstico, ya que estos ganglios son generalmente alcanzados después de la invasión de los ganglios axilares o de los de la mamaria interna<sup>29,30</sup>.

Mortalidad específica por cáncer de mama (%) a los 5 años (SEER)			
Tamaño cm (T)	0 N+	1 – 3 N+	>3 N+
< 0,5	0,8	4,7	41
0,5 – 0,9	1,7	6	45,8
1 – 1,9	4,2	13,4	32,8
2 – 2,9	7,7	16,6	36,6
4 – 4,9	15,4	30,2	17,4
> 5	17,8	27	54,5

Tabla 6.- Mortalidad específica por cáncer de mama (%) a los 5 años en función de la afectación ganglionar, según datos del SEER

La estadificación axilar, a través de la evaluación patológica del primer ganglio de drenaje del área tumoral (biopsia del ganglio centinela), se ha desarrollado para evitar el vaciamiento ganglionar axilar en pacientes con axila negativa<sup>26,31-33</sup>. En los últimos años ha demostrado ser una técnica sensible y específica para predecir el estado ganglionar. El valor

predictivo del ganglio centinela sobre el estado axilar ha sido muy alto en casi todas las series publicadas y han sido muy escasos los falsos negativos<sup>28,34</sup>.

### Tamaño tumoral

Es el factor pronóstico más importante tras la afectación ganglionar (Tabla 3 y Tabla 4) y es un factor predictivo de la presencia de metástasis axilares, tasas de recidiva y supervivencia, incluso dentro del grupo de tumores de menor tamaño T1. Es además un ítem importante para su clasificación TNM y para la selección del tratamiento adyuvante. El tamaño tumoral y la presencia o no de metástasis axilares son factores pronósticos independientes y aditivos<sup>20,30,35</sup>.

El tamaño del tumor debe ser medido al menos en dos dimensiones y la mayor es la utilizada para la estadificación (T). El tamaño debe verificarse microscópicamente, prevaleciendo, en caso de discrepancia, la medida microscópica del componente invasivo<sup>17,31-33</sup>.

### Grado histológico

El grado histológico también es reconocido como un factor pronóstico importante, aunque no se ha utilizado como parámetro en la clasificación TNM (Tabla 3 y Tabla 4), y su utilidad como un indicador de la agresividad tumoral ha ganado aceptación progresivamente, al tiempo que han estado disponibles técnicas específicas y consistentes para su determinación con resultados reproducibles. Los carcinomas de bajo grado se asocian a un mejor pronóstico que los de alto grado.

Según los criterios de Bloom y Richardson -diferenciación celular, pleomorfismo celular/nuclear y frecuencia de hiperchromatosis y mitosis- los cánceres de mama se pueden clasificar en tres grados histológicos (I=bien diferenciado, II= moderadamente bien diferenciado y III= pobremente diferenciado). La importancia del grado de diferenciación tumoral en el cáncer de mama es un hecho que ha sido demostrado en

numerosos estudios como factor que predice el desarrollo de metástasis a distancia y peor supervivencia global en pacientes con tumores poco diferenciados, independientemente de otros factores pronósticos, como el tamaño tumoral o el estatus de los ganglios axilares. Además de ser un factor pronóstico, el grado de diferenciación puede considerarse un factor predictor de respuesta a la quimioterapia, utilizándose para tomar decisiones de tratamiento adyuvante. La combinación del tipo histológico y del grado, proporciona una mejor estimación del pronóstico, que el grado histológico solo (Tabla 7).

<b>Mortalidad específica por cáncer de mama (%) a los 5 años según TNM y grado histológico (según SEER)</b>					
<b>TNM</b>	<b>G I</b>	<b>G II</b>	<b>G III</b>	<b>G IV</b>	<b>Todos</b>
N (-), T < 2 cm	1	2	6	11	4
N (-), T = 2 – 5 cm	3	9	16	14	12
N (+), T < 2 cm	1	11	21	19	16
N (-), T = 2 – 5 cm	15	21	35	37	30

*N (-): ganglios axilares negativo; N (+): ganglios axilares positivos*

Tabla 7. Mortalidad específica por cáncer de mama (%) a los 5 años según TNM y grado histológico (según SEER)

Las recomendaciones de la American Society for Clinical Pathology (ASCP) para estandarizar la información sobre el grado histológico señalan que todos los carcinomas de mama, excepto el carcinoma medular, deben ser clasificados con un grado histológico y que el sistema utilizado debe ser especificado en el informe, aconsejándose el grado histológico combinado de Nottingham (modificación de Elston-Ellis del sistema de Scarff-Bloom-Richardson)<sup>34,36</sup>. Este sistema de gradación combina la evaluación arquitectural (formación de túbulos), el grado de atipia nuclear y el recuento de figuras de mitosis. A cada uno de los conceptos se le asigna una puntuación de 1-2-3. El resultado final es una puntuación de 3-9 que nos dará el grado final siguiendo la siguiente fórmula: Grado I: 3-5 puntos; Grado II: 6-7 puntos, y Grado III: 8-9 puntos. La utilidad de este sistema ha sido probada extensamente, de manera que es una información que debe constar de forma rutinaria en el informe anatomopatológico.

## Tipo histológico

En general, el carcinoma de mama se ha dividido en tipos con pronóstico favorable y desfavorable. Dentro del primer grupo se consideran el carcinoma medular, tubular, mucinoso y adenoide quístico, los cuales son tumores con baja incidencia de metástasis ganglionares. En la mayoría de las series estos tumores se asocian a características favorables tales como bajo grado de malignidad o negatividad axilar. Representan únicamente la quinta parte de todos los cánceres de mama. En el segundo grupo se incluyen el carcinoma pobremente diferenciado, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma metaplásico y carcinosarcoma<sup>7,8,20,35</sup>.

Los carcinomas lobulillares clásicos (alrededor del 4% de los carcinomas invasivos) y los carcinomas medulares típicos -particularmente con axila negativa- tienen también mejor pronóstico que los carcinomas invasivos habituales y que otros subtipos de carcinomas lobulillares invasivos.

A pesar de su importancia como factor pronóstico (Tabla 3), el tipo histológico no influye en la estadificación de la neoplasia.

## Índice Pronóstico de Nottingham (IPN)

El modo de integrar todos estos factores pronósticos, para poder tomar decisiones terapéuticas en las pacientes con cáncer de mama, es por el momento un tema sin resolver.

Se han desarrollado algunos índices pronósticos, combinando varios de los factores expuestos, como el Índice pronóstico de Nottingham<sup>17,37</sup>, que utiliza el tamaño tumoral, el estatus de los ganglios linfáticos axilares y el grado histológico [IPN = 0,2 x tamaño tumoral (cm) + estadio de los ganglios linfáticos (1, 2, 3) + grado tumoral (1, 2, 3)], para elaborar un índice que permite estratificar a las pacientes en grupos de pronóstico bueno, intermedio y malo, con unas tasas de mortalidad anual del 3%, 7% y 30% respectivamente. Su consistencia como factor pronóstico

independiente se ha demostrado en una serie de más de 2.600 pacientes con cáncer de mama. Además, también se ha evaluado recientemente en tumores de menos de 1 cm en una serie de 318 mujeres, comprobándose la relevancia del IPN para pequeños tumores<sup>36,38</sup>. El menor valor del IPN tiene el mejor pronóstico.

### Invasión linfovascular

La valoración de la invasión de vasos linfáticos mediante métodos histológicos convencionales es un método reproducible, con una concordancia interobservador del 85%, que se correlaciona estrechamente con la afectación de los ganglios linfáticos loco-regionales y, por lo tanto, proporciona información pronóstica del estadio ganglionar, especialmente en pacientes con tumores T1N0, en los que la infiltración vascular permite identificar a un subgrupo de pacientes, con mayor probabilidad de metástasis axilares y metástasis a distancia. Otra aplicación importante de la afectación vascular linfática en el carcinoma infiltrante de mama es que resulta un potente predictor de recurrencia local tras tratamiento quirúrgico conservador y tras mastectomía<sup>7,8,17,39</sup>. En el último consenso de St Gallen se incluyó como factor pronóstico para la selección del tratamiento adyuvante<sup>37,40</sup>.

### Otros factores histológicos no validados con posible valor pronóstico

#### ***Necrosis tumoral***

No está claro si la presencia de necrosis en los carcinomas infiltrantes de mama se debe considerar como un factor de peor pronóstico a pesar de que existen estudios que la asocian con peor supervivencia y recaídas precoces. Esto se debe a que con frecuencia los tumores asociados a necrosis muestran también alto grado histológico. Se necesitan estudios con análisis multivariante, que permitan saber si la necrosis es un factor pronóstico en el carcinoma infiltrante de mama, y si es así, establecer la extensión de la necrosis que tendría importancia pronóstica<sup>38,41</sup>.

### ***Infiltración perineural e infiltrado inflamatorio tumoral***

La invasión perineural se asocia con frecuencia a la invasión de vasos linfáticos pero no ha sido demostrado que se comporte como un factor pronóstico independiente<sup>17,39,41</sup> y lo mismo ha ocurrido con la inflamación intratumoral.

### ***Angiogénesis***

No se ha podido demostrar en todos los estudios que una mayor densidad vascular tenga un peor pronóstico, mayor incidencia de metástasis o disminución de la supervivencia<sup>17,40,41</sup>. Sin embargo, varios estudios demuestran un peor pronóstico, si se demuestra con técnicas de inmuno-histoquímica una alta expresión de los factores de crecimiento de células endoteliales VEGF-D y VEGF-C y de su receptor VEGFR-3<sup>41,42</sup>.

### ***Micrometástasis en la médula ósea***

No está bien establecido el valor pronóstico de las micrometástasis en la médula ósea en el cáncer de mama<sup>41,43</sup>, si bien con las técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular se ha demostrado la presencia de células mamarias malignas en un alto porcentaje de casos.

## **FACTORES PRONÓSTICOS BIOLÓGICOS Y MOLECULARES**

### **Receptores esteroideos (RE y RP)**

Las determinaciones de los receptores esteroideos (RE y RP) (Tabla 3, Tabla 4) son procedimientos establecidos como rutinarios para el manejo de las pacientes con cáncer de mama<sup>17,41</sup>.

Mientras que el valor predictivo de la expresión del receptor de la hormona es bien aceptado, su importancia pronóstica ha sido un tema de debate desde hace muchos años.

Las mujeres con cáncer de mama en estadio I RE-positivo que no reciben terapia sistémica después de la cirugía tienen un riesgo de 5 a 10 por ciento más bajo de recurrencia a los cinco años que aquellas que tienen tumores RE-negativos<sup>42,44</sup>. Sin embargo, a medida que aumenta el tiempo de seguimiento, la ventaja de la positividad para RE en términos de recaída y la muerte se hace más pequeña y, finalmente, desaparece<sup>43,45</sup>. Esto podría reflejar un mejor efecto de las terapias secuenciales de quimioterapia adyuvante, que beneficiaría en mayor medida a las pacientes con tumores con receptores hormonales negativos.

La expresión de los receptores hormonales se asocia con otros indicadores de pronóstico bien establecidos, pero no con las metástasis ganglionares. Por lo tanto, los RE y RP pueden ser mejores marcadores de la tasa de crecimiento que del potencial metastásico tumoral<sup>17,46</sup>.

Los tumores RE positivos son más propensos a ser histológicamente bien diferenciados, a tener una fracción menor de células en división y a ser diploides. También tienen menos probabilidad de estar asociados con mutaciones, pérdida o amplificación de genes relacionados con el cáncer de mama, tales como p53, HER2, o HER1 (receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR])<sup>44,47</sup>, todos los cuales se han asociado con un peor pronóstico.

El estado del receptor hormonal también se asocia con lugares específicos de diseminación metastásica. Por razones poco claras, los tumores RE positivos son más propensos a desarrollar metástasis clínicamente aparentes en los huesos, tejidos blandos, o en el aparato reproductivo; por el contrario, los tumores RE-negativos metastatizan con más frecuencia en el cerebro y el hígado, los sitios que están asociados con menor supervivencia<sup>45,48</sup>.

## Her2-neu

La activación de oncogenes celulares o c-oncogenes y/o la pérdida de función de genes supresores pueden jugar un papel importante en la formación de cánceres humanos. El oncogén Her2-neu codifica una glucoproteína transmembrana de 185 KD con actividad intracelular tirosina

kinasa. Pertenece a la familia de los factores de crecimiento epidérmicos que son fundamentales en la activación de señales intracelulares y controlan el crecimiento y la diferenciación celular epitelial. La familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) consta de cuatro miembros designados de c-erbB-1 a c-erbB-4. De estos, el Her2-neu (también denominado cErbB-2) ha sido extensamente estudiado como biomarcador en el cáncer de mama. Así, se ha detectado que aproximadamente de un 20 a un 40% de los cánceres de mama tienen amplificado y/o sobreexpresado el proto-oncogén Her2-neu<sup>46,49</sup>.

La amplificación del ADN del Her2-neu se ha correlacionado con peor pronóstico y predice mejor que la expresión de la proteína correspondiente<sup>47,50</sup>. Según otros autores, la expresión de la oncoproteína erb-B2 ayuda a predecir de forma independiente el pronóstico<sup>48,51</sup>. Las pacientes que sobreexpresan el erbB2 son, además, candidatas a tratamiento con trastuzumab (Herceptina)<sup>49,52</sup>. La sobreexpresión de C-erbB-2/Her-2/neu se debe determinar en cada tumor nuevamente diagnosticado, sobre cada recurrencia o sobre tumores resistentes al tratamiento<sup>29,50</sup>. Su positividad distingue un subgrupo en el que el beneficio de las antraciclinas es mayor, aunque su negatividad no excluye la posibilidad de recibir tal tratamiento.

### Subtipos moleculares

Perou y cols<sup>51,53</sup>, en el año 2000, fue el primero en clasificar molecularmente el cáncer de mama, estudiando un numeroso grupo de genes mediante microarrays, e identificando inicialmente un grupo de casi 500 genes muy variables en expresión en los tumores de diferentes pacientes; pero mínimamente cambiantes entre las muestras de tumor de la misma paciente (genes “intrínsecos”). Así, inicialmente clasificaron los tumores según el grado de expresión de estos genes en 4 tipos principales (luminal A, B, Her2+, Basal like). Un aspecto de especial relevancia fue la comprobación del valor pronóstico de esta subdivisión, de modo que los tumores Luminales, especialmente del subtipo A, presentaban un pronóstico significativamente más favorable que el resto, lo que fue confirmado por los posteriores estudios de Sorlie y cols<sup>52,54</sup>.

Dado el elevado número de genes estudiados, se hacía necesario simplificar el método de clasificación y el número de genes empleados para ello, de modo que con posterioridad, se desarrolló una plataforma de 50 genes (PAM50) capaz de identificar de manera precisa los nuevos subtipos intrínsecos de cáncer de mama y se confirmó su valor pronóstico.

Actualmente, existen cuatro grandes subtipos intrínsecos (aunque dentro de cada uno de ellos es posible reconocer ya en la actualidad numerosas variantes) que son aceptadas por la comunidad científica y que guardan una correlación, con ciertas limitaciones, con perfiles de expresión inmunohistoquímica clásicos (lo que permite una clasificación surrogada cuando un análisis genómico no es posible) (Tabla 8). Los cuatro subtipos mejor identificados son:

	RE	RP	Ki-67	Her2
Luminal A like	+	≥ 20%	< 14%	-
Luminal B – like Her2 -	+	< 20%	≥ 14%	-
Luminal B – like Her2 +	+	Indiferente	Indiferente (alto)	+
Her2 + no luminal	-	-	Indiferente (alto)	+
Basal like (triple negativo)	-	-	Indiferente (alto)	-

Tabla 8. Correlación de los diferentes subtipos de cáncer de mama con las características inmunohistoquímicas.

### **Luminal A**

Constituye entre un 50% y 60% del total. Se caracteriza por la expresión de genes activados por el RE y que se encuentran expresados en el epitelio de la luz de los ductos mamarios. Presentan además baja expresión de genes de proliferación. Desde un punto de vista **inmunohistoquímico** presentan elevada expresión de RE y RP, un bajo índice proliferativo Ki67 y un bajo grado histológico. Son los tumores que presentan un mejor pronóstico con una menor tasa de recaídas y mejor supervivencia. Define un grupo de tumores en los que el tratamiento adyuvante se basa en la terapia endocrina, y en los que en la mayoría de casos la quimioterapia puede no ser necesaria.

### ***Luminal B***

Constituyen un 10%-20% del total. Se caracterizan, además de por expresar receptores estrogénicos, por presentar un fenotipo más agresivo, con mayor grado histológico e índice proliferativo más elevado (Ki67 / MIB1 > 14%). Pueden presentar también coexpresión de Her2. Por todo ello presentan un peor pronóstico que los tumores clasificados como luminales A. Presentan también un patrón de metastatización a distancia, ya que aunque comparten con los luminales A el hueso como primer lugar de metástasis, son más frecuentes las recidivas viscerales, especialmente en el hígado.

Las nuevas plataformas genómicas empleadas para la toma de decisiones de tratamiento adyuvante (ej.: Oncotype DX, MammaPrint o Prosigna) suelen clasificar a los tumores Luminales B como de “alto riesgo” de modo que aunque deben recibir tratamiento endocrino adyuvante por la presencia de receptores estrogénicos positivos, la quimioterapia debe ser incluida en los tratamientos complementarios.

### ***HER2 “enriquecido”***

Tumores que presentan Her2 positivo con ausencia de expresión de receptores de estrógenos y progesterona. Presenta sobreexpresión de genes relacionados con la activación de la proliferación celular. Aunque con características biológicas de agresividad tumoral, este subtipo intrínseco define un perfil de tumores que responden de manera muy selectiva a agentes antiHer2 (ej.: Trastuzumab).

### ***Basal-Like***

Los tumores denominados “basal-like” constituyen alrededor de un 15% de todos los carcinomas de mama. En un 80% de casos se corresponden con tumores clasificados como “triple negativo” por inmunohistoquímica (RE, RP y Her2 negativos). Presentan elevados índices proliferativos, frecuentemente alto grado histológico, aparición en edades más tempranas y mayor probabilidad de afectación ganglionar. Además, su patrón de recaída a distancia suele ser precoz y con afectación visceral frecuente. Las neoplasias relacionadas con mutaciones en genes BRCA1,

responsables de cáncer de mama hereditario son con mucha frecuencia tumores basal like.

## Marcadores de proliferación celular

### ***Catepsina D***

La catepsina D es producida y secretada por las células cancerosa mamarias. Es uno de los últimos marcadores que están siendo actualmente evaluados como indicador pronóstico, a pesar de que la ASCO, en las recomendaciones para el uso de los marcadores tumorales en el cáncer de mama del 2007 no recomiende su uso rutinario. Su sobreexpresión parece estar asociada con una conducta tumoral agresiva y una supervivencia libre de enfermedad acortada<sup>29,55</sup>.

### ***Ki 67***

El antígeno Ki 67 identifica las células proliferantes dentro de un tumor, y por tanto cuanto mayor es su presencia, más agresivo es el tumor. La positividad del Ki 67 se correlaciona con el grado de diferenciación tumoral, invasión vascular, metástasis en ganglios linfáticos, y se relaciona inversamente con la presencia de receptores hormonales<sup>53,56</sup>.

### ***p53***

El gen p53 se localiza en el cromosoma 17 y se considera un regulador negativo del crecimiento celular. Sus mutaciones constituyen la alternativa genética más frecuente en neoplasias malignas. La mutación de p53 se considera un factor de mal pronóstico por determinar pérdida de la función supresora, activación del crecimiento celular y aumento del riesgo de progresión de la neoplasia<sup>54,57</sup>. La forma mutante de la proteína p53 se acumula en el núcleo celular donde puede detectarse por técnicas de inmunohistoquímica sobre tejido incluido en parafina.

### ***Cinética celular***

Como parámetro pronóstico, el análisis de la cinética celular de los carcinomas de mama tiene la ventaja de ser cuantificable, objetivo, independiente del estado de los ganglios axilares y aplicable a las pacientes ganglio-negativas. Esta característica puede ser evaluada por medio de marcaje con Timidina o por análisis del ADN por citometría de flujo<sup>55,58</sup>. El índice de marcaje con Timidina (IMT) indica la proporción de células que están en la fase S dentro del tumor. En general, los carcinomas de bajo grado, tienen un IMT bajo, mientras que los carcinomas con IMT alto tienen un potencial para crecer rápidamente y recidivar precozmente. El IMT se correlaciona poco con el estadio clínico del tumor, inversamente con el contenido de receptores estrogénicos y es directamente proporcional al grado histológico<sup>56,59</sup>.

## **FACTORES PREDICTIVOS**

Se considera factor predictivo a cualquier valor asociado al grado de respuesta a un tratamiento específico. En el cáncer de mama temprano los factores predictivos pueden ser -por su peso a la hora de decidir el tratamiento adyuvante- más útiles clínicamente que los factores pronósticos, pero su detección es compleja, pues requieren ensayos clínicos exigentes para su evaluación y validación: randomizados, con gran número de casos para dotarlos de suficiente poder estadístico, y partiendo de protocolos estandarizados para la detección y cuantificación del factor.

### **Receptores de hormonas esteroideas (RE y RP)**

La decisión de recomendar a una paciente con cáncer de mama tratamiento hormonal adyuvante debe basarse en la presencia de receptores hormonales. De hecho, el estado de receptores para hormonas esteroideas (RE y RP) en el tumor primario es el único marcador de respuesta al tratamiento que tiene inequívoca utilidad clínica<sup>17</sup>.

La mayoría de los laboratorios han determinado arbitrariamente el 10-20% de células tumorales positivas como el punto de corte para definir la positividad de los RE. Sin embargo, algunos autores sugieren que pacientes cuyos tumores contienen hasta el 1% de células débilmente positivas mejoran significativamente en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global si son tratados con tamoxifeno<sup>57</sup>. En el tejido mamario el tamoxifeno actúa como un antiestrógeno, inhibiendo la unión del estrógeno a los RE y, de esta manera, la proliferación de las células tumorales RE-positivas.

La privación de estrógenos también puede conseguirse eliminando su síntesis farmacológicamente -en la mujer postmenopáusica a través de la administración de inhibidores de la aromatasa y en la pre-menopáusica con agonistas de la LHRH- o con la ablación ovárica quirúrgica o radioterápica .

El tratamiento hormonal debe ser recomendado a las mujeres cuyos cánceres de mama contienen proteína RE y/o RP, independientemente de la edad, del estado menopáusico, de la afectación de los ganglios axilares y del tamaño tumoral. Posibles excepciones a estas recomendaciones incluyen mujeres premenopáusicas con tumores menores de 10 mm que deseen evitar los síntomas de la privación estrogénica o mujeres ancianas, con cánceres similares que tengan antecedentes de episodios de TVP<sup>60</sup>.

## Her2-neu

Los primeros estudios que examinaron el papel potencial del estado del Her2-neu para predecir la utilidad de la quimioterapia adyuvante, se centraron en regímenes que contenían ciclofosfamida, metrotexate y fluoruracilo (CMF)<sup>25</sup>. Estos estudios, y otros posteriores, encontraron que las pacientes cuyos tumores tenían un nivel bajo o indetectable de Her2-neu se beneficiaban considerablemente de los tratamientos quimioterápicos tipo CMF, mientras que las pacientes cuyos tumores tenían amplificado el gen Her2-neu, o sobreexpresaban su proteína, no obtenían ganancia de estos tratamientos.

Teniendo en cuenta los datos disponibles hasta la actualidad, los tumores Her2-neu positivos más que resistentes a la quimioterapia serían sensibles, e incluso hipersensibles, a los tratamientos adyuvantes basados en la adriamicina.

La evidencia actual sugiere que para la mayoría de los pacientes Her2-neu positivos, con cánceres de mama para los que esté indicada la quimioterapia adyuvante, son apropiados esquemas terapéuticos que contengan una antraciclina<sup>27</sup>. Sin embargo, son necesarios estudios prospectivos para determinar inequívocamente que la positividad del Her2-neu permite seleccionar regímenes específicos de quimioterapia.

### Otros biomarcadores

Varios biomarcadores, además de los anteriormente reseñados, han sido propuestos como factores predictivos para la hormonoterapia -pS2, EGFr, TGfα, marcadores de proliferación (fracción en fase S, Ki67/MiB1, PCNA, TLI), factores de metástasis (uPA, PAI-1)- y para la quimioterapia - p53, bcl2, marcadores de proliferación, proteínas del shock por calor o de choque térmico-. Se han publicado resultados positivos con todos ellos que los hacen prometedores para el futuro, sin embargo están lejos de ser de utilidad clínica en la actualidad y su validación requiere estudios adicionales<sup>29</sup>.

## ***Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama.***

### ***DE LA CIRUGÍA RADICAL A LA CONSERVADORA***

William Halsted (1852-1922), cirujano del Johns Hopkins Hospital de Baltimore, consideraba el cáncer de mama como una enfermedad local con extensión a tejidos periféricos (Teoría Mecanicista). Afirmaba que las metástasis celulares ocurrían a través de los conductos linfáticos, incluyendo los de la cadena mamaria interna. Así, en 1882 realiza la primera mastectomía radical que lleva su nombre, con exéresis de la mama y pectoral mayor (posteriormente también incluye el menor), linfadenectomía completa de la axila y de las fosas supra e infra

claviculares. Su operación era muy mutilante pero en aquella época era la única posibilidad para las pacientes. Halsted publicó su experiencia en 1894. Este artículo merece ser recordado como uno de los más influyentes en la historia del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama: *"The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894"*<sup>61</sup>. La importancia de la operación bautizada como "mastectomía radical" de Halsted fue tal que se extendió a todo el mundo y se convirtió en la operación estándar para el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama desde 1890 hasta la década de los 70. Esta técnica persistió hasta más de la mitad del siglo XX. Al mismo tiempo, Meyer (1854-1932) añade a esta técnica la extirpación del músculo pectoral menor (Técnica de Halsted-Meyer) y de los ganglios linfáticos supraclaviculares.

A lo largo del siglo XX se realizan modificaciones de estas técnicas. La frecuente aparición de recidivas mueve a lores de la Teoría Mecanicista de Halsted a realizar intervenciones cada vez más agresivas. Sampson Handley y Thrackley abordan el cuello y el mediastino para realizar linfadenectomía de esta zona, Urban (1951) defiende la exéresis de ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna, Wangenstein (mastectomía suprarradical), defiende la exéresis de ganglios de la mamaria interna, supraclaviculares e incluso mediastínicos. El lugar más agresivo lo ocupa sin duda Antonio Prudente (1949) que incluía la desarticulación sistemática escápulo-humeral con amputación del miembro superior; o Pack, que propuso la mastectomía contralateral sistemática. Sin embargo, no se observaron resultados favorables a pesar de estos intentos de radicalidad extrema.

La incorporación de las radiaciones ionizantes al tratamiento del cáncer (Röntgen, 1895; Slodowska, 1898), supusieron una alternativa al tratamiento quirúrgico radical. Hirsch (1914) es el primero en emplear radioterapia en el tratamiento del cáncer de mama sin cirugía, y posteriormente Keynes, Mustakalio y Baclesse, publican sus resultados de tratamientos con radioterapia con o sin cirugía en pacientes con cáncer de mama. Gracias a la mejora de los sistemas de radioterapia y su uso generalizado y sistemático en el cáncer de mama, la cirugía fue evolucionando hacia una menor radicalidad.

En 1948 McWhirter publica en Gran Bretaña el primer estudio comparativo retrospectivo donde se compara la mastectomía radical de Halsted con la mastectomía simple seguida de radioterapia de la pared torácica y zona de drenaje linfático, sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a 5 años.

A partir de este momento comienzan a realizarse mastectomías radicales modificadas, con conservación de estructuras. Así, Merola, Patey y Dyson (1948) defienden la preservación del músculo pectoral mayor, extirpando sistemáticamente el menor. *Madden* en 1965 y *Auchincloss* en 1970, del Presbyterian Hospital de Nueva York, describieron la mastectomía conservadora del pectoral menor, siendo ésta una de las intervenciones que se realiza actualmente. La intervención consistía en una mastectomía simple con disección axilar de los niveles inferiores, respetando el ápice de la axila y la grasa que rodea los vasos, con la finalidad de evitar complicaciones. Aparece también la incisión transversa de Stewart (1915), que conlleva un resultado estético mejor que la incisión vertical.

En 1971 el Nacional Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) en su protocolo B-04<sup>62</sup> realiza un estudio prospectivo para contrastar los criterios dispares respecto al control local y regional del cáncer de mama, comparando la mastectomía radical con los tipos de mastectomías y las diversas opciones terapéuticas de los ganglios axilares. Los resultados, a los 10 años, permitieron concluir que los diferentes tipos de mastectomías junto con las diversas modalidades de tratamiento ganglionar no influyen en los fracasos terapéuticos a distancia ni en la supervivencia global, pero modifican la incidencia de recidivas regionales.

La práctica de la mamografía, las mejoras de la radioterapia y la necesidad de ofrecer a las mujeres una alternativa a la mutilación que representaba la mastectomía, supusieron un aliciente para buscar nuevas posibilidades de tratamiento.

Algunos autores se lanzaron a practicar, en contra del estándar establecido, la cirugía conservadora seguida de radioterapia para el tratamiento local del cáncer

de mama. Se reconoce a Adair en 1943 como el primer autor que se atrevió a proponer este tipo de intervención, aunque el primer cirujano que publicó una serie de pacientes intervenidas con esta técnica fue el finés Mustakalio, quien trató a su primera paciente en 1937 y publicó sus resultados en 1954. Beclesse (1960) en Francia propuso que la tumorectomía seguida de radioterapia en estadios I y II era tan buena como la técnica clásica. De Winter (1959) en Alemania, Porrit (1964) en Inglaterra y Peters (1967) en EE.UU. comunicaron resultados parecidos.

En la década de los 60, el interés principal de los cirujanos era el de encontrar técnicas que permitieran la conservación de la mama. En el Guy's Hospital de Londres, Porrit inició un estudio controlado (considerado como el primero de esta clase) en el que se comparaba la tumorectomía con disección axilar y radioterapia de la mama frente a la mastectomía clásica. El ensayo clínico se cerró de forma prematura antes de ser concluido debido a la alta tasa de recidivas locales en el grupo de cirugía conservadora. Hay que decir que existían defectos en la dosis de radioterapia (claramente subterapéutica) y en la elección de los casos. A pesar de estos resultados desalentadores la controversia siguió adelante.

George Crile (1860-1943), de la Clínica Cleveland y pionero de la cirugía conservadora en EE.UU, utilizaba una triple terapia que consistía en una mastectomía parcial con linfadenectomía axilar e irradiación del seno restante. Denominó a esta terapia como "terapia conservadora del seno". Comunicó sus resultados en 1975 obteniendo similar supervivencia en las pacientes intervenidas de tumorectomías que en las intervenidas de mastectomías.

El interés por la cirugía conservadora llegó a tales límites que se realizaron conferencias de consenso a nivel mundial para tratar este tema. Así Charles Marie Gross (1910-1984), matemático, médico, radiólogo y oncólogo, organizó en 1972 el Primer Simposium Internacional sobre tratamientos no mutilantes del cáncer de mama, al que asistieron los más prestigiosos cirujanos mundiales. Una de las conclusiones a las que se llegó en esta reunión fue que "los ganglios dejan de ser una barrera en la extensión loco-regional del cáncer para ser, más bien, indicadores de la relación huésped-tumor". Esto supuso una nueva actitud en la cirugía del cáncer.

Con la publicación de dos grandes estudios por parte de autores americanos y europeos como son Bernard Fisher y Umberto Veronesi la controversia llegó a su fin.

Bernard Fisher encabezó el National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) B-06 que publicó sus resultados en 1985. En este estudio se randomizaron las pacientes para mastectomía vs. cirugía conservadora con o sin radioterapia, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia y demostrando claramente la posibilidad de conservar la mama para tumores en estadios I y II. Fisher fue pionero en la organización de grandes estudios clínicos controlados que agrupaban a miles de pacientes y varios centros hospitalarios para acelerar la obtención de conclusiones. Hasta entonces las estadísticas eran de un solo autor o de una sola institución<sup>63</sup>. Fisher también introdujo la “teoría biológica del cáncer”, según la cual las células tumorales invaden el torrente sanguíneo en etapas muy tempranas de su evolución, haciendo inútil todo intento de acabar con ellas por medio de la cirugía (Tabla 9). Humberto Veronesi intentó realizar un estudio semejante mucho antes, en 1960, pero la Organización Mundial de la Salud no se lo permitió. En los años siguientes pudo iniciar su estudio (ensayos Milan I y Milan II) confirmando los resultados de la cirugía conservadora de mama<sup>64</sup>. Ambos estudios legitimaron la preservación de la mama frente a la mastectomía para tumores en estadio I y II.

#### **Teoría sistémica del cáncer de mama según Fisher**

1. No hay patrón ordenado para la diseminación de las células neoplásicas
2. Las células del tumor atraviesan los vasos linfáticos por embolización, lo cual cuestiona las virtudes de la disección en bloque
3. Un ganglio positivo es indicador de una relación tumor – huésped que permite el desarrollo de metástasis en lugar de ser el instigador de las mismas
4. Los ganglios regionales son ineficaces como barreras contra la diseminación de las células neoplásicas
5. Los ganglios linfáticos regionales tienen importancia biológica
6. La corriente sanguínea tiene una trascendental importancia en la diseminación del tumor
7. Interrelaciones complejas huésped – tumor afectan cada faceta de la enfermedad
8. El cáncer de mama operable es una enfermedad sistémica
9. Las variaciones en la terapéutica locorregional no afectan la supervivencia de forma sustancial
10. Los focos multicéntricos de tumor no son necesariamente precursores de un cáncer clínicamente evidente

---

*Tabla 9. Teoría sistémica del cáncer de mama según Fisher.*

Se observa, en los dos estudios, que no aumenta la supervivencia a pesar de una mayor agresividad, por lo que se focalizan las esperanzas en el tratamiento sistémico.

En los mismos años, algunas instituciones comienzan a utilizar la cirugía conservadora de la mama asociada a radioterapia con buenos resultados. El mayor número de casos con resultado favorable aparece en el trabajo de Spitalier y Amalric del Instituto del Cáncer de Marsella, aunque fue criticado por la necesidad de que fuera un estudio prospectivo y aleatorizado. Los resultados de estos trabajos y de otros publicados al mismo tiempo, pusieron de manifiesto la validez del tratamiento conservador en el cáncer de mama, en pacientes con ganglios negativos y positivos, y que aunque la tasa de recidiva local es mayor en el grupo de cirugía conservadora, cuando se produce, es controlable en la mayoría de casos y no afecta la supervivencia. En 1990, el tratamiento quirúrgico conservador del cáncer de mama en estadio I y algunos en estadio II es respaldado científicamente por la conferencia de consenso del National Institutes of Health (NIH).

Se continúan publicando series de casos y estudios prospectivos randomizados (Tabla 10), con lo que los conocimientos relativos a la historia natural de la enfermedad progresaron de una manera considerable cambiando los paradigmas terapéuticos establecidos por Halsted. Dos de estos grupos de trabajo, NSABP y Milán<sup>65-67</sup>, han presentado recientemente los resultados con 20 años de seguimiento, observando que la supervivencia es igual en los dos modalidades de tratamiento y las recidivas en el tratamiento conservador oscilan entre el 9 y el 14 %. El desarrollo de técnicas de imagen que permiten un diagnóstico precoz, los programas de screening, las mejoras en la radioterapia, la adquisición de igualdad por parte de la mujer en la sociedad y un mayor grado de exigencia y participación en su tratamiento, hacen que se incremente la realización de técnicas conservadoras. En el caso de programas de cribado, han conseguido incrementar el diagnóstico de tumores no palpables, hasta el punto que actualmente, un 25% de las intervenciones corresponden a esta situación, y frecuentemente precisan una guía radiológica para su exéresis.

La teoría de Fisher afirma que la diseminación metastásica se produce a menudo a través del flujo sanguíneo, con lo cual una resección linfática muy amplia

podría ser inútil y que la agresividad de la enfermedad se podría poner en evidencia mediante estudio de una serie de características biológicas tumorales, incluso en los tumores de pequeño tamaño. Estas observaciones siembran una enorme confusión puesto que la visión del cáncer de mama en cuanto enfermedad diseminada significa que existen pocas esperanzas de curación así como que la cirugía radical es inútil.

No obstante se ha seguido avanzando en el conocimiento de la evolución natural de esta enfermedad debido a tres innovaciones diagnósticas y terapéuticas: en primer lugar, los cribajes mamográficos han cambiado la presentación clínica de los tumores de mama, en segundo lugar conocemos los resultados de la aplicación de la cirugía conservadora de la mama y por último la quimioterapia adyuvante como tratamiento curativo de la enfermedad metastásica subclínica.

	Pacientes (n)	Ttº Sistémica	Seg. (años)	Supervivencia (%)		Recurrencia local (%)
				Cirugía Conservadora	Mastectomía	
<i>National Surgical Adjuvant Breast Project</i>	1217	Sí	20	46	47	14
<i>Instituto Nacional del Cáncer (Milán)</i>	701	Sí	20	74	76	9
<i>Institute Gustave – Roussy</i>	179	No	10	78	79	7
<i>Danish Breast Cancer Group</i>	905	Sí	6	79	82	4
<i>Organización Europea para la Investigación y Tratº del Cáncer</i>	903	?	8	71	73	13

Tabla 10. Supervivencia libre de enfermedad (%) 20 años después de tratamiento quirúrgico, sin tratamiento sistémico adyuvante, y su relación con el tamaño tumoral y con el estado ganglionar.

Según los datos obtenidos de dos importantes series de pacientes, tratadas previamente a la introducción de la quimioterapia adyuvante, Samuel Hellman<sup>68</sup> comunica en 1994 una hipótesis alternativa (teoría espectro) según la cual el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea en su evolución, variando en su desarrollo desde ser una enfermedad local en su progresión hasta la de ser un enfermedad sistémica desde el inicio (Tabla 11). Aunque conocemos que las metástasis a distancia están en función del crecimiento y la progresión tumoral, la

afectación linfática tiene gran importancia pronóstica porque indica una biología más agresiva del tumor y porque la persistencia de la enfermedad en los ganglios linfáticos puede ser fuente de enfermedad a distancia. También habría situaciones muy significativas donde existiendo metástasis ganglionares axilares no hay enfermedad a distancia con lo que, en contraste con la teoría sistémica, el tratamiento loco-regional vuelve a adquirir importancia ya que los cánceres invasivos de pequeño tamaño son perfectamente curables únicamente con la cirugía. Además ha puesto en evidencia una relación lineal entre el tamaño del tumor, la afectación ganglionar axilar y la supervivencia (Tabla 12). Si el tumor es poco voluminoso la enfermedad está generalmente localizada, pero cuando el tamaño del tumor primitivo aumenta, la probabilidad de diseminación de la enfermedad se incrementa. Se puede decir que tanto la teoría de Halsted como la de Fischer han sido muy restrictivas y la verdad debe ser buscada en algún punto situado entre las dos.

#### Teoría "espectro" de S. Hellman<sup>68</sup>

1. En la mayoría de los casos, la afectación de los ganglios axilares precede a las metástasis a a distancia
2. El ganglio linfático con resultado positivo es un indicador de una relación entre el huésped y la neoplasia que se correlaciona con la aparición de enfermedad a distancia
3. Los ganglios linfáticos son ineficaces como barreras para la diseminación del cáncer, pero la afectación de los mismo no siempre muestra vínculo con metástasis a distancia.
4. El torrente sanguíneo tiene importancia absoluta en la diseminación de la neoplasia a distancia
5. El cáncer de mama operable es una enfermedad sistémica sólo en una pequeña proporción de los pacientes al principio
6. La extirpación local es trascendental en etapas tempranas de la evolución natural del cáncer de mama

Tabla 11. Teoría del espectro de S. Hellman

Nº ganglios positivos	Tamaño tumoral (mm)		
	1 – 10	11 – 20	> 20
0	79	79	64
1	95	78	59
2 – 3	73	73	53

Tabla 12. Supervivencia (%) según el tamaño tumoral y grado de afectación ganglionar axilar.

## **Objetivos del tratamiento quirúrgico actual.**

### **TRATAMIENTO LOCORREGIONAL CURATIVO O PALIATIVO**

Hoy día la importancia del tratamiento loco-regional está ligada al estadio de la enfermedad; si la enfermedad está ya diseminada por el organismo este tratamiento regional no puede pretender tener un efecto curativo y la prioridad debe ser dada a los tratamientos sistémicos. Por el contrario si el cáncer parece limitado a la mama y no ha sobrepasado las primeras barreras ganglionares la cirugía y/o la radioterapia permiten un control local satisfactorio y la exéresis quirúrgica proporciona una posibilidad razonable de curación. Pero actualmente los medios diagnósticos no nos permiten afirmar con seguridad la presencia o la ausencia de micrometástasis o de metástasis ocultas. La tomografía axial computarizada, la resonancia magnética nuclear y otras exploraciones radiológicas no nos aportan información cuando las metástasis tienen un tamaño inferior a un centímetro. Los marcadores tumorales y particularmente el antígeno cancerígeno 15-3 no son totalmente fiables y su elevación no confirma la presencia de una metástasis.

Parece así razonable proponer que todo cáncer de mama sin evidencia de metástasis a distancia pueda ser clasificado en un estadio puramente loco-regional de la enfermedad, siendo el tratamiento loco-regional importante y prioritario. Numerosos estudios recientes muestran la importancia de la exéresis tumoral con márgenes de seguridad, para disminuir el riesgo de recidivas locales y mejorar la supervivencia. Si existen posibilidades de difusión metastásica oculta, debe ser propuesto un tratamiento sistémico, y el tratamiento loco-regional será el menos mutilante posible.

### **INFORMACIÓN PRONÓSTICA Y PREDICTIVA**

El segundo objetivo del tratamiento loco-regional del cáncer de mama es suministrar información sobre la extensión de la enfermedad y además aportar datos pronósticos y predictivos que permitan modular las indicaciones de los tratamientos adyuvantes. Los factores pronósticos en el cáncer de mama son esenciales por las siguientes razones: para estimar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, para ayudar a seleccionar los tratamientos

más apropiados de manera individual, para permitir comparar los tratamientos entre grupos de pacientes con riesgos similares de recurrencia o muerte y para mejorar nuestro entendimiento del cáncer de mama, que pueda permitir nuevas modalidades terapéuticas. Aunque son múltiples, existe una interacción dinámica entre todos los factores pronósticos y son de gran importancia los que se obtienen con el tratamiento quirúrgico.

### **LIMITAR SECUELAS FUNCIONALES Y ESTÉTICAS**

Aunque los objetivos principales de la cirugía en el cáncer de mama ambicionan la curación de la enfermedad y alargar la esperanza de vida a las pacientes, los objetivos secundarios del tratamiento quirúrgico pretenden mejorar la calidad de la supervivencia. Estos objetivos se centran en primer lugar en la mama y la significación simbólica y estética que representa, y en segundo lugar limitar las secuelas funcionales que pueden ocasionar las extirpaciones ganglionares axilares.

Para conseguir estos objetivos se han realizado refinamientos técnicos con vistas a obtener una mejoría en la calidad estética de la mama tratada y una disminución en las secuelas motrices y sensitivas a nivel del miembro superior cuando se realiza una linfadenectomía axilar.

Así mismo la utilización de técnicas oncoplásticas ha ampliado las posibilidades de conservación de la mama y conseguir unos buenos resultados a nivel del volumen, contorno y simetría contralateral, y en el caso de mastectomías, la reconstrucción mamaria inmediata ha entrado dentro del tratamiento global quirúrgico del cáncer de mama.

Debido a que los ganglios linfáticos no son como se ha pensado durante largo tiempo, unos simples filtros pasivos de las células metastásicas, sino que tienen una acción biológica inmunitaria, hoy día se ha desarrollado la biopsia del ganglio centinela para evitar la extirpación innecesaria de los ganglios axilares y las complicaciones de la linfadenectomía axilar.

## **Tratamiento quirurgico regional:**

### **LINFADENECTOMÍA AXILAR**

#### Objetivos.

Como se comentó previamente, tras analizar la historia natural de los tumores de pequeño tamaño, Samuel Hellman<sup>68</sup> plantea en 1994 una tercera hipótesis donde considera que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con un *espectro* de posibilidades de extensión que varían desde permanecer siempre localizada a la de ser sistémica en el momento de su detección. Esta hipótesis sugiere que la enfermedad metastásica está en función del crecimiento y progresión del tumor. La afectación de los ganglios linfáticos son de gran importancia pronóstica no solo porque indican un tumor biológicamente más agresivo sino porque la persistencia de enfermedad en los ganglios linfáticos puede ser fuente de metástasis. Cuando realizamos la linfadenectomía axilar (LA) nos planteamos una serie de objetivos teóricos que vamos a analizar.

#### Clasificación diagnóstica y pronóstica.

##### **a) Conocer el estado axilar**

A pesar de la evolución de las técnicas bioquímicas y de biología celular y molecular para evaluar el fenotipo del tumor de mama, el estudio anatomopatológico de los ganglios axilares es el dato clínico objetivo más importante sobre el que basar una predicción pronóstica y proporcionar una base objetiva para la administración de los tratamientos adyuvantes<sup>69,70</sup>. La existencia de metástasis axilares representa una disminución en la supervivencia a los 10 años del 76% al 48%<sup>71</sup>, pero también influye el número de ganglios metastatizados: con 1 a 3 ganglios positivos la supervivencia a 10 años es del 63 % y disminuye al 27 % cuando hay 4 o más ganglios afectados. Con más de 10 ganglios positivos la supervivencia a 5 años varía entre 0 y 31%<sup>72</sup>.

Se han utilizado diversos métodos para conocer el estado axilar en el cáncer de mama, pero ni la exploración clínica ni otras exploraciones mediante ultrasonografía, tomografía computerizada o resonancia magnética nuclear han logrado sustituir la linfadenectomía axilar. Existen nuevas técnicas diagnósticas, como la tomografía de emisión de positrones o la gammagrafía con anticuerpos específicos radiactivos pero, debido a que no pueden proporcionar información histológica ni detectar micrometástasis, en estos momentos el método diagnóstico estándar para conocer con exactitud la situación axilar ganglionar es su examen anatomopatológico tras la linfadenectomía quirúrgica.

### ***b) Extensión de la linfadenectomía axilar***

Se puede dividir el tejido linfograso axilar en tres zonas o niveles de Berg, teniendo como referencia el músculo pectoral menor: el nivel I es la zona por fuera de su borde externo, el nivel II está por debajo del músculo y el nivel III corresponde al vértice axilar, que va desde el borde interno del pectoral menor hasta la aponeurosis costoclavicular. La exactitud diagnóstica de la linfadenectomía axilar está en estrecha relación con el número de ganglios extirpados que a su vez depende de la extensión de la disección axilar. Existen múltiples estudios que resaltan que en el muestreo axilar, la extirpación entre 3 y 5 ganglios axilares, es mucho menos exacto que la disección axilar completa, observándose entre un 24 y un 42% de falsos negativos o saltos metastásicos y cuando la disección axilar implica los niveles I y II los falsos negativos disminuyen entre el 1 y el 3% sin aumentar la morbilidad del procedimiento<sup>73</sup>. Además para un diagnóstico cualitativo de invasión axilar se debe realizar una extirpación mínima de 10 ganglios. La disección axilar del nivel III, sin añadir demasiada dificultad a la técnica quirúrgica, aumenta la sensibilidad diagnóstica, pero hay una relación directa entre la presencia de linfedema postoperatorio del miembro superior y la ampliación de la disección axilar al nivel III<sup>74</sup>. Creemos que la disección del vértice axilar (nivel III) se debe realizar en los tumores grandes o de alto grado histológico o en los T1 cuando intraoperatoriamente exista sospecha de metástasis axilares.

### Indicación de tratamientos adyuvantes.

Desde 1988, después de conocer los resultados de varios grupos de trabajo, se ha generalizado el tratamiento adyuvante, quimioterapia u hormonoterapia o tratamientos biológicos y se utiliza tanto si los ganglios axilares son positivos como negativos, a pesar de que en estos últimos los beneficios absolutos sobre supervivencia sean escasos. En los cánceres de menos de 1 cm de tamaño, donde la supervivencia libre de enfermedad fue del 88% a los 20 años, la quimioterapia y/o hormonoterapia adyuvante lograría una mejoría absoluta en la supervivencia cercana al 2%. Este escaso beneficio podría ser criticado si tenemos en cuenta la morbilidad y mortalidad asociada a la quimioterapia, por lo que sería de gran interés realizar un tratamiento adyuvante más selectivo en estos tumores; los tumores pequeños sin metástasis axilares, se tratarían solo cuando se objetiven ciertos factores pronósticos desfavorables como son receptores hormonales negativos, alto grado histológico y menores de 35 años<sup>75</sup>. En el extremo opuesto están las pacientes con más de 10 ganglios axilares metastatizados que tienen gran riesgo de recidiva con el tratamiento adyuvante habitual y que se podrían incluir en protocolos de quimioterapia a altas dosis o nuevos protocolos terapéuticos dentro de ensayos clínicos. Si estos tratamientos demuestran su eficacia en pacientes con ganglios positivos, con más razón se justificaría la linfadenectomía axilar.

Por último, la linfadenectomía axilar conlleva la no radiación de la axila excepto cuando exista alto riesgo de recidiva local como es la invasión extracapsular ganglionar. Igualmente los cánceres de los cuadrantes internos con axilas positivas pueden recibir radioterapia de la cadena ganglionar mamaria interna.

### Control de la enfermedad axilar.

Los metaanálisis indican que la observación clínica disminuye la supervivencia cerca del 4%, además, la observación clínica origina recidivas axilares entre el 18 y el 32%<sup>73</sup>, que a veces son incontrolables al afectar las estructuras neurovasculares axilares y su tratamiento incrementa la morbilidad de la cirugía. Por el contrario la linfadenectomía axilar

proporciona un excelente control, tanto si los ganglios axilares están patológicamente invadidos o no, observándose recurrencias axilares aisladas entre 0 - 3%.

La radioterapia axilar, en lugar de la cirugía, tiene la desventaja de que las pacientes permanecerán sin una clasificación pronóstica que condicionaría de alguna manera el tratamiento sistémico y en las pacientes con axila clínicamente invadida la LA es lo más aceptado ya que la radiación requerida, como alternativa, está asociada a un riesgo alto de complicaciones. Añadir radioterapia después de una LA no mejora los resultados de la LA sola, sino que aumenta las complicaciones, por lo que solamente estaría indicada en las LA escasas o ante la imposibilidad técnica de extirpación completa de la enfermedad axilar.

### Incrementar la supervivencia.

Éste es, quizás, el objetivo más controvertido de la linfadenectomía axilar. Es evidente que no hay beneficio alguno en las pacientes con ganglios negativos y que muchas pacientes con ganglios positivos tienen metástasis a distancia con lo que su extirpación está desacreditada al no tener influencia sobre la supervivencia. No obstante, la cuarta parte del 40% de las pacientes con ganglios positivos (10% del total de pacientes con cáncer de mama) no tendrán metástasis a distancia y podrían beneficiarse del vaciamiento axilar con vistas a mejorar la supervivencia global<sup>76</sup>. Según la hipótesis espectro, comentada previamente, en las pacientes con metástasis axilares que han sido curadas se podría pensar que la disección axilar hubiera influido en la curación, al evitar la recurrencia regional y a distancia. Joslyn y Konety<sup>77</sup> analizando los datos de más de 250.000 pacientes con cáncer de mama registradas en el "National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)" encontraron que la supervivencia se incrementó significativamente cuanto más ganglios axilares eran extirpados, tanto en los casos con ganglios positivos como negativos, y que la proporción de ganglios positivos sobre el total de ganglios extirpados fue el mejor indicador de riesgo de mortalidad. El beneficio terapéutico de la LA se abordó por primera vez hace más de 30 años en el estudio NSABP B04<sup>66</sup>, donde las mujeres cN0 fueron

aleatorizados a mastectomía radical (extirpación de la mama, músculos pectorales y ganglios axilares), a mastectomía total con la irradiación de los ganglios linfáticos axilares o mastectomía total sin tratamiento axilar y con LA de rescate ante recidiva axilar clínica. Después de 25 años de seguimiento, no hubo diferencias de supervivencia entre los grupos y sólo 18,5% de recidivas axilares en el grupo de solo mastectomía a pesar de hallar metástasis axilares nodales en el 40% de los sometidos a LA.

### Técnica quirúrgica.

La extremidad superior homolateral se coloca en abducción de 90° pero con un campo quirúrgico preparado para poder movilizarla y poder relajar la musculatura pectoral que facilita en algunos momentos la realización de una LA completa. Cuando se realice un tratamiento conservador de la mama o una mastectomía con conservación de piel, la incisión recomendada es una incisión axilar transversa a nivel de la implantación inferior del vello axilar, independiente de la utilizada para la tumorectomía o cuadrantectomía salvo en los tumores localizados en la zona más externa de la cola de mama en los cuales la única incisión será la axilar transversa. En los casos donde el tumor mamario se trate mediante una mastectomía radical modificada, la LA se realizará a través de la misma incisión que la mastectomía pero ligeramente prolongada a la zona axilar.

Se localizan y exponen los bordes axilares de los músculos dorsal ancho y pectoral mayor y a continuación se localiza la vena axilar, procediendo a su disección. Tras esta disección es importante localizar el paquete vasculo-nervioso del dorsal ancho y el nervio torácico largo para que después de ligar varias venas tributarias de la vena axilar se complete la linfadenectomía de los niveles I-II separando los músculos pectorales. Cuando se quiera realizar la linfadenectomía del vértice axilar (nivel III), para mejorar la visibilidad se podrá realizar una aproximación del brazo homolateral a la cabeza de la paciente o una separación más vigorosa de los músculos pectorales o simplemente seccionando el músculo pectoral menor, respetando los vasos toraco-acromiales y los nervios del pectoral mayor. Se debe preservar, siempre que fuera posible, el nervio accesorio

braquial cutáneo interno aunque es difícil evitar su sacrificio debido a su recorrido transversal en la axila y a su fragilidad.

El tejido linfograso extirpado se envía para estudio anatomopatológico marcando los niveles de Berg con hilos o seccionándolos y enviándolos en recipientes independientes. Se coloca drenaje aspirativo de baja intensidad durante 3-5 días aunque hay estudios randomizados que posibilitan omitir su utilización de una manera rutinaria. El cierre de la herida se realiza en dos planos, la piel con sutura intradérmica.

## **BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA**

Siguiendo el modelo mecanicista de Morton para el melanoma, Krag<sup>31</sup> y Giuliano<sup>32</sup> en 1993 y 1994, localizan los primeros ganglios axilares -ganglios centinelas- en las pacientes con cáncer de mama y axila clínicamente negativa. Su hipótesis de trabajo se basa en que las células tumorales se diseminan en un orden mecánico o anatómico y si se localizan y extirpan los primeros ganglios axilares y su examen anatomopatológico demostrase ausencia de células tumorales, lógicamente los otros ganglios axilares estarían también libres de tumor. La biopsia del ganglio centinela axilar (BGC) es una técnica mínimamente invasiva que está reemplazando rápidamente a la linfadenectomía axilar en las pacientes con axila clínicamente negativa<sup>70</sup>.

### **Técnicas de localización del ganglio centinela.**

#### **Localización con colorantes**

Para la localización quirúrgica del ganglio centinela axilar se han utilizado con éxito<sup>78</sup> varios colorantes linfáticos (azul isosulfan, azul patente V). Se inyectan entre 1 y 2 ml, bien subdérmicamente sobre el tumor o alrededor del tumor, pero en nuestra práctica diaria hacemos la inyección subareolar lo más próxima al tumor (Figura 5-1) con lo que se elimina la

tinción peritumoral que dificulta el control visual de la extirpación tumoral, si el tumor primario hubiera sido extirpado, la inyección se realizaría subdérmicamente en el borde axilar de la cicatriz. No se deben mezclar con anestésicos locales y se debe realizar un suave masaje de la zona de inyección. Después de 10-20 minutos de espera, se realiza una incisión transversa axilar y mediante una disección roma se localiza un conducto o un ganglio linfático (Figura 5-2). El conducto linfático se continúa distalmente hasta localizar el primer ganglio azul y también proximalmente hacia la cola de la mama para asegurar que ese ganglio es el más proximal y por lo tanto el ganglio centinela. Se considera GC aquel que se encuentre teñido de azul o al que fluya un conducto linfático azulado.

### ***Localización mediante radiotrazadores***

La técnica consistiría en la inyección preoperatoriamente de coloides (sulfuro o albúmina) marcados con Tecnecio<sup>99m</sup> bien subdérmicamente sobre el tumor o en cuatro puntos del parénquima mamario, alrededor del tumor o intratumoral. Después de la inyección, a intervalos entre los 15 minutos y las 2 horas, se obtienen imágenes escintigráficas estáticas mediante gamma cámara de gran campo de visión, tanto en proyección anterior como lateral u oblícu. Se marca la piel situada sobre la primera acumulación focal radioactiva o “punto caliente”. Posteriormente se confirma este punto caliente y posible ganglio centinela aplicando sobre la piel la sonda manual de detección rayos gamma. Esta sonda mide energías gamma y detecta mínimas concentraciones de isótopos radiactivos como el Tc<sup>99m</sup>. Aunque el Tc<sup>99m</sup> es inyectado 2 ó 4 horas preoperatoriamente, en las pacientes tratadas en las primeras horas de quirófano realizamos la inyección la tarde anterior obteniendo unos resultados semejantes. Intraoperatoriamente, con la sonda introducida en una bolsa estéril, se vuelve a localizar el ganglio centinela dentro del tejido linfograso axilar (Figura 5-3). Se considera ganglio centinela al ganglio que emita señal radioactiva como mínimo 10 veces superior a la ambiental. Existe escasa exposición radiactiva para el personal sanitario por lo que no se requieren medidas de protección.

### **Localización mediante técnica combinada**

Igual que otros grupos de trabajo, nosotros recomendamos la utilización de las dos técnicas (Figura 5) con lo que se suman las ventajas (Tabla 13) y se mejora la precisión en la localización ganglionar, se disminuyen los falsos negativos de cada técnica y se acelera la curva de aprendizaje de cada método. En todos los casos, independientemente de la técnica quirúrgica empleada, se debe realizar una exploración digital de la axila y extirpar los ganglios que, aunque no estén azulados o no contengan radiotrazador, sean palpables y sospechosos de estar metastatizados ya que son causa de falsos negativos debido a que su invasión metastásica altera el flujo linfático (Figura 5-4).

COLORANTES	RADIOTRAZADORES
<b>VENTAJAS</b>	
Más barata y sencilla	Incisión más directa
Ganglios centinelas múltiples poco frecuentes	Cirugía en 2 tiempos más fácil
Más cómoda para la paciente	Facilita el aprendizaje con colorantes
No precisa de Medicina Nuclear	Ganglios centinelas no axilares
<b>DESVENTAJAS</b>	
Alergias (raras)	Organización más compleja
Tatuajes prolongados (raros)	Más difícil en tumores de CSEs

*Tabla 13. Ventajas y desventajas de la localización ganglionar mediante colorantes y radiotrazadores.*

### **Estudio patológico del ganglio centinela**

Generalmente se extirpan entre uno o dos ganglios centinelas (la cantidad media oscila entre 1,5 y 2) que se remiten para estudio anatomopatológico intraoperatorio según pautas protocolizadas. Si el resultado es positivo se procederá a la linfadenectomía axilar y si es negativo se estudiarán los ganglio/s de una manera diferida y protocolizada. Con esta sistemática se llega a una clasificación axilar más exacta y se ajusta a la nueva clasificación TNM<sup>10</sup>. Lógicamente las pacientes con falsos negativos en el estudio citológico intraoperatorio requerirán una linfadenectomía axilar en días posteriores, y deberían ser informadas a

este respecto. Con el estudio intraoperatorio, en más del 85% de las pacientes se realiza el tratamiento quirúrgico en un solo tiempo ya que de otra manera sería necesario una intervención para el estudio del ganglio centinela y otra para completar el tratamiento.

### **Controversias.**

El valor predictivo del ganglio centinela sobre el estado axilar ha sido muy alto en casi todas las series publicadas siendo los falsos negativos muy escasos y además hay un incremento en el diagnóstico de micrometástasis (acúmulos metastásicos de  $> 0.2$  mm y  $\leq 2$  mm de diámetro) pero es debatible su significación pronóstica y es controvertido si deben ser consideradas igual que las pacientes con macrometástasis en cuanto a tratamientos adyuvantes. La presencia de células tumorales aisladas ( $\leq 0.2$  mm) son consideradas pN0.

La BGC está indicada en el cáncer de mama en estadios iniciales (T1-2) y con una axila clínica y ecográficamente negativa. En los carcinomas ductales in situ se recomienda en los de alto grado o con más de 4 cm de diámetro. También se ha comprobado que la BGC es igual de eficaz en las pacientes con biopsia excisional previa. Las contraindicaciones se exponen en la Tabla 14.

#### **Contraindicaciones de la biopsia del ganglio centinela**

Axilas cN1 (PAAF, BAG), sin QTN  
Carcinoma inflamatorio  
Radioterapia axilar previa

---

*Tabla 14. Contraindicaciones de la biopsia del ganglio centinela.*

Esta técnica requiere una acreditación mediante un aprendizaje controlado por cirujanos más expertos. Siempre que se pueda se debe utilizar, sobre todo en la fase de aprendizaje, la técnica combinada para acelerar y aumentar los éxitos de localización (Tabla 13).

De una manera estandarizada las pacientes con un ganglio centinela positivo se tratan con una linfadenectomía axilar; no obstante, cuando ese ganglio positivo se diagnostique en cánceres invasivos de pequeño tamaño (T1a-b) o en carcinomas ductales “in situ” de alto riesgo o sea una única micrometástasis, es baja la posibilidad de encontrar otros ganglios axilares con metástasis en el momento de realizar la linfadenectomía por lo que omitirla en estos casos podría ser una opción. Guiliano y cols<sup>79</sup> realizan un estudio clínico randomizado (ACOSOG Z0011) donde a las pacientes T1-2 N0 clínico y con cirugía conservadora si la BGC fue positiva se les realiza una linfadenectomía axilar o simplemente observación clínica. Según los datos aportados por Guiliano y cols la LA tiene poco o ningún efecto sobre la recurrencia local y la supervivencia a los 6,3 años de seguimiento. También como consecuencia de este estudio tienen menos valor los nomogramas para predecir la existencia de más ganglios axilares metastásicos ante un GC centinela positivo pues quedaron ganglios axilares residuales en 27 % de las pacientes y sólo un 0,9% presentaron recidiva axilar<sup>79</sup>.

La ventaja de la valoración patológica intraoperatoria de la BGC ha sido que a las pacientes con GC positivo se les podría evitar una reoperación al realizar inmediatamente una LA. Ahora parece que, para los pacientes que cumplen los criterios Z0011, una proporción significativa puede no requerir una LA, y que la decisión para LA debe basarse en el informe patológico final y no en el informe intraoperatorio. Como siempre, las pacientes sometidos a una cirugía conservadora de la mama deben ser informados de que la reoperación es una posibilidad, sin embargo, es mucho más probable que se realice una reintervención por márgenes positivos que por la omisión de un informe intraoperatorio de estudio del ganglio centinela<sup>80</sup>.

La ecografía axilar preoperatoria con una biopsia con aguja guiada puede diagnosticar a un grupo significativo de pacientes con ganglios positivos y puede evitar la BGC axilar y ser tratadas directamente con una LA<sup>81</sup>. Sin embargo en el subgrupo de pacientes que cumplen los criterios Z0011, la BGC puede ser un tratamiento adecuado para las pacientes con

metástasis en un ganglio axilar y se sugiere que la ecografía axilar preoperatoria con biopsia con aguja guiada podría limitarse a pacientes con adenopatías anormales múltiples (en lugar de las que tienen 1 ó 2 ganglios anormales)<sup>82</sup>.

La localización del GC con radiotrazadores ha evidenciado captaciones gammagráficas en adenopatías de la cadena mamaria interna lo que plantea al cirujano dudas sobre la necesidad de su extirpación quirúrgica. Aunque muchos grupos no realizan de forma sistemática la biopsia de un GC en la mamaria interna, diversos estudios prospectivos no randomizados han analizado la relevancia de estos GC con objeto de seleccionar aquellas enfermas que se beneficiarían de su estudio. Existen dos situaciones clínicas diferentes:

Identificación gammagráfica simultánea de un GC en axila y en mamaria interna. En las experiencias publicadas, el GC en axila predice el estatus ganglionar de la enferma en casi todos los casos siendo rara la existencia de afectación en mamaria interna con un GC axilar sin invasión. No obstante se recomienda la biopsia del GC de la axila y de la mamaria interna siempre que sea factible técnicamente.

Identificación de un GC aislado en mamaria interna. Se debe realizar BGC de la mamaria interna y BGC axilar utilizando colorante linfático o bien realizar una reinyección de radiotrazador, con lo que se localizan GC axilares en la mayoría de estos casos.

Ante una metástasis en la BGC de mamaria interna se recomienda radioterapia de la cadena linfática mamaria interna. En la conducta a seguir ante estas situaciones también debe influir la experiencia del grupo de trabajo y el balance riesgo/beneficio para la paciente.

La morbilidad de la BGC es mínima. La infección de la herida, hematomas y seromas son raros y la incidencia de linfedema crónico

insignificante. En raros casos la inyección de colorante en la piel puede ocasionar tatuajes prolongados.

### **Conclusión**

En general se puede decir que la BGC es una técnica fácil de aplicar, mínimamente invasiva, que puede diagnosticar con bastante exactitud las axilas clínica y ecográficamente negativas, y que en el cáncer de mama temprano con axilas clínicamente negativas es una alternativa segura y eficaz a la linfadenectomía axilar rutinaria. Es uno de los mayores avances en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, ya que es un paso importante para una cirugía más efectiva y menos agresiva.

### **Tratamiento quirúrgico local**

En la actualidad la mayor parte de las mujeres con carcinoma invasor de mama pueden ser tratadas bien con cirugía conservadora de la mama o mediante mastectomía, siendo muy reducido el grupo de pacientes incluidas en la categoría de carcinomas inoperables por la extensión locorregional de la enfermedad

Los ensayos clínicos sobre la cirugía conservadora de la mama han indicado que esta modalidad de tratamiento es apropiada para la mayor parte de las pacientes con cáncer inicial de mama. El mayor problema de la cirugía conservadora como tratamiento estándar en el carcinoma invasor de la mama son las recidivas locales, que aunque pueden indicar metástasis a distancia, no son la causa de las mismas y pueden ser tratadas con mastectomía o nueva escisión en casos seleccionados. Los estudios clínicos del NSABP y del Instituto del Cáncer de Milán<sup>66,67</sup> (Tabla 10) difieren en el tipo de tratamiento local y en el tamaño del tumor tratado -cuadrantectomía en tumores  $\leq 2$  cm y, tumorectomía amplia en tumores  $\leq 4$  cm- lo que puede justificar las diferencias en las recidivas locales y en la supervivencia global entre los dos estudios. La supervivencia global, cuando se comparan la mastectomía con la cirugía conservadora, no varía en ambos estudios lo que reafirma el hecho que la recurrencia local, que puede ocurrir antes, simultáneamente o después de las metástasis a distancia, no es la causa de esas

metástasis. No obstante hay una gran variación en la aplicación de la cirugía conservadora dentro de los diferentes hospitales, existiendo centros donde apenas está implantada la cirugía conservadora y otros hospitales donde la cirugía conservadora se aproxima al 85%. Ésto significa que las mujeres consideradas candidatas para la cirugía conservadora en un determinado hospital son tratadas probablemente con mastectomía en otro, lo que contrasta con la unanimidad de los datos de la investigación clínica. Es probable que muchos cirujanos confundan los dos problemas potenciales de la cirugía conservadora: la recurrencia local y el de las metástasis a distancia. Estos problemas, como se ha demostrado y se ha comentado previamente, no tienen relación entre sí, ya que la enfermedad a distancia no está en función del método quirúrgico empleado. El mayor problema técnico de la cirugía conservadora del cáncer de mama se relaciona con la cantidad de tejido mamario extirpado, ya que debe ser suficiente para prevenir la recurrencia local y además conseguir un resultado estético aceptable.

### **INDICACIONES DE CIRUGÍA CONSERVADORA O MASTECTOMÍA.**

Siempre se ha hablado de un límite en el tamaño tumoral (más 3 - 5 cm) para contraindicar un tratamiento conservador. No obstante si tenemos en cuenta que la mayor parte de la neoplasia es justamente eso, un nuevo tejido adicional se podrá resear con amplitud y dejar una mama con tejido y tamaños normales. Aunque de una manera general se puede establecer que una relación desfavorable entre el tamaño del tumor y el de la mama es una indicación de mastectomía, lo importante es obtener un resultado estético aceptable, con unos bordes de resección libres de tumor. Incluso en tumores de tamaño desproporcionado al volumen de la mama se puede realizar tratamiento sistémico neoadyuvante lográndose en gran parte de los tumores una disminución del tamaño y poder realizar una cirugía conservadora. En los casos donde es necesario realizar una amplia resección del tejido mamario se puede mantener el tratamiento conservador si se acompaña de técnicas reconstructoras u oncoplásticas (ver apartados posteriores) que permiten resecciones amplias con unos resultados estéticos aceptables, con o sin simetrización de la mama contralateral.

En pacientes con microcalcificaciones difusas que se extienden a más de un cuadrante o que presenten dos o más tumores en diferentes cuadrantes estaría contraindicada una cirugía conservadora (Tabla 15). La localización tumoral en la mama no indica el tipo de cirugía pues en los tumores más problemáticos, como son los situados en los cuadrantes centrales o internos se puede realizar una resección amplia y una remodelación mamaria con un colgajo dermoglandular y mantener un contorno y volumen mamario que pueden ser muy semejantes a la mama contralateral.

#### Contraindicaciones del tratamiento conservador en el cáncer de mama

Inutilidad estética: tumor grande/ mama pequeña, mamas grandes péndulas  
Tumores multicéntricos o con extenso componente intraductal  
Radioterapia contraindicada o difícil de realizar  
Cáncer inflamatorio  
Quimioterapia neoadyuvante ineficaz en tumores grandes  
Recurrencia local después de cirugía conservadora + RT  
Seguimiento clínico y/o radiológico difícil de realizar  
Embarazo de menos de 6 meses  
Deseo de la paciente

Tabla 15. Contraindicaciones del tratamiento conservador en el cáncer de mama.

Aunque la mayor parte de los cánceres invasivos de mama son de tipo ductal, las pacientes con carcinoma lobulillar o variedades especiales (tubular, papilar, medular) son también candidatas al tratamiento conservador.

La tumorectomía amplia sin radioterapia adyuvante de la mama está asociada a una alta incidencia de recidivas locales por lo que el tratamiento conservador estaría contraindicado cuando por razones médicas o sociosanitarias sea imposible la administración de radioterapia postoperatoria. Únicamente se podría evitar, según algunos autores, en casos donde se pronostique una baja incidencia de recidivas como es el caso de tumores de pequeño tamaño con bajo grado histológico, con resección amplia de márgenes, tipos histológicos especiales, postmenopáusicas y con biopsia del ganglio centinela negativo. Se están realizando estudios clínicos sobre la hipótesis de que la radioterapia parcial intraoperatoria (IORT) como única dosis es una alternativa válida a la radioterapia postoperatoria tradicional<sup>83,84</sup>.

La cirugía conservadora estaría contraindicada en mujeres que se encuentren en el primer o segundo trimestre de embarazo ante el riesgo para el feto de los tratamientos adyuvantes. En pacientes menores de 40 años y aquellos con mutaciones genéticas BRCA1 o BCRA2 se podría realizar tratamiento conservador después de ser informadas del mayor riesgo en las recidivas locales. Es importante, en definitiva, que todas las pacientes con cáncer de mama, después de una información adecuada, sean las que manifiesten su deseo de conservar la mama.

## **TÉCNICAS QUIRÚRGICAS**

### **Cirugía conservadora de la mama.**

Existen varios nombres para definir la extirpación del cáncer mamario conservando la mama e indican una mayor o menor extirpación del tejido mamario normal peritumoral:

- Tumorectomía o lumpectomía: es la resección del tumor
- Tumorectomía amplia o mastectomía segmentaria: es la resección del tumor con márgenes libres de tejido mamario sano, > 3-5mm, siguiendo la distribución segmentaria de la mama. Estos márgenes de extirpación tumoral son oncológicamente correctos y se obtienen unos resultados estéticos excelentes.
- Cuadrantectomía: es la resección del cuadrante mamario donde asienta el tumor. Conlleva una gran extirpación de tejido mamario sano con amplios márgenes quirúrgicos pero con unos resultados estéticos peores.

### ***Recomendaciones en la cirugía conservadora mamaria:***

La localización de las incisiones es importante con vistas a optimizar los resultados estéticos. Se deberán tener en cuenta las siguientes circunstancias :

En general las incisiones deberán ser arciformes, lo más centrales posibles siguiendo las líneas de Langer y que puedan ser incluidas en el espécimen quirúrgico si es necesario reconvertir la cirugía conservadora a una mastectomía.

Las incisiones radiales se pueden realizar en las lesiones situadas entre los cuadrantes internos donde una incisión radial proporciona unos buenos resultados estéticos y permite una posterior mastectomía, y en las situadas en los cuadrantes inferiores cuando se extirpe la piel supratumoral, ya que las incisiones curvilíneas con extirpación de piel pueden ocasionar ptosis y asimetrías areolares.

En los tumores próximos a la areola o retroareolares se recomiendan las incisiones paraareolar elíptica que implica la extirpación completa de la areola y el pezón.

Para los tumores localizados en el cuadrante supero-externo, salvo pocas excepciones, la incisión debe ser curvilínea y la disección axilar se realizará con una incisión transversa e independiente a la incisión mamaria (Figura 5-5).

Durante la tumorectomía, la extirpación debe hacerse mediante bisturí frío que permite apreciar el corte y el aspecto de los bordes del tejido mamario evitando el electrobisturí que puede alterar la valoración histológica de los márgenes quirúrgicos. Además se debe realizar en un bloque único ya que la fragmentación del espécimen quirúrgico dificulta la valoración del tamaño y los márgenes tumorales. Siempre que se pueda, es interesante, realizar el abordaje retroglándular de la mama para poder abarcar con dos dedos el tumor mamario y de esta manera realizar una tumorectomía con unos márgenes amplios y siguiendo la distribución segmentaria del tejido mamario.

En los cánceres no palpables la tumorectomía se puede realizar guiada por diferentes métodos:

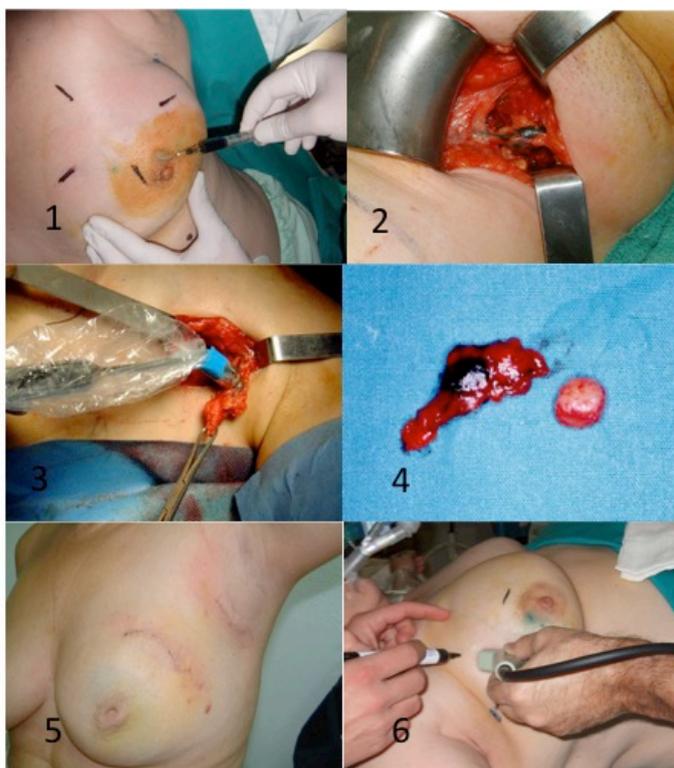
- Tumorectomía radioguiada con arpón. Son varios los sistemas de marcado que se han utilizado (colorantes, carbón, fibra óptica) pero el más utilizado es la colocación de un arpón metálico bajo control de imagen y posteriormente la paciente es intervenida (generalmente con anestesia local más sedación) extirpando un cilindro mamario siguiendo la trayectoria del arpón. Siempre que se efectúa esta técnica hay que realizar un control radiológico intraoperatorio de la pieza quirúrgica para garantizar que incluye la lesión sospechosa. La biopsia dirigida no debe procesarse de manera intraoperatoria, sino que debe ser procesada de forma convencional.
- Tumorectomía radioguiada con radiotrazador o ROLL (Radioguided occult lesion localisation). Es otro sistema de localización en el diagnóstico quirúrgico de lesiones no palpables. Consiste en inocular antes de la intervención y con control de imagen, en la zona sospechosa un radiocoloide marcado con  $Tc^{99m}$ . Durante la intervención quirúrgica, con la ayuda de una sonda de detección de rayos gamma, se procede a la extirpación de la lesión y orientación de la misma, durante el acto quirúrgico se realiza un control radiológico de la pieza extirpada para asegurar la adecuada exéresis de la zona a estudiar.
- Tumorectomía ecoguiada. Dada la mayor incidencia de cánceres no palpables debido a los programas de cribado mamográfico, uno de los métodos que está siendo valorado en la actualidad es la tumorectomía ecodirigida peri e intraoperatoria de los cánceres no palpables y que han sido diagnosticados previamente mediante una biopsia con aguja gruesa ecoguiada por el radiólogo. En los tumores de menor tamaño el radiólogo puede señalar la zona de la biopsia con un marcador metálico para facilitar la localización ecográfica operatoria. El cirujano,

con la guía de las exploraciones ecográficas previas y con la paciente en posición operatoria, delimita con la sonda ecográfica la situación y la profundidad exacta del tumor en la mama, lo que le facilita la incisión a realizar y una resección con márgenes adecuados (Figura 5-6). Aunque requiere un entrenamiento ecográfico por parte del cirujano, es un método más simple que la tumorectomía radioguiada con arpón o mediante roll ya que evita las dificultades organizativas con otros departamentos y los efectos desagradables para la paciente ocasionado por la colocación del arpón o inyección del radiotrazador<sup>85</sup>. Además, la ecografía es de gran ayuda en los tumores palpables o de dudosa palpación ya que permite concretar sus límites y conseguir unos márgenes de resección libres de tumor y evitar extirpaciones amplias innecesarias.

- Orientación del espécimen quirúrgico. El espécimen quirúrgico se debe marcar con hilos en dos de sus bordes, uno de ellos el más próximo a la areola. Si el tumor es superficial se recomienda extirpar un huso de piel suprayacente que junto con un solo hilo, y conociendo cuál es la mama tratada, son suficientes para la orientación tumoral. También se pueden marcar los bordes de resección con tinta china de diferentes colores y con clips metálicos si se le realiza radiografía.
- Bordes de resección. Posteriormente se teñirán los bordes de resección con tinta china lo que facilitará su estudio macroscópico y microscópico, y en caso de proximidad macroscópica se realizará reescisión de los bordes afectos o próximos. Si el cáncer ha sido detectado mamográficamente se debe realizar una radiografía del espécimen quirúrgico para asegurar que el tumor o las microcalcificaciones han sido extirpadas en su totalidad y con márgenes de seguridad. Se deben realizar dos radiografías en proyecciones de noventa grados (craneo-caudal y lateral) para una valoración adecuada de la extirpación. Se considerará margen negativo cuando en el

estudio histológico existen más de 2 mm de tejido normal entre el borde tumoral y la superficie de extirpación quirúrgica. Los bordes positivos o muy próximos (< 2 mm) requieren una reescisión quirúrgica o ser valorado por el radioterapeuta para el tratamiento adyuvante oportuno. No cabe duda que cuanto más amplios son los márgenes menos posibilidades de recurrencia local existirán.

Después de la extirpación tumoral se realizará hemostasia cuidadosa, mediante electrocauterio. La disección del plano retromamario próximo a la zona de resección facilitará una aproximación glandular adecuada con puntos de sutura reabsorbibles; en pocos casos es necesaria la liberación glandular subcutánea para conseguir un remodelamiento mamario aceptable. Algunos cirujanos no cierran la cavidad de la tumorectomía dejando que se rellene con seroma, pero en gran parte de los casos persiste una depresión en el contorno mamario de la zona extirpada. En la mayoría de los casos no es necesario drenaje y la piel se aproxima con sutura intradérmica absorbible.



*Figura 5. Técnica combinada de localización de ganglio centinela (1-4); cirugía conservadora (5) y tumorectomía ecoguiada (6)*

## Mastectomías:

### ***Mastectomía Radical***

En este tipo de mastectomía además de la mama se extirpan los músculos pectorales. Es una operación que en la actualidad está prácticamente abandonada y se realiza exclusivamente en los cánceres localmente avanzados que afecten los músculos pectorales.

### ***Mastectomía Radical Modificada***

Es el tratamiento quirúrgico habitual de las pacientes que no son candidatas para la conservación de la mama y combina la mastectomía total con la extirpación de los ganglios axilares, siempre que la biopsia del ganglio centinela sea positiva o no se realice, pero a diferencia de la mastectomía radical no se extirpa el músculo pectoral mayor con lo que se evitan alteraciones en la movilidad del hombro y puede ser utilizada en la reconstrucción mamaria. D.H. Patey en el Hospital Middlesex de Londres desarrolló la técnica de la mastectomía radical modificada e incluía en ella la extirpación del músculo pectoral menor para un abordaje mejor de los linfáticos axilares. Maden y Auchincloss, en su modificación de la técnica, preservaban los dos músculos pectorales y el nervio pectoral medial que inerva el borde lateral del pectoral mayor cuya lesión lo atrofia ocasionando problemas estéticos y dificultades para la reconstrucción mamaria. Otros autores, como Scanlon han propuesto la sección, sin extirpar, del músculo pectoral menor que permite un mejor acceso al vértice axilar, conservando los nervios del pectoral mayor.

Las incisiones dérmicas deben ser, de una manera general, lo más horizontales posibles e incorporar el complejo areola-pezones y la piel tres centímetros alrededor del tumor o de la cicatriz de la biopsia previa; si se planifica algún tipo de reconstrucción estas incisiones pueden ser modificadas. Los límites de la disección de los colgajos dermograsos son el músculo subclavio, el músculo dorsal ancho lateralmente, la línea media esternal y sobrepasar el surco submamario 3 ó 4 centímetros. La disección por el plano de inserción de los ligamentos de Cooper asegura unos colgajos cutáneos con una buena vascularización y con un grosor adecuado

para la completa extirpación glandular. La fascia del músculo pectoral mayor debe de ser incluida en la extirpación ya que es el límite natural de las células cancerosas. Los resultados en cuanto a supervivencia global y recurrencia local a los 10 años fueron muy similares al obtenido con la mastectomía radical por lo que la conservación del músculo pectoral mayor puede realizarse sin empeorar los resultados obtenidos con las mastectomías más radicales.

### **TÉCNICAS ONCO-RECONSTRUCTIVAS EN LA CIRUGÍA CONSERVADORA.**

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama mediante cirugía conservadora de la mama tiene dos principales objetivos: escisión radical del cáncer y evitar secuelas estéticas desagradables, como son la deformidad y la asimetría mamaria. En un intento de poder solucionar el conflicto permanente entre estos dos objetivos y lograr aumentar el número de cirugías conservadoras de la mama se han introducido nuevas técnicas quirúrgicas, llamadas técnicas oncoplásticas, muy útiles para los cirujanos generales dedicados a la cirugía mamaria y que se deberían tener en cuenta cuando se prevea un mal resultado estético con el cierre primario después de una tumorectomía o mastectomía parcial. Las ventajas de estas técnicas se describen en la Tabla 16.

#### **Ventajas de las técnicas oncoplásticas conservadoras**

- Aumentan el número de cirugías conservadoras
- Cirugía oncológica amplia
- Buen resultado estético y más valorado por la paciente
- Son menos complejas y de resultados más satisfactorios que las RI
- No se utilizan prótesis sintéticas
- Tiempos operatorios más cortos

---

*Tabla 16. Ventajas de las técnicas oncoplásticas conservadoras.*

Además de las consideraciones generales implicadas en la cirugía conservadora de la mama, comentadas previamente, cuando se planifiquen

técnicas oncoplásticas conservadoras hay que tener en cuenta que, dependiendo de la localización y del tamaño del tumor, las incisiones dérmicas y las escisiones mamarias deben seguir los modelos o patrones de la mastopexia y mamoplastia de reducción<sup>19,86</sup> (Figura 6). En otras ocasiones únicamente es necesario un remodelamiento del parénquima mamario después de la escisión tumoral. También hay que tener en cuenta que se debe reponer el complejo areola-pezones (CAP) en el centro de la proyección mamaria y corregir la asimetría mamaria contralateral si existiese. Debido a la importancia de estas técnicas, recientemente se ha publicado un estudio exhaustivo de las mismas<sup>86</sup>. A continuación se expone un resumen de las posibilidades e indicaciones de estas técnicas oncoplásticas:

### Mamoplastia concéntrica circular.

Está indicada en los tumores periareolares con moderada ptosis mamaria. Se diseñan dos círculos de diferente diámetro alrededor de la areola y se desepiteliza la piel entre los dos círculos, permitiendo el acceso a las diferentes zonas periareolares. Se realiza una tumorectomía amplia, remodelamiento glandular y sutura del círculo externo al borde areolar previa reducción de diámetro mediante una sutura en bolsa de tabaco. Es una técnica segura en cuanto a viabilidad del CAP (Figura 6G).

### Mamoplastia horizontal.

Este patrón se debe utilizar fundamentalmente en los tumores localizados en los cuadrantes superiores pero a una distancia prudencial del CAP y en mamas con discreta hipertrofia y/o ptosis. Después de marcar la localización del nuevo CAP y la línea divisoria entre los polos superiores e inferiores (ecuador) se trazan las marcas de las incisiones laterales que llegarán al ecuador mamario y su longitud será mayor cuanto más lejos esté el tumor del CAP (Figura 6D).

### Mamoplastia vertical de rama única o doble con pedículo superior.

Permiten una amplia escisión en los tumores periareolares inferiores y de los cuadrantes inferiores en mamas con ptosis moderada. Se realiza una incisión según el modelo en ojo de cerradura (patrón de Weis) en rama doble (Figura 6A) o de mamoplastia vertical de rama única (Figura 6C) que se pueden rotar ligeramente para tratar los cánceres situados en la parte externa o medial de los cuadrantes inferiores. Se desepiteliza la piel periareolar lo necesario para elevar la areola a su nueva posición y mantener la mayor vascularización del CAP. Posteriormente se extirpa el tumor, el parénquima peritumoral y la piel supratumoral siguiendo el modelo marcado. Se sutura el defecto dermoglandular dejando una cicatriz vertical o en T invertida.

### Mamoplastia vertical de rama doble con pedículo inferior.

Es una buena indicación para los tumores periareolares superiores y de cuadrantes inferiores en sus zonas más lateral o medial en mamas con severa ptosis ya que permite una tumorectomía con amplios márgenes de resección. En este caso la vascularización del CAP se mantiene a partir de los vasos de una franja vertical de tejido mamario situado en la parte central inferior de la mama que permanece fijo a la pared torácica. Hay que tener en cuenta que el pezón no debe ascender a menos de 18 cm del yugulum esternal, por lo que en los tumores más altos, la piel se debe suturar verticalmente hasta llegar a esa distancia (Figura 6B).

### Mamoplastia de rotación inferior.

Es una técnica alternativa para la resección oncoplástica de los tumores localizados en el cuadrante infero-interno o intercuadrantes internos ya que una tumorectomía convencional ocasiona importantes deformidades. Con esta técnica se reconstruye el defecto de la mama extirpada mediante un colgajo de rotación del polo inferior mamario realizando una amplia incisión en el surco submamario (Figura 6F).

### Mamoplastia lateral.

Este tipo de mamoplastia tiene menos indicaciones ya que la zona lateral o externa de la mama es la que posee más tejido glandular y por tanto los tumores de esta localización serán candidatos a una tumorectomía convencional con o sin remodelamiento mamario. No obstante puede estar indicada en tumores situados entre cuadrantes externos donde se prevea una deformidad mamaria o desplazamiento lateral del CAP (Figura 6E).

### Mamoplastia de rotación superior.

En los tumores situados en los cuadrantes superiores, próximos a la clavícula, la pérdida de tejido mamario se puede reconstruir con un colgajo dermoglandular de rotación superior.

### Remodelación mamaria.

En las tumoraciones localizadas en los cuadrantes superiores cuando ha sido necesario una extirpación amplia de parénquima mamario es importante movilizar ampliamente el tejido glandular residual del plano laxo por encima del músculo pectoral mayor y, en menor extensión, de la piel próxima a la zona extirpada por el plano subcutáneo de los ligamentos de Cooper. Esto permitirá un desplazamiento del parénquima de la prolongación axilar de la mama o de los cuadrantes inferiores para suturar el defecto mamario.

### Centralización del CAP.

Si las maniobras de mamoplastia o remodelación mamaria ocasionan un desplazamiento o deformidad del CAP, su reposición se puede realizar mediante la desepitelización de un área de piel semicircular próxima a la

areola y en la dirección opuesta al cuadrante operado, suturando posteriormente la areola al nuevo borde epidérmico.

### Colgajo muscular o miocutáneo de dorsal ancho.

Se puede utilizar en los tumores de los cuadrantes superiores donde ha sido necesario una gran extirpación glandular y el remodelamiento mamario es insuficiente. Dependiendo del volumen tisular necesario se pueden utilizar exclusivamente músculo dorsal ancho liberado con técnicas endoscópicas o bien un colgajo miocutáneo con desepitelización de la isla cutánea si se precisa más volumen. En los dos caso es aconsejable la sección del tendón muscular.

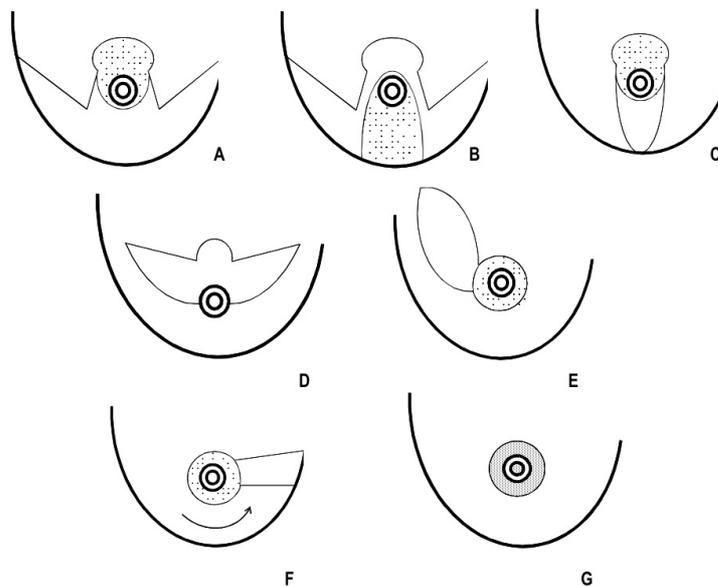


Figura 6. Patrones de mamoplastia en cirugía conservadora: A) Pedículo superior doble rama; B) Pedículo inferior doble rama; C) Pedículo superior rama única; D) Horizontal; E) Lateral; F) Medial; G) Concéntrica circular.

## TÉCNICAS ONCO-RECONSTRUCTIVAS EN LAS MASTECTOMÍAS

La reconstrucción mamaria forma parte del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, en el caso de que la amputación de la mama sea imprescindible. La aplicación de las distintas técnicas de reconstrucción mamaria dependerán de: la edad de la paciente, pronóstico de la enfermedad, tratamientos adyuvantes o neoadyuvantes, tipo de mastectomía realizada, calidad y cantidad de piel remanente en el lecho quirúrgico y el deseo de la paciente. Además, se debe practicar manteniendo los principios oncológicos y pensando en la reconstrucción más estética y sencilla. Las pacientes deben recibir una información adecuada que incluya la elección de la técnica y su descripción, los tiempos quirúrgicos necesarios, el momento más adecuado, los posibles resultados estéticos y las complicaciones, así como las eventuales soluciones que se deberán aportar en caso de que éstas aparezcan. La selección de la técnica por la paciente y la comprensión de su naturaleza se traducirá en un mejor resultado estético y, sobre todo, incrementará su satisfacción y calidad de vida<sup>87</sup>.

Hay que tener en cuenta que existen unas contraindicaciones absolutas a la reconstrucción postmastectomía representadas en la Tabla 17.

### Contraindicaciones absolutas a la reconstrucción postmastectomía

La decisión de la paciente de no reconstruirse

Condicionamientos psicológicos del orden de alteración de la consciencia de la realidad  
Psicopatología grave que impida el ejercicio de la volición o sospecha de síndrome dismorfofóbico

Imposibilidad de lograr márgenes oncológicamente adecuados tras la aplicación de terapia sistémica primaria y radioterapia

Enfermedad sistémica grave concomitante que implique contraindicaciones anestésicas

Tabla 17. Contraindicaciones absolutas a la reconstrucción postmastectomía.

Para conseguir este objetivo hay que plantear la mastectomía y la reconstrucción como un único proceso con una estrategia clara y única que nos lleve a la consecución de los objetivos que nos proponemos, que son:

- a) Conseguir una buena cobertura cutánea.
- b) Aportar volumen.
- c) Conseguir una simetría con la mama contralateral.
- d) Reconstruir el complejo areola –pezón.

### Cobertura Cutánea

Los iniciales paradigmas sobre el tratamiento del cáncer de mama enfatizaron las resecciones radicales, pero el éxito de la cirugía conservadora de la mama ha descartado la necesidad de la extirpación de la piel que no esté afectada por el tumor.

La planificación de una amputación - reconstrucción, para conseguir un fin lo más estético posible, deberá seguir los siguientes principios: conservar el máximo de cobertura cutánea, conservar el surco submamario y planificar incisiones estéticas.

### Reconstrucción del volumen mamario

El volumen mamario se puede conseguir por varios métodos:

#### ***Reconstrucción con prótesis:***

Lo más frecuente es que tras la cirugía oncológica de la mama la cobertura cutánea sea insuficiente para reconstruir el volumen mamario con un implante protésico. Para reconstruir la mama en estas circunstancias, será necesario la expansión tisular previa.

Los expansores tisulares son de forma redonda o anatómica, con una válvula de insuflación incorporada o a distancia y se basan en la expansión progresiva del tejido local mediante inyecciones periódicas de suero fisiológico, y a medida que el expansor va aumentando de volumen se consigue tejido suficiente para albergar la prótesis. Tras un periodo de tiempo de 3 a 6 meses se recambia por una prótesis definitiva. Existen en

el mercado gran variedad de implantes mamarios según su forma, su envoltura y contenido. Respecto a la forma pueden ser redondas o anatómicas, la envoltura puede ser lisa o texturada y el contenido de suero o de gel de silicona. Generalmente en reconstrucción mamaria los implantes de gel de silicona texturizados son los más utilizados y la forma dependerá de las características constitucionales de la paciente y de la mama contralateral.

Cuando se proyecte la reconstrucción mamaria de forma diferida, el abordaje para la colocación del expansor será por la cicatriz de la mastectomía o por vía endoscópica para conseguir la expansión.

Los implantes mamarios son básicamente de dos tipos: de solución salina y de gel de silicona. La cubierta exterior, para todos los implantes, es de silicona sólida y puede ser texturizada o lisa. Ambos tipos de implantes pueden tener forma anatómica (como lágrimas) o redonda. Aunque ha habido mucha controversia generada por el uso de la silicona en las últimas dos décadas, ahora está claro que los implantes de silicona y la lactancia no están vinculados a trastornos del cáncer, inmunológicos o neurológicos, o cualquier otra enfermedad. El riesgo potencial de los pacientes permanece en la posibilidad de que la silicona puede filtrarse en los tejidos locales. Aunque esto no crea ningún riesgo conocido para el paciente, para algunos, los implantes de solución salina proporcionan una mayor tranquilidad. Por otro lado, los implantes salinos tienden a ser más firmes, dar plenitud menos natural en la parte superior de la mama, y son mucho más propensos a provocar una ondulación visible<sup>87</sup>.

En algunas circunstancias y sobre todo en la reconstrucción inmediata se emplean prótesis expansoras que llevan dos componentes, uno con un volumen de silicona predeterminado, y otro componente que admite una expansión con suero fisiológico para completar el volumen deseado, pudiéndose evitar el segundo tiempo de la intervención que es el recambio de expansor por la prótesis definitiva.

Las prótesis se sitúan preferentemente en posición submuscular, por debajo del pectoral mayor y sobre el pectoral menor, y en ocasiones utilizando las fascias del recto anterior del abdomen, oblicuo mayor y serrato anterior. En esta posición ofrece menos incidencia de contractura capsular y una tolerancia cutánea mejor.

Existen complicaciones inherentes a toda intervención quirúrgica como infección o hematomas, y unas complicaciones específicas de la reconstrucción con implantes como son la contractura capsular periprotésica (Tabla 18), que tiene un impacto funcional y estético en relación con su intensidad, la extrusión (si no existe una cobertura cutánea adecuada) y la ruptura de la prótesis.

Clasificación modificada de Baker/ Palmer	
1A	Implante no detectable, aspecto suave y natural
1B	Implante palpable, visible en posición supina, en ausencia de distorsión
2	Cápsula perceptible pero no rígida, no disconfor
3	Cápsula firme, que conlleva distorsión, molestias
4	Cápsula rígida, dolorosa, distorsión marcada

Tabla 18. Clasificación de la contractura capsular modificada de Baker/ Palmer

Los resultados obtenidos serán satisfactorios si esta reconstrucción se realiza tras una mastectomía total o radical modificada donde se conserva el músculo pectoral mayor y el pliegue axilar anterior, y existen buenos tejidos de cobertura que sean elásticos, con buena vascularización y con buen tejido adiposo subcutáneo.

La reconstrucción con prótesis obtendrá unos resultados menos satisfactorios cuando la piel para la cobertura es deficiente, haya recibido o reciba tratamiento con radioterapia o si se ha realizado una mastectomía radical.

### **Reconstrucción con material autólogo**

El volumen mamario también se puede reconstruir con tejido propio del paciente. Una gran variedad de zonas donantes se han descrito para la reconstrucción de la mama, incluyendo el abdomen, espalda y glúteos. En todos los casos, un colgajo de tejido se transfiere al tórax para reconstruir el volumen mamario. La piel, la grasa y el músculo se transfieren, ya sea como colgajo pediculado, con su aporte vascular propio, o como un colgajo libre microvascular que requiere la anastomosis de los vasos sanguíneos (Tabla 19)<sup>87</sup>.

Colgajos miocutáneos	Colgajos micropediculados
TRAM	TRAM libre
Dorsal Ancho	DIEP
	SIEA

*Tabla 19. Opciones para la reconstrucción con material autólogo.*

#### Colgajo miocutáneo de dorsal ancho.

La piel y la grasa que recubre el músculo dorsal ancho también se pueden transferir al tórax. El suministro de sangre al colgajo del dorsal ancho se deriva de los vasos toracodorsal que se originan en los vasos axilares. Este colgajo se rota y se desplaza de la parte posterior del tórax hacia la parte anterior. El volumen de grasa y la piel transferida es mucho más limitada que cuando se utiliza un colgajo TRAM, y por lo tanto, el colgajo de dorsal ancho se usa sólo para reconstruir mamas de tamaño mediano o pequeño. Se utiliza más a menudo en combinación con implantes para dar cobertura a la prótesis en pacientes con piel insuficiente o en aquellos que han recibido radiación en el cual la expansión del tejido torácico no es posible<sup>87</sup>.

Es un músculo amplio con forma triangular que se origina a partir de las apófisis espinosas de las últimas 6 vértebras dorsales, de la cresta ilíaca y de las últimas cuatro costillas, se dirige hacia la axila incurvándose en el borde inferior de la escápula e insertándose en la corredera bicipital del húmero.

Su irrigación se basa en el pedículo toracodorsal y su inervación se realiza por el nervio toracodorsal. El pedículo vascular es largo, con un arco de rotación de 120° que le permite alcanzar cualquier punto de la pared torácica anterior.

A pesar de ser un músculo grande que aporta tejido graso y muscular a la reconstrucción, habitualmente se precisa de un implante mamario para restaurar el volumen. Su diseño depende de los requerimientos de piel, músculo y la laxitud de la paciente. Se puede diseñar como una isleta cutánea transversa o bien, como una isleta cutánea oblicua, o en flor de lis teniendo en cuenta que el punto de rotación es el pliegue axilar posterior.

Se comienza la disección del colgajo de dorsal ancho con una incisión en la isleta cutánea hasta la superficie del músculo. Se identifican los bordes anterior y superior del dorsal ancho y la fascia toracolumbar, a continuación se levanta el borde anterior del dorsal ancho, se identifica el paquete vasculo-nervioso toracodorsal y se disecciona el borde superior del músculo mediante disección roma. Los bordes posterior e inferior se separan de la fascia toracolumbar, de las costillas y de la cresta ilíaca. El dorsal ancho se disecciona del serrato mayor y del redondo menor, quedando sólo unido a nivel de la axila mediante su unión tendinosa al húmero. El tendón muscular se puede seccionar o no y se traspasa hacia el bolsillo mamario situado en la pared anterior del tórax a través del túnel subcutáneo que se creará mediante disección roma desde la zona de la mastectomía hasta la zona axilar y desde ésta al borde anterior del músculo dorsal ancho.

A continuación se fija el colgajo comenzando por sus bordes superior e interno uniéndolos a la zona subclavicular y esternal respectivamente. El borde inferior muscular se sutura en la región del pliegue submamario. La mama reconstruida puede precisar toda la isleta cutánea, o bien parte de isleta, desepitelizando el resto y utilizándolo como relleno adicional. El

colgajo extendido o ampliado nos aporta volumen suficiente evitando el uso de un implante mamario y sus inconvenientes.

Como ventajas podemos señalar la seguridad y simplicidad de la técnica, que aporta tejidos abundantes permitiendo dar un perfil satisfactorio a la mama reconstruida con pocas reacciones fibrosas. Su gran inconveniente es la cicatriz dorsal que se produce, la necesidad de colocar un implante para dar volumen y proyección, y el aporte de tejidos de diferente calidad y color a la piel local.

La reconstrucción con colgajo de dorsal ancho con inclusión protésica se indica principalmente en pacientes que han sufrido mastectomía y no se prevea tratamiento adyuvante con radioterapia.

Se contraíndica cuando la paciente presente una toracotomía previa con sección del músculo, cuando el estado general de la paciente no sea el adecuado ya que es una intervención larga y bajo anestesia general, y cuando haya una lesión del nervio toracodorsal, que se manifiesta con atrofia muscular.

#### *Colgajo muscular dorsal ancho extendido o ampliado*

Este colgajo permite aportar volumen suficiente para relleno mamario en mamas de tamaño pequeño y medio, evitando la necesidad de utilizar un implante mamario para dar volumen. En este tipo extendido o ampliado, el colgajo de dorsal ancho consigue volumen mediante la aportación grasa de una amplia isla grasa cutánea y de la recolección de la grasa supramuscular y de los acúmulos grasos por encima de la cresta ilíaca, por delante del músculo dorsal y próximo a la escápula. Lógicamente este tipo de reconstrucción autóloga está indicada en pacientes con determinado grosor del panículo dermograso.

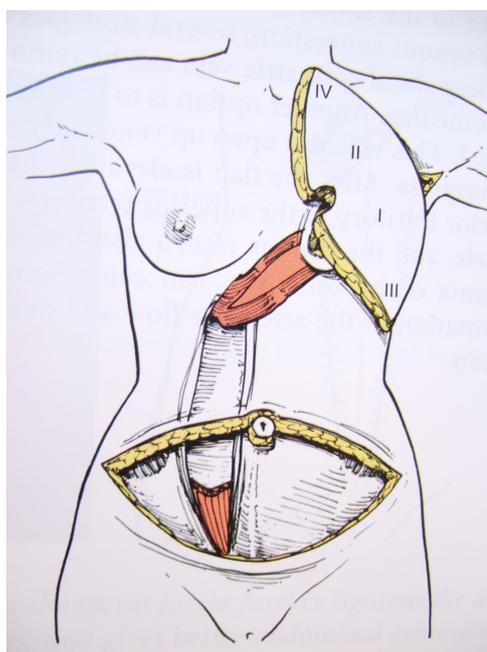
### *Colgajo Míocutáneo Recto Anterior del Abdomen (TRAM)*

El colgajo pediculado miocutáneo más común es el colgajo míocutáneo recto anterior del abdomen (transverse rectus abdominis myocutaneous flap, TRAM). Este colgajo consiste en recolectar el exceso de piel y tejidos blandos en la zona infraumbilical que cubre el músculo recto abdominal, junto con el músculo recto en sí, que es perfundido por los vasos epigástricas superiores. El colgajo miocutáneo se transfiere a través de un túnel creado bajo la piel de la pared abdominal, hasta la zona de la mastectomía en el tórax. La vaina anterior del recto a menudo se sutura mediante cierre primario, pero en algunos casos, especialmente si se utilizan ambos músculos rectos, se utiliza una malla sintética para el cierre. La piel del abdomen se cierra, dejando una cicatriz horizontal en el abdomen bajo y el ombligo se pone en su posición en la piel abdominal desplazada.

Está indicado en la reconstrucción mamaria postmastectomía radical modificada o radical y en la mastectomía subcutánea, cuando la paciente presenta un exceso de tejido cutáneo en abdomen y sobre todo cuando la mama contralateral es voluminosa y ptósica. También estaría indicado en aquellas pacientes que demandan este tipo de reconstrucción, en las que rechazan la colocación de un implante o cuando la colocación previa de un implante ha ocasionado contractura capsular y en pacientes que han recibido tratamiento radioterápico.

La vascularización del tejido dermograso abdominal desplazado se realiza por el pedículo epigástrico superior que va incluido en el músculo abdominal, generalmente el contralateral. Debido a la sección de los nervios intercostales y del nervio abdominogenital mayor se crea un déficit de sensibilidad en la mama reconstruida. El colgajo TRAM en relación a sus pedículos puede ser: unipediculado (homolateral, contralateral) o bipediculado.

El colgajo TRAM unipediculado (Figura 7) se diseña en forma de una elipse en el abdomen inferior; el límite superior se sitúa a 1 - 2 cm por encima del ombligo y el inferior a nivel suprapúbico. Al diseñar el colgajo tenemos que tener en cuenta: cantidad de tejido necesario, el tipo de mastectomía practicada, el estado del músculo pectoral mayor, la existencia o no de pliegue axilar anterior, la existencia de depresión infraclavicular, posibles lesiones por irradiación y además, la forma y tamaño de la mama contralateral, la ptosis y los deseos expresos de la paciente.



*Figura 7. Reconstrucción con colgajo TRAM unipediculado.*

Primeramente se crea un túnel subcutáneo entre el bolsillo mamario y el límite superior del colgajo. Se inicia la disección del colgajo en el lado opuesto al músculo recto que se va a trasponer y se va elevando hacia la línea media, seccionando y ligando los vasos perforantes del recto abdominal correspondientes. Una vez alcanzada la línea alba, se desinserta el ombligo y se eleva la parte del colgajo restante hasta el borde lateral del músculo recto que se incluye en el colgajo. Se realiza una incisión sobre la vaina anterior del recto desde el apéndice xifoides en dirección caudal hasta la línea arcuata y se moviliza el músculo recto. Se despega el músculo de la fascia posterior mediante disección roma, localizándose el pedículo vascular de la epigástrica inferior que se liga y se secciona. A continuación

se secciona el recto en su porción inferior. Cuando el músculo recto abdominal está completamente despegado de la vaina posterior se puede identificar el pedículo epigástrico superior y se traspone el colgajo hacia el bolsillo mamario a través del túnel subcutáneo, rotándolo cuidadosamente y comprobando que ni el músculo ni el pedículo están torsionados o comprimidos en el túnel. Por lo general, el colgajo se rota en la dirección de las agujas del reloj.

Una vez que el colgajo TRAM se ha traspuesto al tórax se sutura provisionalmente para evitar la tensión sobre el pedículo vascular y se inicia el cierre del defecto abdominal realizando la sutura de la vaina de los rectos y colocando una malla de polipropileno para reforzar la pared abdominal. A continuación se realiza la umbilicoplastia y se cierra la herida abdominal.

La parte inferior del colgajo proporciona relleno a la mama reconstruida, dará gran parte de la ptosis de la neomama y contribuirá a la formación del surco submamario, mientras que la parte superior del colgajo se introduce bajo la piel de la pared torácica con el fin de aportar volumen en la zona infraclavicular y axilar, previa desepitelización y extirpación de tejido sobrante.

El colgajo TRAM bipediculado utiliza ambos músculos rectos abdominales, y contiene un aporte vascular doble por ambos pedículos epigástricos superiores. Se emplea, sobretodo, en reconstrucción mamaria en las pacientes de riesgo (fumadoras). Este colgajo se diseña igual que el colgajo TRAM unipediculado. En la disección del colgajo, cada lado se disecciona por separado, se liberan los músculos rectos de su vaina fascial y se procede a la sección de los rectos y pedículos epigástricos inferiores. Tras crear el túnel subcutáneo y formación del bolsillo mamario se traspone el colgajo. Una vez que los músculos y sus pedículos están en la posición adecuada se procede a su modelado y sutura. Previo cierre de la herida abdominal se procede a realizar la plicatura de los rectos y reforzar la pared abdominal con una malla sintética.

La principal ventaja de esta técnica es que la mama se reconstruye con tejidos autólogos, sin necesidad de colocar un implante, y presenta un aspecto natural que evoluciona con el tiempo casi como la otra mama (variación ponderal, ptosis), además del beneficio estético sobreañadido de una abdominoplastia.

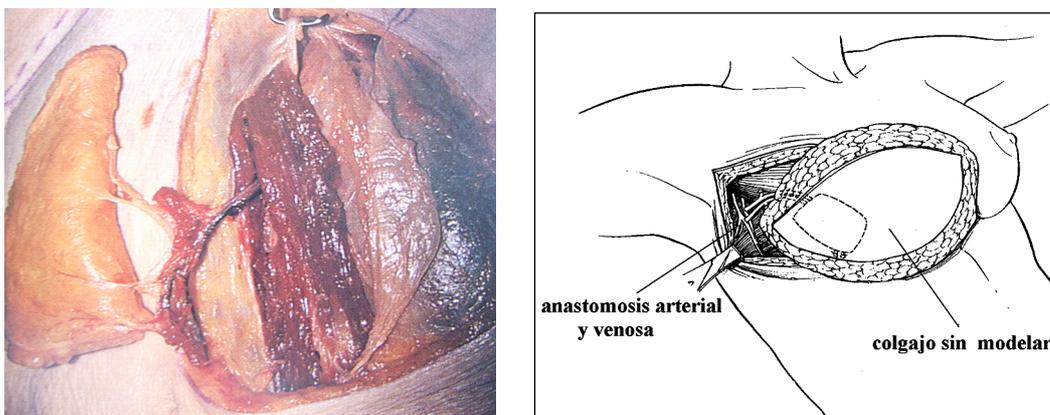
Entre sus inconvenientes podemos señalar las secuelas abdominales, con riesgo de asimetrías o eventraciones a pesar de la utilización sistemática de mallas sintéticas.

Las contraindicaciones de esta técnica son: la existencia de incisiones abdominales previas subcostales, paramedianas, superiores transversas y laparotomías infraumbilicales ya que esto puede implicar la sección del músculo recto del abdomen, y por tanto, puede comprometer la viabilidad del colgajo TRAM, y en estos casos se indica un colgajo TRAM libre o DIEP. Las incisiones tipo Pfannestiel no contraindican el uso de esta técnica por no haber afectación de la irrigación. También estaría contraindicado en fumadoras de larga evolución, pacientes obesas, diabetes mellitus y enfermedades metabólicas con afectación de la microcirculación.

### *Colgajos micropediculados*

El tejido autólogo para la reconstrucción de la mama también se puede transferir de sitios distantes y anastomosar los vasos principales a las arterias y venas de los pedículos existentes en el tórax, un procedimiento denominado reconstrucción con colgajo libre. La mayoría de los vasos receptores torácicos para la reconstrucción mamaria son el toracodorsal y los mamarios internos. A los vasos toracodorsales de la axila se accede a través de cualquiera incisión axilar o de la incisión de la mastectomía. Los vasos mamarios internos requieren la eliminación de los cartílagos de la tercera o cuarta costilla para proporcionar un acceso más adecuado.

El colgajo libre más común para la reconstrucción de la mama es el abdomen. El colgajo de origen abdominal es un colgajo miocutáneo basado en los vasos epigástricos inferiores que irrigan el músculo recto abdominal (TRAM libre). Otra variante es el colgajo DIEP (deep inferior epigastric perforator) el cual incluye la piel abdominal y el tejido graso subcutáneo vascularizados a través de vasos perforantes que los conectan con la arteria y vena epigástrica inferior, respetando en su totalidad el músculo recto anterior (Figura 8).



*Figura 8. Colgajo DIEP: extracción e implante en lecho de mastectomía.*

Los TRAM libres en sus dos variantes, se realizan mediante técnicas microquirúrgicas y se basan en la posibilidad de trasladar a distancia el conjunto de piel, tejido subcutáneo y parte del músculo con su pedículo vascular correspondiente. No es una técnica de primera elección debido a que precisa un equipo quirúrgico con experiencia en microcirugía y en reconstrucción mamaria.

Son técnicas de elección cuando han fallado otras técnicas reconstructivas, si existe un déficit en la vascularización de la zona receptora, o si existen severas secuelas tras tratamiento con radioterapia.

El objetivo de estos colgajos es mejorar la vascularización del tejido transferido y crear un menor defecto de la pared abdominal disminuyendo las secuelas a este nivel. Sin embargo el TRAM libre provoca un déficit funcional por atrofia del músculo debido a la denervación fragmentaria

que se produce al extraer la pastilla muscular que a la larga también conlleva un déficit de la pared abdominal. Con el DIEP al preservar el músculo y su inervación se conserva íntegra la estructura de la pared abdominal superando las limitaciones del TRAM pediculado y libre y en un futuro prevalecerá sobre ellos. La técnica quirúrgica de extracción es similar salvo que no es necesario la realización de un túnel subcutáneo tóraco-abdominal.

Otros colgajos libres son los de la zona infraumbilical (superficial inferior epigastric artery, SIEA) y de los glúteos (superior gluteal artery perforator, SGAP). El colgajo denominado SIEA depende de los vasos epigastricos superficiales inferiores, que aporta piel y tejido subcutáneo sin arterias perforantes y por tanto sin alteración de la dinámica ni estética del abdomen, proporcionando un resultado excelente.

Una vez que el colgajo se ha traspuesto al tórax, se realiza la sutura microquirúrgica de la arteria y vena epigástrica inferior a los vasos receptores, bien al pedículo toracodorsal en reconstrucciones inmediatas con vaciamiento axilar, o a los vasos mamarios internos en el resto de los casos.

Los colgajos micropediculados que no precisan pastilla muscular son la indicación de elección para la reconstrucción mamaria por sus resultados estéticos y funcionales.

Su mayor inconveniente es la necesidad de un equipo microquirúrgico capacitado y entrenado, las horas de quirófano que consume y la posibilidad de necrosis total del colgajo por trombosis de la anastomosis.

### Reconstrucción mixta

Se pretende reconstruir el volumen mamario mediante la utilización de un implante y la cobertura cutánea mediante el aporte de tejido propio de la paciente.

## **Mastectomía ahorradora de piel (MAP)**

### **INTRODUCCIÓN**

Los tratamientos quirúrgicos tienen todavía gran importancia en el tratamiento primario del cáncer de mama. Durante los últimos treinta años la cirugía del cáncer de mama ha sido menos agresiva y desfigurante. Las estrategias quirúrgicas han cambiado significativamente y el objetivo de la moderna cirugía en el cáncer de mama es mantener su eficacia oncológica pero reduciendo el número de procedimientos radicales, con la finalidad de disminuir el trauma físico y psicológico de las pacientes. La mastectomía radical modificada, la cirugía conservadora<sup>66,67</sup> y la linfadenectomía selectiva según la biopsia de ganglio centinela son ejemplos de esta progresiva evolución.

Desde la introducción de la cirugía conservadora de la mama y la quimioterapia neoadyuvante, la incidencia de las mastectomías ha ido declinando, pero todavía es inevitable en aquellas pacientes donde el tamaño del tumor es desproporcionado al de la mama o es multicéntrico, en aquellas donde existe un alto riesgo familiar o personal, donde exista contraindicación de radioterapia postoperatoria o bien la preferencia de la paciente es una mastectomía de entrada.

Como en otros tipos de tratamientos quirúrgicos la mejora en los resultados estéticos ha sido significativa y ha sido debida, en parte, a la demanda de las propias pacientes. La mastectomía ahorradora de piel (MAP) representa la última fase en el desarrollo progresivo de formas de mastectomía por carcinoma de mama menos mutilantes<sup>88</sup>. En este tipo de mastectomía se intenta conservar al máximo la piel envolvente y el surco submamario, lo que facilita la reconstrucción de la mama con una forma más natural y con escasos cambios en el color dérmico y en la

simetría, consiguiendo así un resultado cosmético más favorable (Figura 9). La reconstrucción mamaria ha pasado de ser un proceso de formación de una mama a un proceso de rellenar una mama<sup>89</sup>. Es una técnica que se suele realizar en unidades de mama multidisciplinarias y que se va a llevar a cabo bien de una manera conjunta entre un cirujano general y un cirujano plástico o bien por un cirujano de mama con formación oncoplástica<sup>90,91</sup>.



*Figura 9. Glandula mamaria con complejo areola pezón y cobertura cutánea tras MAP (los puntos de seda marcan el surco submamario).*

Debido a la realización de este tipo de mastectomía, en los últimos años se han incrementado las reconstrucciones mamarias inmediatas con el objetivo de dar una mejor calidad de vida a las pacientes sometidas a una mastectomía, ya que parece disminuir la morbilidad psicológica<sup>92</sup> y obtiene unos buenos resultados estéticos. Además se ha probado que la reconstrucción inmediata (RI), comparada con la diferida, mejora la relación coste/efectividad (eficiencia) ya que requiere una sola operación, una sola admisión hospitalaria y disminuye las bajas laborales por enfermedad<sup>93,94</sup>. No obstante, hay que tener en cuenta que existen pocos datos del impacto de la RI sobre la supervivencia, sobre el diagnóstico precoz de las recidivas y su influencia sobre los tratamientos adyuvantes, así como el número de complicaciones, el resultado estético y el grado de satisfacción de las pacientes.

## **CONSIDERACIONES QUIRÚRGICAS**

Desde la introducción de la MAP por Toth y Lappert<sup>95</sup> ha habido pocas variaciones en su técnica<sup>96,97</sup> pero debemos tener en cuenta que la MAP requiere

experiencia técnica, pues las complicaciones como son las epidermólisis o pérdidas completas del grosor de piel pueden comprometer el resultado final y retrasar el inicio de los tratamientos adyuvantes<sup>98</sup>. Como se ha comentado previamente la MAP incluye la resección del complejo areola-pezones, cualquier cicatriz de biopsia previa y la extirpación completa de la glándula mamaria, permitiendo a continuación rellenar el hueco glandular con tejidos autólogos, prótesis o ambos. La diferencia fundamental con la mastectomía estándar (ME) es que en la MAP se limita al máximo la extirpación de piel con lo que se facilita una reconstrucción inmediata satisfactoria y se consigue una mayor simetría con la mama contralateral lo que evita cirugías adicionales. La biopsia de ganglio centinela se podría hacer previamente<sup>99</sup> o simultáneamente a la MAP con la linfadenectomía si fuera necesaria.

### **TIPOS DE INCISIONES**

El tipo de incisión elegido será la que facilite la extirpación completa del tumor mamario y de las cicatrices de las biopsias quirúrgicas previas. Las incisiones variarán según el tamaño y la configuración de la mama afecta y de la contralateral, del tamaño y localización del tumor, de la localización de la biopsia previa y de la preferencia del cirujano, y se deben planear con vistas a una reconstrucción mamaria inmediata.

Las incisiones más utilizadas son la periareolar (circular), periareolar con prolongación lateral (en raqueta de tenis), periareolar con prolongaciones lateral y medial, periareolar elíptica y las del tipo mamoplastia de reducción o mastopexia<sup>97</sup>. En la incisión periareolar se realiza una incisión circular a un milímetro del borde areolar y cuando la areola es pequeña es necesario una incisión en raqueta, con una prolongación lateral, para facilitar la glandulectomía. La periareolar elíptica es una versión en miniatura de la incisión de la mastectomía clásica no ahorradora de piel. La incisión de mamoplastia de reducción variará según el patrón de Weis que se vaya a realizar donde además de la incisión periareolar hay una prolongación vertical hacia el surco submamario con una extensión lateral y medial a lo largo del surco<sup>100</sup>. Otros autores<sup>101</sup> prefieren un patrón vertical de mamoplastia (Lejour), para evitar necrosis dérmicas en la unión de la T del patrón de Weis.

Carlson et al.<sup>96</sup> clasificó la MAP en cuatro tipos según el tipo de incisión y la cantidad de piel extirpada. Modificando esta clasificación podemos decir que en el tipo I solamente se extirpa el complejo areola pezón (Ia) y se utiliza en la mastectomías profilácticas y en los cánceres diagnosticados mediante biopsia con aguja. Se puede prolongar lateralmente para facilitar el acceso a la axila (Ib). Una modificación del tipo I y con vistas a un cierre horizontal transverso, sería la pequeña incisión elíptica periareolar transversa donde además del complejo areola pezón se extirparían pequeños triángulos dérmicos laterales (Ic). La MAP tipo II se utiliza cuando el tumor o la cicatriz de la biopsia está muy próxima a la areola con lo que se extirpa el complejo areola-pezón y la piel supratumoral o de la biopsia previa. En el tipo III se extirpa el complejo areola-pezón y por una incisión independiente, debido a la distancia de la areola, la piel supratumoral o de la biopsia previa. El tipo IV de MAP se utiliza en mamas ptósicas cuando se planea una reducción bilateral simultánea o diferida (Tabla 20).

Tipo	Descripción
I	Incisión periareolar solamente (Ia) o con una prolongación lateral para un posible acceso a la axilar (Ib) o pequeña incisión elíptica periareolar (Ic)
II	Incisión periareolar para resección del CAP junto a la cicatriz de la biopsia previa.
III	Resección del CAP y de la cicatriz de la biopsia previa por medio de incisiones distintas y separadas.
IV	Resección del CAP por medio de una incisión en T invertida (patrón de Wise de reducción mamaria). Técnica indicada en caso de mamas ptósicas y/o macromastia

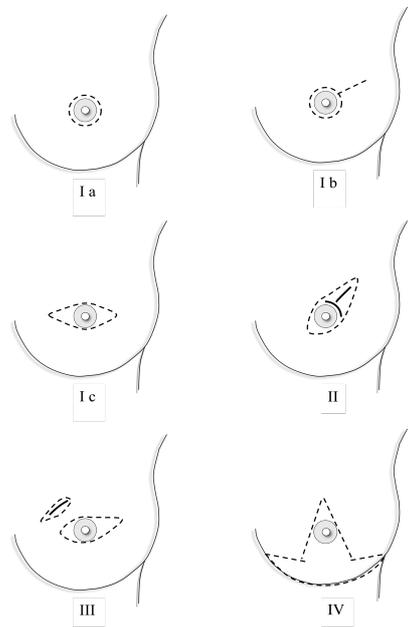


Tabla 20. Tipos de incisiones en la MAP (modificada de Carlson).

A través de estas incisiones se pueden realizar, cuando fuera necesario, una biopsia de ganglio centinela (BGC)<sup>102</sup> o una linfadenectomía axilar (LA), pero

muchos autores prefieren una incisión axilar transversa independiente que facilita la LA y no lesiona la piel conservada durante la mastectomía<sup>96,99,103</sup>. Esta incisión es muy poco visible y es muy útil en la disección del pedículo vascular del músculo dorsal ancho cuando se va a utilizar para la reconstrucción mamaria.

## **TIPOS DE RECONSTRUCCIÓN POSTERIOR**

El objetivo final de la MAP es realizar una RI, que se puede conseguir mediante tejido autólogo transferido, implantes o ambos<sup>104</sup>. Los dos principales tipos de tejidos autólogos disponibles proceden del abdomen inferior (TRAM, DIEP, SIEA) y del músculo dorsal ancho. Cuando se utilizan implantes, estos pueden ser prótesis definitivas, prótesis expansoras tipo Becker o expansores subpectorales. El utilizar una técnica u otra dependerá de cada institución o preferencia del cirujano ya que no existe contraindicación absoluta para ninguna de ellas aunque es recomendable informar a la paciente de unos resultados estéticamente peores si se prevee administrar radioterapia postoperatoria. En grandes series de MAP<sup>97</sup> cada una de estas modalidades rectoras, tejidos autólogos o implantes, se distribuyen aproximadamente al 50%.

## **INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES.**

La MAP está indicada en las pacientes con CDIS extenso donde no se pueda realizar cirugía conservadora y siempre que se obtengan márgenes adecuados respetando la piel del cuadrante donde asiente el tumor<sup>105-107</sup>.

En los casos de carcinomas infiltrantes iniciales y muticéntricos, donde no se pueda realizar una cirugía conservadora, también se podría realizar una MAP .

Además de estas dos situaciones clínicas se han publicando trabajos puntuales<sup>108,109</sup> en otras situaciones con buenos resultados. Es el caso de la enfermedad localmente avanzada después de quimioterapia neadyuvante pero necesitan ser apoyados por una mayor casuística para ampliar las indicaciones.

Así mismo la MAP se puede realizar en pacientes con recidiva local después de cirugía conservadora, con un buen control local de la enfermedad y buenos resultados estéticos<sup>110</sup>. En estos casos habría que descartar metástasis a distancia,

se podría repetir una biopsia de ganglio centinela y valorar la situación de la piel previamente irradiada<sup>111</sup>.

También en las pacientes con mamas grandes y/o péndulas se puede realizar una MAP del tipo mastectomía reductora de piel según el patrón de Wise para conseguir una reconstrucción final de mamas menos ptósicas y de menor tamaño, y normalmente se acompaña de un mamoplastia de reducción contralateral inmediata o diferida para conseguir una simetría<sup>100,101</sup>.

A la inversa, en las pacientes con aumento mamario y que presentan un carcinoma en estadios iniciales hay autores<sup>112</sup> que realizan una MAP seguida de reconstrucción.

Lógicamente la MAP está claramente contraindicada en las pacientes donde exista una afectación de la piel por el tumor subyacente. Así mismo estaría parcialmente contraindicada en las situaciones donde el riesgo de necrosis dérmica e infección esté incrementado como son la radioterapia previa, la obesidad, la diabetes y en las grandes fumadoras<sup>113</sup>.



## **JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **JUSTIFICACION, HIPOTESIS Y OBJETIVOS.**

### ***Justificación***

A diferencia de los procedimientos Halstedianos que eliminan gran parte de la piel que envuelve la mama, la MAP representa la última fase del desarrollo de formas cada vez menos mutilantes de las mastectomías para el tratamiento del carcinoma de mama. Pretende conseguir la radicalidad de la mastectomía estándar y las ventajas de una mastectomía subcutánea con vista a conservar estructuras que faciliten una reconstrucción inmediata. Se está incrementando su utilización en las pacientes con cáncer de mama pues la conservación del surco submamario y la mayor parte de la piel nativa mejora los resultados de una reconstrucción inmediata.

Actualmente y siguiendo las directrices europeas, después de una mastectomía total, la reconstrucción mamaria forma parte del tratamiento integral del cáncer de mama, de tal modo que ya no se concibe una unidad de mama sin la posibilidad de ofrecer a las pacientes una reconstrucción inmediata. El antiguo protocolo terapéutico del cáncer de mama, donde la reconstrucción rara vez era permitida porque se decía que podía enmascarar la recidiva tumoral o dificultaba los tratamientos adyuvantes, ha sido abandonado con el paso de los años. El concepto de que la mujer podía vivir con la deformidad propia de la mastectomía en lugar de disfrutar de los resultados de una reconstrucción mamaria y una mejor calidad de vida no se admite en el tratamiento quirúrgico contemporáneo. Tampoco existe una contraindicación absoluta de reconstrucción mamaria en las pacientes con radioterapia postmastectomía. Además la MAP con reconstrucción inmediata tiene las ventajas de un menor número de operaciones y si es con implantes permite una reconstrucción más simple con poca morbilidad y buen relación coste/eficacia.

Debido a estas ventajas, a partir del año 2001 la MAP+ RI se ha incrementado su utilización en pacientes con cáncer de mama. Los estudios que abordan la seguridad oncológica de la MAP son estudios de cohortes que han mostrado diferentes tasas de recidiva local que se puede explicar por la heterogeneidad de los grupos de pacientes (carcinomas in situ e infiltrantes, estadios tempranos y avanzados, etc), algunos de ellos con poco tiempo de seguimiento y sin valorar los tratamientos adyuvantes. La equivalencia oncológica

de la MAP a la ME nunca se ha validado en ensayos controlados prospectivos y existen muy pocos estudios comparativos entre esos dos grupos de pacientes.

Debido a lo previamente comentado, el presente estudio está planteado con la finalidad de analizar los resultados oncológicos de las MAP+ RI realizadas en una única institución sanitaria, a partir del año 2001, con un largo plazo de seguimiento y con un grupo de pacientes homogéneo en cuanto a indicaciones y técnica quirúrgica. Así mismo y debido a la escasez de estudios comparativos entre la MAP con RI y la ME realizamos un estudio comparativo de nuestros casos de MAP +RI y de ME.

## **Hipótesis**

Las hipótesis de nuestro trabajo son las siguientes:

La mastectomía ahorradora de piel con reconstrucción inmediata en nuestra UPM es oncológicamente segura en cuanto a las recidivas loco-regionales y supervivencia con un seguimiento a largo plazo y con resultados comparables a los publicados por otros centros.

La mastectomía ahorradora de piel con reconstrucción inmediata puede obtener iguales resultados que la mastectomía estándar en cuanto a control loco-regional de la enfermedad y supervivencia con un seguimiento a largo plazo.

La práctica de una mastectomía ahorradora de piel con reconstrucción inmediata permite realizar un correcto estadiaje del cáncer de mama igual que la mastectomía convencional.

La mastectomía ahorradora de piel con reconstrucción inmediata no supone ni retraso ni modificación en el inicio o continuación de la terapia adyuvante.

## **Objetivos**

Nuestra intención ha sido analizar la experiencia de la UPM del CAUSA con la mastectomía ahorradora de piel (MAP) y reconstrucción inmediata (RI) en las pacientes candidatas a mastectomía por cáncer de mama. En este trabajo nos hemos planteado los siguientes objetivos:

Valorar la incidencia de recidivas locales, regionales y sistémicas después de la MAP+RI y compararla con la experiencia actualmente publicada.

Analizar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global y compararla con la experiencia actualmente publicada.

Comparar estos resultados de la MAP+RI con las pacientes sometidas a mastectomía estándar (ME) sin reconstrucción inmediata.

Analizar la repercusión de la BGC en este tipo de mastectomía

Analizar la incidencia de complicaciones inmediatas y tardías de la MAP + RI.

Relacionar la MAP+RI con el inicio de los tratamientos adyuvantes sistémicos.





## **PACIENTES Y MÉTODOS**





## **PACIENTES Y MÉTODOS**

### ***Población de estudio***

#### ***PERIODO TEMPORAL Y TIPO DE CIRUGÍA***

Durante el periodo comprendido desde Enero 2001 hasta Diciembre de 2012 se registraron de forma prospectiva en la base de datos de la Unidad de Patología Mamaria del Dptº de Cirugía del Complejo Asistencia Universitario de Salamanca los datos demográficos, clínicos, anatomopatológicos, oncológicos y reconstructivos de todas las pacientes consecutivas diagnosticadas y tratadas quirúrgicamente de cáncer de mama. Entre ellas están todas las pacientes a las que les fue preciso realizar una mastectomía ahorradora de piel con reconstrucción inmediata o una mastectomía estándar sin reconstrucción.

El proceso de MAP + RI se inició en la UPM en el año 2001 y se ha ido implantando e incrementándose progresivamente. Esta práctica se limitaba inicialmente a pacientes muy seleccionadas pero, en los últimos años, se ha ampliado para incluir a la mayoría de las pacientes con carcinoma ductal in situ y con tumores invasivos que requieran o elijan una mastectomía y deseen una reconstrucción inmediata.

En las pacientes con MAP + RI todos los datos demográficos, clínicos, oncológicos y reconstructivos fueron obtenidos de nuestra base de datos clínica, prospectiva y actualizada.

#### ***CRITERIOS DE INCLUSIÓN***

Las mastectomías se realizaron por discrepancia entre el volumen del tumor y la mama, por enfermedad multicéntrica, por carcinoma infiltrante o in situ extenso, por fallo en el tratamiento conservador y por deseo de la paciente, pero siempre con la confirmación del Comité de Tumores de la UPM del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Fueron excluidas del estudio las pacientes a las que se les realizó mastectomía, con y sin reconstrucción, que presentaban cáncer de mama bilateral, recidiva después de cirugía conservadora previa o carcinoma inflamatorio.

## **PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO**

El seguimiento clínico consistió en un examen físico que incluía la mama, la pared torácica y cadenas ganglionares a intervalos de 6 meses durante 5 años, junto con la mamografía anual de la mama contralateral y estudio ecográfico de ambas mamas. Otros estudios de imagen, como la resonancia magnética, se realizaron en las pacientes con reconstrucción inmediata cuando hubo síntomas o hallazgos en el examen físico. Se revisaron las historias clínicas para completar datos sobre su seguimiento y evaluar las complicaciones tardías así como la supervivencia global y libre de enfermedad.

## **Grupos de estudio**

### **GRUPO MAP+RI**

Se analizaron todas las pacientes con MAP+RI durante ese periodo y entre ellas podemos distinguir un grupo de MAP más RI con colgajo miocutáneo de dorsal ancho extendido (CMDAE) y otro grupo en el que se realizó la reconstrucción mediante prótesis, bien expansora o anatómica. Los criterios para la reconstrucción inmediata postmastectomías son:

**Indicaciones de reconstrucción inmediata postmastectomía:**

- Deseo explícito de la paciente de una cirugía reconstructiva inmediata tras mastectomía, habiendo sido informada detalladamente, con anterioridad, por su cirujano de las

posibilidades reconstructivas y complicaciones mediante folletos informativos, fotos de pacientes operadas previamente, etc.

- La reconstrucción no interferirá en los tratamientos adyuvantes posteriores.
- Existencia de unas condiciones locales y generales en la paciente que permitan realizar este tipo de cirugía.

### Contraindicaciones de reconstrucción inmediata postmastectomía.

- Tumores de mama no controlables localmente con la extirpación quirúrgica. La existencia de enfermedad a distancia no es una contraindicación formal de cirugía reconstructiva inmediata.
- Estadio tumoral avanzado con una previsión de escasa supervivencia de la paciente. (Por ejemplo, mujeres con cáncer de mama con metástasis generalizadas que experimentarían un empeoramiento del pronóstico de la enfermedad con la intervención quirúrgica).
- El no deseo de la paciente. La reconstrucción inmediata tras la mastectomía no es un procedimiento obligatorio.
- Pacientes muy fumadoras.
- Pacientes con patología previa que puede comprometer el resultado de la cirugía (diabetes mellitus, vasculopatías,...) o suponer un elevado riesgo anestésico.
- Pacientes de edad avanzada con una mayor tasa de complicaciones. Aunque no hay límite de edad en la reconstrucción, por encima de 70 años de edad es rara la reconstrucción.

## **GRUPO ME**

El grupo de ME fueron aquellas pacientes a las que se realizó una mastectomía estándar sin reconstrucción inmediata y tiene la finalidad de contrastar sus resultados con los del grupo MAP+RI, fundamentalmente en cuanto a las recidivas locales, regionales, loco-regionales, sistémicas, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Debido a la gran diferencia de edad y tipo histológico (infiltrantes /"in situ") entre las pacientes con MAP+RI y con ME encontradas en la base de datos y que el 98.5 % de la mujeres con MAP+ RI tenían una edad  $\leq 60$  años, se seleccionaron retrospectivamente entre las pacientes con mastectomía estándar aquellas pacientes que tuvieran las mismas características que las pacientes del grupo MAP+RI en cuanto a edad ( $\leq 65$  años), diagnóstico histológico (infiltrantes) y tiempo de seguimiento (mismo año de la cirugía).

Posteriormente se analizarán estadísticamente estos dos grupos y si no fueran comparables se realizaría un estudio estadístico denominado *Propensity Score* o "índice de propensión" con la finalidad de encontrar dos grupos de pacientes (MAP+RI y ME) comparables según determinadas variables y de esta manera poder analizar la incidencia de recidivas locales, regionales, sistémicas y las curvas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

### **Tipo de estudio**

El estudio llevado a cabo en el grupo MAP+RI tiene un diseño epidemiológico longitudinal, descriptivo y comparativo con una recogida prospectiva de datos <sup>114</sup>. Este grupo de pacientes se analizará mediante una estadística descriptiva de sus múltiples variables. Así mismo se realizarán estudios de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Los resultados se discutirán en relación con los observados en la bibliografía más actualizada. Igualmente se estudiarán las diferentes variables en el grupo ME mediante estadística descriptiva y estudios de supervivencia libre de enfermedad y global, tras la selección retrospectiva de las pacientes según la edad, tipo histológico y mismo año de cirugía. Posteriormente se realizará un estudio comparativo, no randomizado, de cohortes retrospectivo entre el grupo MAP+RI y el grupo ME, antes y después de implementar la técnica estadística *Propensity score*.

## Base de datos

La base de datos esta compuesta por:

### Datos del paciente:

- Nombre y apellidos
- Número de historia clínica
- Fecha de nacimiento
- Edad en la intervención quirúrgica

### Datos de la intervención quirúrgica:

- Cirugía mamaria:
  - Fecha intervención
  - Tipo de Mastectomía:
    - Mastectomía estándar
    - Mastectomía ahorradora de piel.
- Cirugía axilar:
  - Tipo de cirugía
    - Biopsia de ganglio centinela
    - Biopsia de ganglio centinela y linfadenectomía axilar
    - Linfadenectomía axilar
- Si se realizó biopsia de ganglio centinela:
  - Fecha intervención
  - Nº de ganglios centinelas localizados y extirpados
- Cirugía reconstructiva:
  - Fecha intervención
  - Tipo de reconstrucción:
    - Colgajo miocutáneo de dorsal ancho extendido (CMDAE)
    - Prótesis: expansora o anatómica.

### Datos de la anatomía patológica:

- Tipo Histológico tumoral:
  - In situ: Ductal/ Lobulillar
  - Infiltrante: Ductal/ Lobulillar/ Otros
- Tamaño tumoral (mm).
- Grado histológico: I/ II/ III.
- Multifocalidad
- Receptores hormonales de estrógeno
- Receptores hormonales de progesterona
- Her-2
- Mib1-K67
- Márgenes de resección: libres/ próximos  $\leq 2\text{mm}$ / afectados
- Ganglios centinelas:
  - Nº de ganglios extirpados
  - Nº de ganglios metastáticos y tipo de metástasis.
- Linfadenectomía axilar:
  - Nº de ganglios extirpados
  - Nº de ganglios metastáticos.
- Número total de ganglios (centinelas y no centinelas) localizados y extirpados
- Número total de ganglios (centinelas y no centinelas) metastáticos.

### Datos del postoperatorio inmediato:

- Complicaciones precoces:
  - Tipo: necrosis (parcial/ total), hematoma, hemorragia, infección, seroma,
  - Fecha
  - Tratamiento: médico o quirúrgico (fecha de intervención si fue necesaria).
- Días de hospitalización

### Datos de los tratamientos complementarios:

- Quimioterapia:
  - Tipo: adyuvante/ neoadyuvante
  - Fecha de inicio
  - Tiempo cirugía – quimioterapia (días).
- Radioterapia:
  - Fecha de inicio

### Datos del seguimiento:

- Fecha de última consulta ambulatoria
- Recidiva:
  - Fecha de recidiva:
  - Tipo de recidiva:
    - Local (piel/ pared torácica)
    - Regional
    - Sistémica: ósea/ visceral/ ósea + visceral
  - Tipo tratamiento (médico/ quirúrgico)
  - Tiempo en meses desde cirugía
- Periodo de seguimiento en meses
- Complicaciones tardías:
  - Tipo: contracturas capsulares (grados)
  - Fecha
  - Necesidad de reintervención
- Fecha exitus

### ***Variables a estudio***

Las variables que se estudiaron proporcionadas por la base de datos para el estudio estadístico, tanto descriptivo como comparativo, entre ambos grupos fueron:

## Edad

Edad en años cumplidos en el momento de la intervención quirúrgica.

## Tipo de cirugía mamaria

- Mastectomía estándar sin reconstrucción inmediata (ME).
- Mastectomía ahorradora de piel con reconstrucción inmediata con colgajo miocutáneo de dorsal ancho ampliado (MAP + RI).
- Mastectomía ahorradora de piel con reconstrucción inmediata con prótesis (MAP + RI).

## Tipo de cirugía axilar

- Biopsia Ganglio Centinela (BGC)
- Biopsia Ganglio Centinela + Linfadenectomía axilar (BGC+LA)
- Linfadenectomía axilar I-II niveles (LA)

## Tamaño tumoral

Se especifica el tamaño tumoral en milímetros obtenido en el examen final anatomopatológico. En caso de presentar varios focos tumorales, se consideró el de mayor tamaño.

En los casos de QTN el tamaño tumoral será el tamaño clínico medido con RMN.

## Ganglios axilares

Cuando se realizó biopsia de ganglio centinela se estudiaron el número de ganglios centinelas identificados y extirpados y el número de ganglios centinelas positivos para metástasis. En estos últimos se distinguió entre células tumorales aisladas, micrometástasis y macrometástasis.

Cuando se realizó linfadenectomía, bien tras la biopsia de ganglio centinela o de forma aislada se estudiaron el número de ganglios no centinelas extirpados y el número de ganglios no centinelas positivos para metástasis.

Tras cualquiera de ambos tipos de cirugía axilar se cuantificaron el número total de ganglios (centinelas y no centinelas) extirpados y metastásicos y así determinar el grado de afectación axilar (N).

En los casos de QTN fueron clasificados con la peor N, bien antes de la cirugía (cN0 o cN1-2) confirmados mediante PAAF o BAG o después de la cirugía (ypN0 o ypN1-2) .

### Estadios pronósticos

Según la clasificación TNM se agruparon las pacientes según los estadios clínicos 0, I, II y III. Posteriormente se subclasificaron en estadios tempranos (estadios 0, I y IIa) y estadios avanzados (estadios IIb y III)

### Tipo histológico

Los tipos histológicos fueron: carcinoma ductal in situ (CDiS), carcinoma ductal infiltrante (CDI), carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) y otros carcinomas infiltrantes

### Grado histológico

Sus modalidades fueron: grado I, grado II y grado III.

### Receptores hormonales

Se estudió la presencia o no de receptores hormonales positivos en el estudio inmunohistoquímico definitivo, pudiendo ser positivo para

estrógenos o progesterona cuando estuvieran presentes en un porcentaje mayor o igual al 10%.

### Her2-neu

También se estudió la positividad o no del receptor Her2-Neu en el estudio inmunohistoquímico, clasificándose como positivo en el caso de sobreexpresión/ amplificación.

### Tipo molecular

Según las características tumorales se especificó el subtipo dentro de la clasificación molecular:

- Luminal A: RE y/o RP +, Her2 -, Ki67  $\leq$  14%
- Luminal B- Her-2 -: RE y/o RP +, Her2 -, Ki67 > 14%
- Luminal B- Her-2 +: RE y/o RP +, Her2 +, Ki67 > 14%
- Her-2 enriquecido: RE y/o RP -, Her2 +
- Triple Negativo: RE -, RP -, Her2 -

### Días de hospitalización

Contabilizamos los días transcurridos desde el día del ingreso hasta el día del alta hospitalaria.

### Tiempo de inicio de los tratamientos médicos adyuvantes

Es el intervalo de tiempo entre el tratamiento quirúrgico y el inicio del primer tratamiento adyuvante como son la quimioterapia u hormonoterapia. Se considerará retraso en el tratamiento adyuvante si se inicia después de los 45 días del tratamiento quirúrgico.

## Complicaciones

### **Precoces**

Son las complicaciones que ocurren en el periodo postoperatorio hasta que el comienzo del tratamiento adyuvante fue iniciado. Se pueden clasificar en :

Complicaciones menores que incluyen hematomas, epidemiolosis, infección, seromas y dehiscencia de la herida, pero que no requieren cirugía o drenaje.<sup>115 116</sup>

Complicaciones mayores o graves que incluyen cualquier grado de necrosis de la piel, necrosis del colgajo, pérdida del implante, infección grave, o cualquier otra complicación que sea necesario el tratamiento quirúrgico.<sup>117</sup>

### **Tardías**

Las complicaciones tardías fueron las contracturas capsulares y desplazamientos protésicos en las RI con prótesis a las que se realizó recambio o pérdida de la prótesis (Tabla 21).

Prótesis	Autólogo
Necrosis piel MAP	Necrosis piel del colgajo o zona dadora
Infección	Infección
Seroma	Seroma
Hematoma	Hematoma
Dehiscencia herida quirúrgica	Dehiscencia herida quirúrgica
Contractura capsular	Reducción/ Pérdida volumen/ contractura
Fibrosis	Fibrosis
Desplazamiento de la prótesis	Necrosis grasa
Extrusión de la prótesis	Pérdida parcial del colgajo
Pérdida de la prótesis	Pérdida total del colgajo

Tabla 21. Complicaciones según el tipo de reconstrucción inmediata

## Recidiva local

La recidiva local se define como la recaída tumoral, comprobada histológicamente, en el mismo lado de la zona de la mastectomía, bien en la piel de la mama o en la pared torácica. Este es el resultado más interesante en el seguimiento ya que se correlaciona muy bien con la seguridad de la nueva técnica quirúrgica empleada. Puede ser aislada o simultánea con metástasis a distancia.

## Recidiva regional

La recidiva regional se define como la recaída tumoral ganglionar axilar, supraclavicular, infraclavicular o de mamaria interna homolateral.<sup>115</sup><sup>118</sup>. Las recidivas regionales pueden ser aisladas o simultáneas a una recaída a distancia.

## Recidiva a distancia

La recaída a distancia se define como el desarrollo de la enfermedad metastásica después de la operación, pudiendo ser ósea, visceral u ósea + visceral.

## Supervivencia:

### **Global (SG):**

La supervivencia global se medirá en meses y es el tiempo comprendido entre la cirugía (MAP o ME) y la última fecha de seguimiento (consulta ambulatoria o exitus).

### **Libre de enfermedad (SLE):**

Corresponde en meses al tiempo entre la cirugía y el diagnóstico de enfermedad loco-regional o a distancia (clínico – patológico). Se estudiará

específicamente tanto para todas las recidivas como para cada tipo de recidiva.

## **Análisis estadístico**

Para el análisis descriptivo se calcularon medias y desviaciones típicas o medianas y cuartiles para las variables cuantitativas, y frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas. En el estudio comparativo se utilizó el test de t de Student, y cuando los grupos a comparar eran más de dos, se utilizó el Análisis de la Varianza (ANOVA), si los datos seguían distribución normal. Para los datos que no seguían distribución normal, se utilizaron las correspondientes versiones no paramétricas, de los test anteriormente nombrados. En el caso de dos grupos en estudio, se utilizó la U de Mann-Whitney, y cuando en el estudio intervenían más de dos grupos, el test de Kruskal Wallis. El análisis de variables cualitativas se llevó a cabo con el test Chi-Cuadrado, o el test de Fisher, dependiendo del tamaño de muestra.

Se ha realizado un análisis de supervivencia global y libre de enfermedad de recidivas (totales), recidivas locales, recidivas regionales, recidivas loco-regionales y recidivas sistémicas entre ambos grupos (MAP+RI y ME) y según edad y estadios (temprano y avanzado), y para ello se han calculado las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y para comparar dichas curvas en diferentes grupos se ha utilizado el *long-rank* test y Tarone – Ware, dependiendo si se da la hipótesis o no de riesgos proporcionales.

El nivel de significación estadística empleado fue  $p < 0,05$ .

Se utilizó un Propensity Score o también conocido como "*índice de propensión*", (aunque sería más adecuado definirlo como la probabilidad condicionada de recibir un tratamiento) para reducir un amplio conjunto de variables confusoras en una única variable, de forma que podemos estratificar la población en base a ésta y así dentro de cada estrato los individuos son homogéneos respecto al resto de características medidas<sup>119-121</sup>.

El Propensity Score (PS) se define como la probabilidad condicionada que tiene cada individuo de la muestra de ser asignado al grupo tratamiento de referencia, dado el resto de covariables y viene dado por la siguiente expresión<sup>122</sup>:

$$e^{X_i} = P(Z_i = 1 / X_i = x_i)$$

donde para cada individuo  $i$  se analizan una serie de variables confusoras y se define la variable  $Z$  con el valor 1 si el individuo pertenece al grupo de tratamiento (expuestos) y 0 en otro caso.

El PS en un estudio observacional, puede ser estimado mediante un análisis discriminante o con regresión logística. El inconveniente de utilizar la primera opción es que la distribución de las covariables (dado  $Z$ ) debe ser normal. Esto no es condición necesaria en el caso de utilizar regresión logística. En este último caso, el PS<sup>123</sup> para cada individuo se estimaría de la siguiente forma :

$$e^{X_i} = P(Z_i = 1 | X_1, X_2, \dots, X_p) = \frac{e^{(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p)}}{1 + e^{(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p)}}$$

donde  $(X_1, X_2, \dots, X_p)$  es el conjunto de covariables.

Rosembaum (1983)<sup>124</sup> demostró que el PS balancea todas las covariables observadas, es decir, que éstas se distribuyen homogéneamente entre los grupos, por lo que sería equivalente controlar por las confusoras que por el PS, si las covariables predicen bien la probabilidad de ser tratado.

Una vez estimado el valor de PS, se puede usar como un método de ajuste de maneras diferentes: para emparejar (también conocido como apareamiento o matching), para estratificar, o puede incluirse el mismo PS como una covariable en el análisis de regresión.

Emparejamiento: En lugar de aparear teniendo en cuenta cada una de las covariables, se realiza en base a una única variable, el PS, que resume la información del resto, así se intenta crear dos grupos lo más parecidos, ya que si entre los dos grupos no existe suficiente “superposición”, se puede incurrir en un error en el que terminen comparándose los mejores casos de un grupo con los peores del otro. Los individuos que forman cada pareja tienen la misma probabilidad de recibir el tratamiento. En la literatura se han descrito tres formas

diferentes de hacer emparejamiento<sup>125-128</sup> (Gerstenblüth & Pagano, 2008; Heinrich et al, 2010 and Sanchís et al, 2006): Vecino más cercano (*Nearest neighbor*) que realiza un emparejamiento de cada individuo de un grupo con el otro grupo que tiene el PS más cercano. Emparejamiento por radio (*Radius matching*) donde se define una vecindad delimitada por un radio y por lo tanto restringe las diferencias que debe de haber en los PS para hacer el emparejamiento. La forma más común de hacerlo es tomando la probabilidad de recibir el tratamiento en cada individuo tratado, y delimitar esa probabilidad más menos una proporción determinada de su desviación estándar. Y Emparejamiento por Kernel (*Kernel matching*) donde los individuos de ambos grupos se emparejan por medio de un promedio ponderado de los individuos del grupo de referencia, con dicha ponderación inversamente proporcional a la distancia entre los PS de ambos grupos.

Estratificación: En la estratificación convencional, la incorporación simultánea de varias covariables para la subclasificación de estratos hace difícil el análisis estadístico. Agrupando los sujetos en estratos en base a sus valores de PS, de forma que sean directamente comparables., simplifica el proceso y crea un equilibrio aproximado para muchas covariables a la vez. Primero se definen los valores de corte del PS y así clasificar a los pacientes según esas puntuaciones en estratos, de manera que los individuos dentro del mismo estrato tienen la misma probabilidad de recibir el tratamiento. Posteriormente podemos verificar que los dos grupos tratamiento de cada estrato tengan valores similares de covariables. Habitualmente se forman los estratos en base a los quintiles del PS, ya que de esa forma se elimina un 90% del sesgo aproximadamente<sup>129</sup> (COCHRAN, 1968).

Modelo de regresión (covarianza): Consiste en formar un modelo de regresión multivariante que contenga la variable resultado (PS), entendida esta como una variable de control y un conjunto de covariables relevantes. El PS puede incluirse como variable continua o “estratificada” en forma de variable ordinal.

En este trabajo, después de calcular el PS con las covariables edad, tamaño (T), ganglios (N), grado histológico, subtipo hormonal y tiempo de seguimiento, realizó un emparejamiento 1:1 entre individuos de cada grupo tratamiento, de

manera que la diferencia en el propensity entre ambos fuera menor del 30%. De esta manera quedaron conformados dos grupos con una distribución de variables similares. Finalmente, se compararon directamente ambos grupos (sin más ajustes) utilizando los test ya descritos anteriormente.

El software utilizado para la realización de los análisis ha sido IBM SPSS versión 20, y para el cálculo del PS, una macro propuesta por John Painter<sup>130</sup> (Propensity Score Matching for SPSS, versión 1.0., 2004)

## ***Descripción de las técnicas quirúrgicas***

### ***Mastectomía radical modificada o mastectomía estándar (ME).***

La técnica estándar de mastectomía radical modificada que utilizamos es la técnica de Madden-Auchincloss, la cual preserva el músculo pectoral menor.

La paciente se coloca en decúbito supino con el brazo en abducción de 90° y se realiza una incisión horizontal de Stewart sobre la piel. La resección del tejido mamario se efectúa de dentro a fuera, es decir, desde la parte más interna de la misma a la más externa y de arriba hacia abajo. Los pasos a seguir son los siguientes:

- Trazado de las incisiones cutáneas.
- Disección del colgajo cutáneo superior hasta cerca de la clavícula.
- Disección del colgajo cutáneo inferior sobrepasando el pliegue submamario.
- Disección glandular extirpando la fascia del músculo pectoral mayor o incluso una pastilla del mismo, en los casos en los que la tumoración se encuentra muy cerca de éste.
- Biopsia del ganglio centinela cuando esté indicada o linfadenectomía axilar de los niveles I y II (salvo en las pacientes en las que se observe una invasión axilar masiva, en cuyo caso habrá que disecar hasta el nivel III), preservando el nervio torácico largo y el pedículo vasculonervioso del gran dorsal.

- Colocación de drenajes aspirativos.
- Aproximación del tejido celular subcutáneo y cierre de la incisión cutánea. Se puede acompañar de puntos de capitonaje de los colgajos dérmicos al músculo pectoral para evitar espacios muertos.

### ***Mastectomía ahorradora de piel (MAP).***

La disección de los colgajos dérmicos se realiza de una manera semejante a la ME, siguiendo la aponeurosis subcutánea y la liberación de la glándula del músculo pectoral mayor. No obstante este tipo de mastectomía requiere una técnica meticulosa y un manejo suave de los tejidos para prevenir la isquemia de los colgajos dérmicos. La disección glandular debería ir por encima de la fascia que envuelve la mama para conseguir una extirpación lo más completa posible del tejido mamario y llegaría a los límites anatómicos de la mama: el borde anterior del músculo dorsal ancho, el surco submamario, el margen esternal y el polo superior de la mama que, generalmente, está localizado a nivel de la segunda costilla. La disección del borde esternal del colgajo dérmico debe ser cuidadosa para evitar la lesión de las ramas dérmicas de las perforantes de la arteria mamaria interna que son responsables de la vascularización de los colgajos dérmicos mediales. Una manera de ir por el plano de disección adecuado es realizar mediante disección roma con tijeras o dilatadores unos túneles entre el tejido mamario y el subcutáneo que posteriormente se unen mediante disección cortante. Al final de la intervención se valora la viabilidad de los bordes dérmicos de las incisiones, realizando una pequeña reescisión si fuera necesario.

En las RI con prótesis, la paciente se colocó en posición decúbito supino con brazo en abducción de 90° para practicar la MAP. Si la RI la realizamos con CMDAE, la paciente se coloca en decúbito lateral apoyada sobre el lado contrario a la mama enferma y con el brazo sujeto en abducción de 90° y el antebrazo flexionado. Para facilitar la MAP en esta posición se puede poner a la paciente en posición lateral oblicua hacia la espalda. Hay que tener en cuenta que las referencias anatómicas y las maniobras quirúrgicas cambian con respecto a la técnica convencional de la mastectomía y de la linfadenectomía axilar.

En todos los casos se realiza pesaje del espécimen mamario extirpado que nos servirá de orientación del volumen a reconstruir con CMDAE y orienta a calcular el volumen de la prótesis dentro de los posibles volúmenes indicados por la anchura, altura y proyección de la mama preoperatoriamente.

### ***Reconstrucción inmediata con CMDAE.***

En este tipo de reconstrucción colocamos a la paciente, como hemos dicho previamente, en posición de decúbito lateral, apoyada sobre el lado contrario a la mama enferma y con el brazo en abducción de 90º y el antebrazo flexionado y protegido. Con esta técnica “extendida” del colgajo miocutáneo del dorsal ancho conseguimos aportar volumen suficiente para relleno mamario en mamas de tamaño pequeño y medio y evita la necesidad de utilizar un implante mamario para dar volumen. En este tipo de colgajo de dorsal ancho se consigue volumen mediante la aportación de grasa de una amplia isla grasa cutánea y la recolección de la grasa supramuscular y de los acúmulos grasos por encima de la cresta ilíaca, por delante del músculo dorsal y próximo a la escápula (Figura 10). Lógicamente este tipo de reconstrucción autóloga está indicado en pacientes con determinado grosor del panículo dermograso y una mama de un tamaño adecuado al mismo.

Previamente, en la espalda de la paciente, hemos marcado la isla elíptica cutánea del colgajo que tenderá a ser de un tamaño de 12-18 cm de ancho y 6-7 cm de alto (Figura 10). El trazado es horizontal y a la altura del pliegue submamario. Después de hacer la incisión hasta la dermis se realiza una liberación de colgajos dermograsos superior e inferior a la isla cutánea, hasta llegar a la punta de la escápula en la zona superior y hasta la parte superior de la cresta ilíaca en la liberación inferior. La profundidad de liberación de los colgajos dérmicos debe ser hasta la aponeurosis superficial para conseguir que parte de la grasa subdérmica ( $\pm$  1 mm.) quede sobre la superficie del músculo dorsal ancho. Existen acúmulos grasos en la zona próxima a la escápula, en el borde anterior del músculo dorsal ancho y en la zona próxima a la cresta ilíaca que se pueden recolectar para incrementar el volumen grasa.

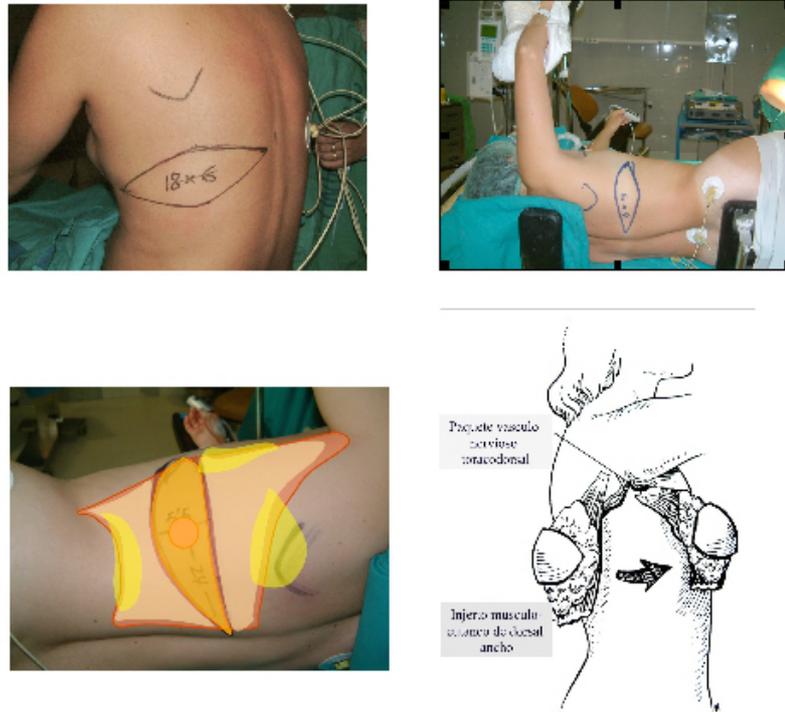


Figura 10. Técnica de reconstrucción con CMDAE después de MAP

A continuación se inicia la separación del músculo dorsal ancho en su cara profunda, comenzando por su borde anterior y por su borde superior liberándolo de sus conexiones laxas a los músculos serrato anterior y redondo mayor. Terminada esta fase seccionamos el músculo inferiormente en la proximidad de sus inserciones en la cresta ilíaca y continuamos liberando el músculo de sus inserciones vertebrales a la vez que vamos seccionando y ligando los vasos arteriovenosos procedentes de las arterias intercostales que penetran en el músculo dorsal ancho, que suelen ser seis distribuidas en dos niveles. Las hemorragias postoperatorias en la zona dorsal suelen ser debidas a una hemostasia insuficiente de estos vasos.

Aunque inicialmente no seccionábamos el tendón blanco del músculo dorsal ancho en la mayor parte de las pacientes lo hemos realizado debido a que, con esta maniobra, cuando se traspone el colgajo a la zona anterior del tórax puede rellenar sin tensión los cuadrantes internos de la mama y además, se evitan las contracciones vigorosas del músculo, a pesar de no seccionar el nervio del DA.

Liberamos el músculo DA del músculo redondo mayor y posteriormente rodeamos el tendón mediante disección roma, teniendo localizados los vasos subescapulares y del dorsal ancho. Se secciona con bisturí ultrasónico o eléctrico, aunque con este último se producen incómodas contracturas musculares.

Tras la disección completa del colgajo y sección del tendón se procede a pasarlo a la zona axilar y posteriormente a la bolsa dérmica residual de la MAP, comprobando que el pedículo vascular no está rotado y que no queda a tensión. Para evitar tensiones se puede fijar con un punto el tendón seccionado al pectoral mayor.

Se cierra el lecho donante del colgajo en la espalda uniendo los colgajos dérmicos en dos planos de sutura dando previamente unos puentes de capitonaje que disminuyen la tensión de la sutura y los espacios ampliamente disecados y se coloca un drenaje aspirativo. La piel se sutura con hilo monofilamento irreabsorbible. Se colocan apósitos en las heridas de la espalda y axila y un apósito provisional en la mastectomía procediéndose posteriormente al cambio de posición de la paciente a decúbito supino.

Ya en decúbito supino y en posición semisentada se comprueba la hemostasia del colgajo y del lecho y piel de la MAP. Se realiza un remodelamiento del colgajo miocutáneo lo más semejante a la mama contralateral, comenzando por los cuadrantes internos ya que son los más problemáticos para simetrizar el volumen. Se fijan con puntos provisionales y se continúa con los cuadrantes inferiores teniendo en cuenta que el volumen de esta localización lo va a facilitar en parte la gravedad. El cuadrante supero-externo se rellena bien y no es necesario remodelarlo ya que es el sitio de paso del colgajo y es donde el músculo y su tendón tienen más grosor. En la mayoría de los casos es necesario realizar un doblamiento de algunas zonas del colgajo para dar el volumen adecuado a determinados sitios de la neomama.

Después de haber realizado el remodelamiento provisional se marca una circunferencia en la piel de colgajo que va a corresponder a la nueva areola y que

será de diámetro semejante a la areola contralateral. Posteriormente, después de remarcado con bisturí, se desepiteliza el resto de la piel que servirá para dar volumen a la mama. Se realiza el remodelamiento definitivo con puntos de fijación, se coloca drenaje aspirativo en axila y lecho de mastectomía y finalmente se sutura la nueva areola a la piel de la mastectomía.

### ***Reconstrucción inmediata con prótesis.***

Con la paciente en decúbito supino semisentada se remarca el surco submamario y su proyección en el interior de la zona de la mastectomía. A continuación, desde el interior de la zona de la mastectomía, con el bisturí eléctrico rompemos el surco submamario en toda su longitud y en una anchura de 1-1.5 cm, con lo que situamos el nuevo surco submamario más inferiormente.

Se inicia la reconstrucción elaborando, en primer lugar, el bolsillo muscular debajo del cual se ubicará la prótesis, con lo que la prótesis se situará submuscular parcialmente, como veremos más adelante. Se secciona la fina aponeurosis que une el músculo pectoral y el serrato anterior prolongando su disección hacia el serrato en unos tres centímetros. Posteriormente se continúa la disección por debajo del músculo pectoral en su mitad inferior, continuando lateralmente su liberación de las uniones con el músculo oblicuo mayor. A nivel inferior-interno se libera el músculo pectoral incorporando un centímetro de aponeurosis de músculo recto anterior del abdomen para facilitar la sutura posterior del mismo. En la zona interna es necesario seccionar sus inserciones costales hasta el cuarto espacio intercostal para permitir la extensión del bolsillo a la zona más interna y evitar que se retraiga hacia arriba el músculo pectoral.

En los primeros casos este plano muscular lo suturábamos a la dermis del colgajo dérmico inferior de la MAP con lo que la prótesis quedaba recubierta de músculo por debajo del cierre dérmico de la incisión de la mastectomía que es la zona con más posibilidades de necrosis dérmica. En el tercio inferior la prótesis estará únicamente recubierta del colgajo dérmico. Esta técnica tiene el inconveniente que la sutura músculo-dérmica produce tensión y más dificultad de irrigación del colgajo dérmico inferior lo que facilita la necrosis dérmica.

En el resto de los casos hemos completado el bolsillo para la prótesis suturando, en toda su extensión, el músculo pectoral a una malla reabsorbible (Acido poliglicólico, Safil®) de 15x20 cm simulando una continuidad del músculo pectoral (Figura 11). La zona inferior de la malla la suturamos al nuevo surco mamario, que estaría a nivel de la sección de la aponeurosis del músculo recto anterior, y, a continuación, en la parte externa a la aponeurosis liberada del serrato anterior. Esta técnica nos permite crear un bolsillo completo dentro del cual se colocará la prótesis y la malla actuará como una hamaca o un sujetador interno de la prótesis disminuyendo la tensión y la presión de la prótesis sobre el colgajo dérmico inferior facilitando su irrigación. En la mayoría de los casos hemos utilizado una prótesis expansora (tipo Becker®) con un compartimento externo relleno de silicona y un compartimento interior que se rellena de suero fisiológico a través de una válvula de inyección a distancia. La válvula de inyección es independiente de la prótesis y, después de cerrar el bolsillo de la prótesis, se colocará a distancia de la prótesis en un bolsillo dérmico situado en la línea axilar media o por debajo del surco submamario. Intraoperatoriamente se calcula el volumen máximo que puede soportar el cierre de los colgajos dérmicos sin que tengan problemas de vascularización. Este tipo de prótesis nos ofrece la posibilidad si fuera necesario de disminuir la tensión de la sutura dérmica en el postoperatorio inmediato, extrayendo parte del suero fisiológico inyectado en la prótesis. No obstante nuestra intención es realizar la expansión máxima dentro de las dos primeras semanas y antes del inicio de los tratamientos adyuvantes, si los precisara.

En los últimos casos hemos realizado un bolsillo por debajo del músculo pectoral mayor y de su aponeurosis superficial, es decir es un bolsillo submuscular y subfascial. Al liberar la aponeurosis del pectoral de la aponeurosis del recto anterior se secciona el surco submamario y de esta manera se produce una mayor distensión del polo inferior del bolsillo y la prótesis esta recubierta de músculo y aponeurosis pectoral permitiendo poner una prótesis definitiva pues los colgajos dérmicos están sin tensión. Para evitar tensiones en el cierre de la aponeurosis lateral del músculo pectoral y del serrato colocamos una malla de acido poliglicólico entre los dos músculos realizando una función de sujetador interno.

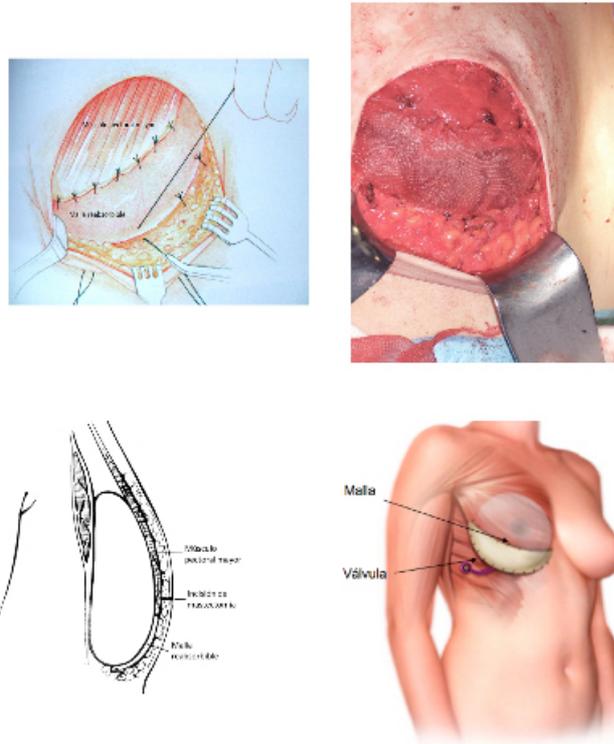


Figura 11. Técnica de reconstrucción inmediata con prótesis después de MAP

Después de colocar un drenaje aspirativo en el lecho de la mastectomía, detrás de la prótesis, se suturan los colgajos dérmicos en dos planos. El plano subcutáneo con hilos reabsorbibles y la piel con una sutura intradérmica monofilamento irreabsorbible. Estas suturas están aisladas de la prótesis por el bolsillo muscular.

## Cirugía Axilar

### Tipos de cirugía linfática regional.

- Linfadenectomía axilar estándar: incluye la extirpación ganglionar a los niveles I y II.
- Linfadenectomía axilar total: incluye la extirpación ganglionar de los niveles I, II y III.
- Biopsia selectiva del ganglio centinela axilar
- Biopsia selectiva del ganglio centinela de mamaria interna.

### Indicaciones:

- De entrada, se realizara BGC axilar, salvo en los casos donde exista sospecha clínica/radiológica o diagnóstico de metástasis axilar.
- Las linfadenectomías axilares se realizarán cuando la BGC sea positiva o exista imposibilidad de realizarla.

### Biopsia de Ganglios Centinela axilar (BGC)

Se realizó BGC en todas las pacientes donde no existía sospecha de metástasis axilar mediante exploración física y/o exploración ecográfica. No se realizó BGC en pacientes con QTN previa. En pacientes con recidiva mamaria después de cirugía conservadora y BGC se reintentó la BGC si no había sospecha clínico/ecográfica de metástasis axilar y si había pasado más de dos años desde la primera BGC.

En un grupo de pacientes los resultados de la BGC se conocieron previa a la MAP+RI, bien porque se realizó previamente una cirugía conservadora y BGC o por que la BGC se realizó en una intervención independiente a la MAP. En otro grupo se decidió realizar la BGC en el mismo momento que la MAP+RI, obteniéndose los resultados intraoperatoriamente.

Para practicar la BGC se realizó una incisión axilar transversa independiente de la realizada en la mama, tanto si se realizó previamente o simultáneamente a la MAP.

En la mayoría de las pacientes en que se realizó la BGC simultáneamente a la MAP, la técnica de localización la realizamos mediante la inyección de radiotrazador exclusivamente, evitando la tinción azulada de la piel por el colorante linfático, con la finalidad de valorar mejor la viabilidad de los colgajos dérmicos. Cuando la BGC se realizó

previamente a la MAP la realizamos con la técnica mixta, radiotrazador más colorante.

Realizamos una linfadenectomía axilar si el ganglio centinela fue positivo para macrometástasis. En los casos donde intraoperatoriamente el/los GC eran negativos pero en el estudio definitivo existieron micrometástasis del GC realizamos una LA de rescate después de realizada la MAP+RI.

En los casos en que se va a realizar una RI con CMDAE practicamos en el momento de la BGC y/o LA una minuciosa disección de los vasos subescapulares y de sus ramas del dorsal ancho y serrato anterior dejándolas marcadas con lazos vasculares, lo que facilitará la disección-sección del tendón del músculo dorsal ancho.

### Linfadenectomía axilar

Las incisiones recomendadas, debido a los mejores resultados estéticos, serán las transversas en la raíz del vello axilar e independientes a las incisiones mamarias.

Cuando se realice linfadenectomía axilar el tejido linfograso se extirpará en bloque.

Se identificarán y respetarán el nervio toracico largo y del dorsal ancho y siempre que sea posible el nervio braquialcutaneo externo.

Los niveles ganglionales de Berg(\*) se identificarán y se mandaràn para el estudio patológico en recipientes independientes.

La linfadenectomía mínima será la que incluya los niveles I y II.

Se considerará una linfadenectomía axilar incompleta cuando no se extirpen más de 7 ganglios axilares.

*(\*)Niveles ganglionares axilares de Berg :*

- *Nivel I: Ganglios situados en la axila externamente al borde externo del m. pectoral menor.*
- *Nivel II: Ganglios situados debajo del pectoral menor.*
- *Nivel III: Ganglios situados por dentro del borde interno del pectoral menor.*

### ***Profilaxis antibiótica general y local.***

En todas las pacientes se realizó una profilaxis antibiótica intravenosa con 2 gr. cefazolina o amoxicilina-ac.clavulánico, como dosis única, una hora antes de iniciarse la incisión quirúrgica, administrando una dosis de recuerdo con 1 gr. del mismo antibiótico si la intervención se prolongó más de 3 horas . En las pacientes alérgicas a la penicilina se utilizó 600 mg. de clindamicina. No se continuó con tratamiento antibiótico en el postoperatorio. Cuando se utilizaron prótesis para la reconstrucción inmediata, previamente a su colocación, se realizó un lavado de la prótesis con rifampicina diluida en suero fisiológico.

## **RESULTADOS**



## RESULTADOS

Los resultados serán presentados según este esquema:

Estadística descriptiva del grupo MAP+RI, con un número total de pacientes de 134, incluidos los carcinomas ductales in situ y después de la exclusión de los casos bilaterales y las recidivas de cirugía conservadora.

Estadística descriptiva del grupo ME, compuesto por 121 pacientes, seleccionados retrospectivamente después de excluir los carcinomas in situ, los casos bilaterales y las recidivas de cirugía conservadora.

Estudio comparativo estadístico entre el grupo MAP+RI (n = 115) y el grupo ME (n =121), incluyendo solo los carcinomas infiltrantes.

Estudio estadístico entre el grupo MAP+RI y el ME tras aplicar la técnica Propensity Score.

### **Mastectomía ahorradora de piel (MAP):**

Después de excluir los casos de carcinoma bilateral y las pacientes con cirugía conservadora previa por cáncer de mama, el grupo de mastectomía ahorradora de piel (MAP) está compuesto por 134 casos (Figura 12).



Figura 12. Composición del grupo MAP

Las 134 pacientes con mastectomía ahorradora de piel fueron reconstruídas de forma inmediata. Se realizó reconstrucción mamaria con prótesis en 91 pacientes (67,9%) y con colgajo miocutáneo del dorsal ancho extendido (CMDAE) en 43 pacientes (32,1%). De las 91 pacientes reconstruídas con prótesis, 73 se realizaron con prótesis expansora (80,2%), 17 con prótesis anatómica (18,7%) y 1 con expansor (1,1%) (Tabla 22).

TIPO DE RI	MAP (n = 134)
Prótesis expansor	73 (54,5%)
Prótesis anatómica	17 (12,7%)
Expansor	1 (0,7%)
CMDAE	43 (32,1%)

Tabla 22. Distribución de frecuencias de la variable tipo de RI en el grupo MAP.

**EDAD:**

La edad media de las pacientes fue de  $45 \pm 7,3$  años, con una mediana de 45 años y un rango comprendido entre 29 y 62 años.

El grupo menor de 50 años representó el 76,1% (102 pacientes). Y en la distribución según décadas, el grupo más destacado se encontraba entre los 41 – 50 años, representando un 51,5% (69 pacientes).

La edad media de las pacientes reconstruídas con CMDAE fue  $42,7 \pm 6,3$  años y las pacientes reconstruídas con prótesis fue  $46,1 \pm 7,5$  años ( $p = 0,011$ ) (Tabla 23).

EDAD	MAP (n = 134)	CMDAE (n = 43)	PRÓTESIS (n = 91)	p valor
Media $\pm$ D.S.	45 $\pm$ 7,3	42,7 $\pm$ 6,3	46,1 $\pm$ 7,5	0,011
Mediana	45	43	46	-
< 50	102(76,1%)	37 (86%)	65 (72,5%)	0,123
$\geq$ 50	32 (23,9%)	6 (14%)	26 (49,5%)	
$\leq$ 40	33 (24,6%)	13 (30,2%)	20 (22%)	0,242
41 – 50	69 (51,5%)	24 (55,8%)	45 (49,5%)	
51 – 60	29 (21,7%)	6 (14%)	23 (25,3%)	
$\geq$ 61	3 (2,2%)	0	3 (3,2%)	

Tabla 23. Descriptivos y distribución de frecuencias de la variable edad en el grupo MAP

**CLÍNICA:****Sintomatología:**

El síntoma más frecuente fue la palpación tumoral (64,2%), seguido de las lesiones mamográficas no palpables (LMNP) (27,6%). La sintomatología según el tipo de RI no presentó diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) (Tabla 24).

SÍNTOMAS/ SIGNOS	MAP (n = 134)	CMDAE (n = 43)	PRÓTESIS (n = 91)	p valor
Tumor	86 (64,2%)	32 (74,4%)	54 (59,3%)	0,109
LMNP	37 (27,6%)	7 (16,3%)	30 (33%)	
Retracción pezón/ piel	3 (2,2%)	1 (2,3%)	2 (2,2%)	
Adenomegalia	2 (1,5%)	2 (4,7%)	0	
Mastalgia	2 (1,5%)	0	2 (2,2%)	
Telorragia	2 (1,5%)	0	2 (2,2%)	
LMP	2 (1,5%)	1 (2,3%)	1 (1,1%)	
TOTAL	134 (100%)	43 (100%)	91 (100%)	

Tabla 24. Distribución de frecuencias de los síntomas y signos según el tipo de RI en el grupo MAP (134)

### Pruebas diagnósticas:

En todas las pacientes del grupo MAP se realizó mamografía y asoció ecografía y RMN en el 92,5% (124) y 53,6% (72) respectivamente.

Las imágenes mamográficas que encontramos fueron: asimetría, distorsión, nódulo espiculado, microcalcificaciones, nódulo + microcalcificaciones. Las imágenes más frecuentes fueron el nódulo espiculado presente en 49 pacientes (36,6 %), el nódulo más microcalcificaciones en 31 pacientes (23,1 %) y las microcalcificaciones en 26 pacientes (19,4%) (Tabla 25).

IMÁGENES MAMOGRÁFICAS	MAP (n = 134)	CMDAE (n = 43)	Prótesis (n = 91)	p valor
Nódulo espiculado	49 (36,6%)	16 (37,2%)	33 (36,2%)	0,384
Nódulo + microcalcificaciones	31 (23,1%)	14 (32,6%)	17 (18,7%)	
Microcalcificaciones	26 (19,4%)	7 (16,3%)	19 (20,9%)	
Distorsión	20 (14,9%)	5 (11,6%)	15 (16,5%)	
Asimetría	6 (4,5%)	0	6 (6,6%)	
Normal	2 (1,5%)	1 (2,3%)	1 (1,1%)	

Tabla 25. Distribución de frecuencias de las imágenes mamográficas en el grupo MAP

El diagnóstico cito-histológico se realizó mediante PAAF en el 29,1% (39 pacientes), BAG en el 57,5% (77 pacientes) y biopsia quirúrgica en el 13,4% (18 pacientes) (Tabla 26).

DIAGNÓSTICO CITO-HISTOLÓGICO	MAP (n = 134)
PAAF	39 (29,1%)
BAG	77 (57,5%)
Biopsia Quirúrgica	18 (13,4%)

Tabla 26. Distribución de frecuencias de la variable diagnóstico cito-histológico en el grupo MAP

### TAMAÑO:

La media del tamaño fue 28,8 mm con una desviación de 20,2 mm. Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas según el tipo de reconstrucción inmediata ( $p > 0,05$ ) la media del tamaño tumoral fue mayor en las pacientes reconstruidas con prótesis ( $29,5 \pm 22,3$  mm). El 46,3% de las pacientes presentaron un tumor multicéntrico ( $p > 0,05$ ).

La distribución del tamaño tumoral según los grupos fue: 44% de los tumores (59) fueron  $\leq 20$  mm, 45,4% (61) se encontraban entre 21 y 50 mm, y 10,4% fueron  $> 50$  mm, no apreciándose diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) según el tipo de RI realizada (Tabla 27).

TAMAÑO	MAP (n = 134)	CMDAE (n = 43)	PRÓTESIS (n = 91)	p valor
Media $\pm$ D.S	28,8 $\pm$ 20,2	27,3 $\pm$ 14,8	29,5 $\pm$ 22,3	0,561
Mediana	25	25	22	-
$\leq 20$	59 (44%)	18 (41,9%)	41 (45,1%)	
21 – 50	61 (45,5%)	22 (51,2%)	39 (42,8%)	0,538
$> 50$	14 (10,4%)	3 (6,9%)	11 (12,1%)	

Tabla 27. Descriptivos y distribución de frecuencias del tamaño tumoral en el grupo MAP

### GANGLIOS AXILARES:

El 46,3% de los casos (62 pacientes) no presentó ganglios axilares metastáticos (pN0) y el 53,7% (72 pacientes) presentó uno o más ganglios axilares metastáticos ( $\geq$  pN1). Dentro de este ultimo grupo, la distribución según el número de ganglios afectados fue: 57 pacientes (79,2%) fueron pN1 (1 – 3 ganglios positivos), 8 pacientes (11,1%) fueron pN2 (4 – 9 ganglios positivos) y 7 pacientes (9,7%) fueron pN3 ( $\geq$  10 ganglios positivos).

El 60,5% de las pacientes con CMDAE y el 50,5% de las pacientes reconstruidas con prótesis presentaron uno o más ganglios axilares metastásicos ( $p > 0,05$ ) (Tabla 28).

pN	MAP (n = 134)	CMDAE (n = 43)	PRÓTESIS (n = 91)	p valor
pN0	62 (46,3%)	17 (39,5%)	45 (49,5%)	0,354
≥ pN1	72 (53,7%)	26 (60,5%)	46 (50,5%)	
pN0	62 (46,3%)	17 (39,5%)	45 (49,5%)	0,622
pN1	57 (42,5%)	21 (48,9%)	36 (39,5%)	
pN2	8 (6%)	2 (4,6%)	6 (6,6%)	
pN3	7 (5,2%)	3 (7%)	4 (4,4%)	

Tabla 28. Distribución de frecuencias de la afectación axilar según el tipo de RI en el grupo MAP

### TIPO HISTOLÓGICO:

Los tipos histológicos fueron: 19 carcinomas in situ (14,2%) y 115 carcinomas infiltrantes (85,2%) de los cuales fueron carcinomas ductales el 85,2% (98 pacientes), carcinomas lobulillares el 13% (15 pacientes) y otros carcinomas el 1,8% (2 pacientes). No existieron diferencias estadísticamente significativas según el tipo de RI ( $p > 0,05$ ).

### GRADO HISTOLÓGICO:

En este grupo no disponemos de información en 16 pacientes (12%). De las 118 pacientes restantes, la distribución del grado histológico fue: 21 pacientes presentaron tumores de grado histológico I (17,8%), 41 pacientes presentaron tumores con grado histológico II (34,7%) y 56 pacientes presentaron tumores con grado histológico III (47,5%). La distribución según el tipo de reconstrucción inmediata no mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) (Tabla 29).

GRADO HISTOLÓGICO	MAP (n = 118)	CMDAE (n = 38)	PRÓTESIS (n = 80)	p valor
I	21 (17,8%)	5 (13,2%)	16 (20%)	0,595
II	41 (34,8%)	15 (39,5%)	26 (32,5%)	
III	56 (47,4%)	18 (47,4%)	38 (47,5%)	

Tabla 29. Distribución de frecuencias del grado histológico tumoral en el grupo MAP

### CLASIFICACIÓN MOLECULAR:

En relación a la clasificación molecular no disponemos de información en 8 (6%) por lo que basaremos los resultados en 126 pacientes.

El 77,8% (98) de los tumores fueron receptores hormonales positivos (estrógenos y/o progesterona) y el 22,2% (28) fueron receptores hormonales negativos.

Según la clasificación molecular los subtipos más frecuentes fueron el Luminal A (34,9%) y el Luminal B (31%). Los subtipos moleculares Her2 y triple negativo estaban presentes en los tumores de 14 y 14 pacientes respectivamente (11,1 y 11,1%).

Cuando analizamos las características moleculares de los tumores según el tipo de RI no observamos diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) (Tabla 30)

CLASIF. MOLECULAR	MAP (n = 126)	CMDAE (n = 42)	PRÓTESIS (n = 84)	p valor
R. Hormonales +	98 (77,8%)	31 (73,8%)	67 (79,8%)	0,498
R. Hormonales -	28 (22,2%)	11 (26,2%)	17 (20,2%)	
Luminal A	44 (34,9%)	19 (45,2%)	25 (29,8%)	0,051
Luminal B	39 (31%)	9 (21,5%)	30 (35,7%)	
Luminal B – Her2	15 (11,9%)	3 (7,1%)	12 (14,3%)	
Her2	14 (11,1%)	3 (7,1%)	11 (13,1%)	
Triple negativo	14 (11,1%)	8 (19,1%)	6 (7,1%)	

Tabla 30. Distribución de frecuencias de la clasificación molecular en el grupo MAP

### COMPLICACIONES:

En el siguiente apartado se analizarán las complicaciones postoperatorias que hace referencia a las complicaciones inmediatas que acontecen en el periodo de tiempo que abarca desde la intervención quirúrgica hasta el primer mes postoperatorio y a las complicaciones tardías que se refieren a las ocurridas en las reconstrucciones con prótesis. Se describirán de forma descriptiva además del porcentaje, el tipo de complicación, causa de reintervención y tipo de cirugía realizada.

En total existieron 32 complicaciones inmediatas (23,9%), gran parte de ellas (19) cuando la RI fue con CMDAE, debido fundamentalmente a las complicaciones surgidas en la zona dadora de la espalda secundarias a la extracción del colgajo miocutáneo. La complicación más frecuente de las pacientes reconstruidas con CMDAE fue el seroma prolongado de la espalda presentado en 8 pacientes (18,6%). En total el porcentaje de las MAP sin complicaciones fue del 76,1%, disminuyendo al 55,8% si la RI se realiza con CMDAE. Estas complicaciones requirieron reintervención en el 4,5% (6) de las MAP, siendo necesaria la extirpación de la prótesis de forma inmediata en el 2,2% (2) de las RI (Tabla 31, Tabla 32 y Tabla 33) (Figura 54).

COMPLICACIONES INMEDIATAS	CMDAE (n = 43)	PRÓTESIS (n = 91)	TOTAL (N = 134)
Necrosis Parcial Piel MAP	3 (6,9 %)	8 (8.8 %)	11 (8,2 %)
Necrosis CMDA	0		
Infección	0	3 (3,2 %)	3 (2,2 %)
Hematoma mama (Fig. 26)	1 (2,3 %)	2 (2,2 %)	3 (2,2 %)
Hematoma espalda (CMDA)	3 (6,9 %)		3 (2,2 %)
Seroma prolong espalda (CMDA)	8 (18,6 %)		8 (6 %)
Necrosis parcial espalda (CMDA)	4 (9,3 %)		4 (3 %)
Total	19 (44,2 %)	13 (14,3 %)	32 (23,9 %)

Tabla 31. Distribución de frecuencias de las complicaciones postoperatorias (< 30 días) totales según el tipo de RI en el grupo MAP

Nº COMPLICACIONES	CMDAE (n = 43)	PRÓTESIS (n = 91)	TOTAL (n = 134)
0	79,1 % (34)	87.1% (80)	85,1 % (114)
1	20,9 % (9)	12,9 % (11)	14,9 % (20)
2	12,6 % (5)	1,1 % (1)	4,5% (6)

Tabla 32. Distribución de frecuencias del número de complicaciones según el tipo de RI en el grupo MAP

REINTERVENC INMEDIATAS	CMDAE (n = 43)	PRÓTESIS (n = 91)	TOTAL (n = 134)
Revisión de necrosis	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Evacuación de hematoma	2 (4,7 %)	2 (2,2 %)	4 (3,0 %)
Retirada de prótesis (inf- necrosis-hematoma)		2 (2,2 %)	2 (1,5 %)
Total	2 (4,7 %)	4 (2,4 %)	6 (4,5 %)

Tabla 33. Distribución de frecuencias de las reintervenciones en el postoperatorio inmediato según el tipo de RI en el grupo MAP

En relación con la RI con prótesis (91) hubo pérdidas de implantes en el 8,8 % del total de las pacientes siendo más elevado 16,7 % en los casos donde recibieron RT. En el 15,4 % de las pacientes reconstruidas con prótesis se realizó un recambio de prótesis y fue más frecuente en los casos que recibieron RT (22.2 %) (Tabla 34 y Tabla 35).

PÉRDIDA DE IMPLANTE	NO RT (n = 73)	RT (n = 18)	TOTAL (n = 91)
Necrosis	2 (2,7%)		2 (2,2%)
Hematoma – infección	2 (2,7%)		2 (2,2%)
Exposición prótesis	1 (1,4%)	1 (5,6%)	2 (2,2%)
Contractura – dolor		2 (11,1%)	2 (2,2%)
<b>TOTAL</b>	<b>5 (6,95)</b>	<b>3 (16,7%)</b>	<b>8 (8,8%)</b>

Tabla 34. Pérdida de implantes en reintervenciones inmediatas y tardías. Causas y su relación con la RT. \*= 1 caso reintervención inmediata

RECAMBIO IMPLANTE	NO RT (n = 73)	RT (n = 18)	TOTAL (n = 91)
Mejoría estética	3 (4,1%)	2 (11,1%)	5 (5,5%)
Contractura	2 (2,7%)	2 (11,1%)	4 (4,4%)
Molestia válvula	2 (2,7%)		2 (2,2%)
Ruptura	1 (1,4%)		1 (1,1%)
Deflación	1 (1,4%)		1 (1,1%)
Seroma crónico	1 (1,4%)		1 (1,1%)
<b>TOTAL</b>	<b>10 (13,7%)</b>	<b>4 (22,2%)</b>	<b>14 (15,4%)</b>

Tabla 35. Recambio de implantes en reintervenciones tardías. Causas y su relación con la RT

### CIRUGÍA AXILAR:

En el 14,2% de las pacientes (19) se realizó linfadenectomía axilar (LA) sin biopsia del ganglio centinela previa.

En 115 pacientes (85,8%) se llevó a cabo biopsia selectiva del ganglio centinela. En el 44,4% de este grupo (51 pacientes) el ganglio fue positivo para metástasis realizándose posteriormente LA, excepto en 6 pacientes por micrometástasis. En 64 pacientes (55,6%) el ganglio centinela fue negativo para metástasis por lo cual no se realizó LA, excepto en 4 pacientes. Por tanto, el 42,6% (49 pacientes) de las 115 pacientes a las que se le realizó BGC se completó el estudio con LA (Figura 13). La distribución de la cirugía axilar según el tipo de RI no mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) (Tabla 36).

CIRUGÍA AXILAR	MAP (n = 134)	CMDAE (n = 43)	Prótesis (n = 91)	p valor
BGC	66 (49,2%)	16 (37,2%)	50 (55%)	0,117
BGC y LA	49 (36,6%)	20 (46,5%)	29 (31,8%)	
LA	19 (14,2%)	7 (16,3%)	12 (13,2%)	

Tabla 36. Distribución de las frecuencias de la cirugía axilar en el grupo MAP.

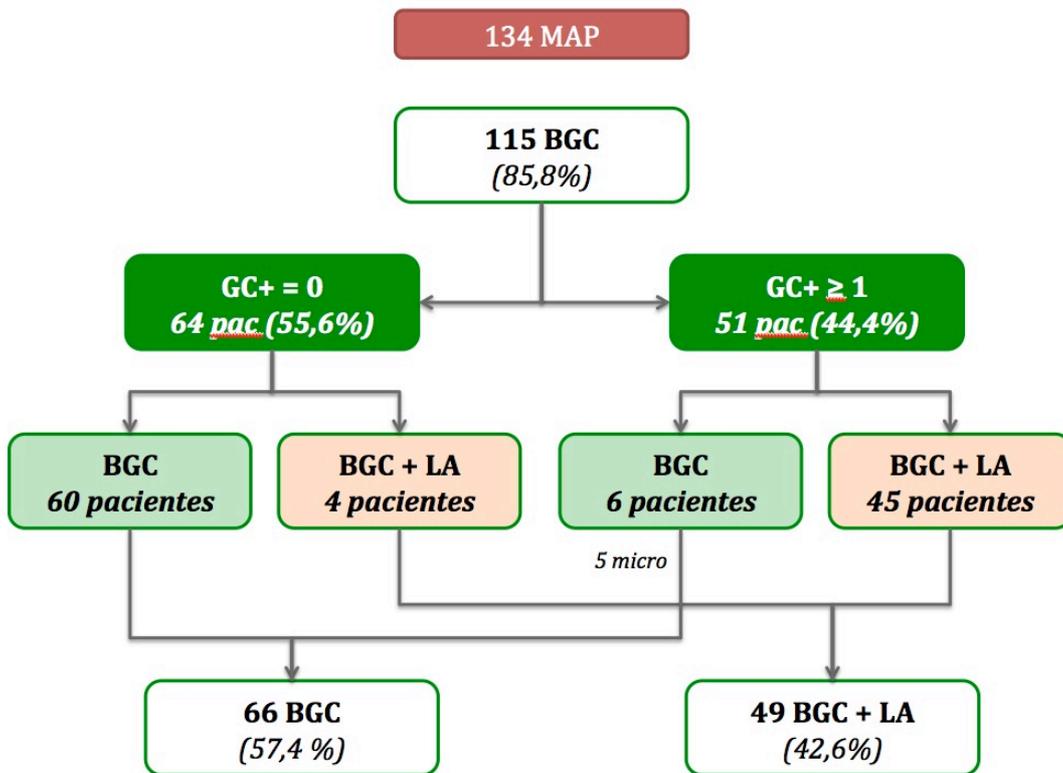


Figura 13. Cirugía axilar según el resultado del ganglio centinela en el grupo MAP

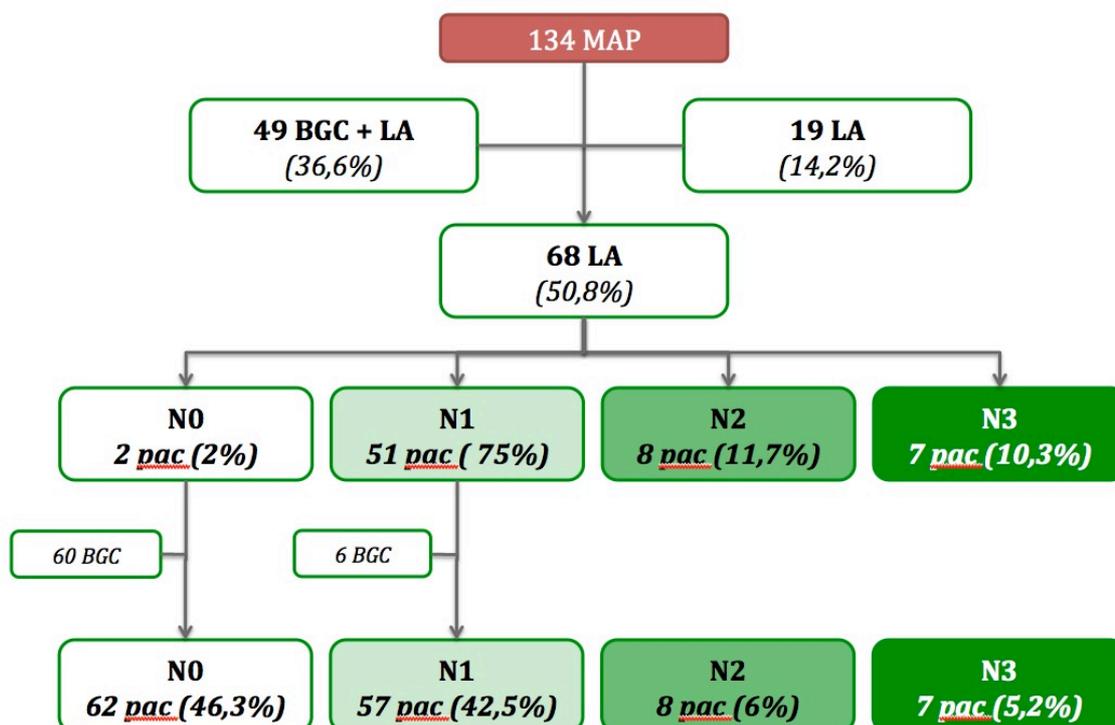


Figura 14. pN tras BGC, BGC+LA y LA en el grupo MAP.

La mediana de ganglios centinelas identificados en las 115 pacientes a las que se realizó biopsia del ganglio centinela fue 2 (1 - 5), siendo la mediana de ganglios centinelas positivos 1 (1 - 3). La mediana de ganglios axilares obtenidos en la LA después de BGC (49) fue de 14 (7 - 22), y la mediana de ganglios no centinelas positivos fue de 4 (1 - 11) (Tabla 37).

Nº GANGLIOS (Mediana) BGC	MAP (n = 115)
Nº Ganglios Centinelas (GC)	2 (1 - 5)
Nº GC positivos	1 (1 - 3)
Nº Ganglios No Centinelas (GNC)	14 (7 - 22)
Nº GNC positivos	4 (1 - 11)

Tabla 37. Descriptivos de la variable Nº de ganglios en las BGC (115) que posteriormente se realizó LA (49) en el grupo MAP

La mediana de ganglios axilares obtenidos en las 19 pacientes a las que se le practicó LA de inicio fue 16 (10 - 37) y 3 la mediana de ganglios axilares positivos (1 - 17) (Tabla 38).

Nº GANGLIOS (Mediana) en LA	MAP (n = 134)
Nº Ganglios Axilares	16 (10 - 37)
Nº Ganglios Axilares positivos	3 (1 - 17)

Tabla 38. Descriptivos de la variable Nº de ganglios en la LA (19) en el grupo MAP

### ESTADIOS:

Los distribución de las pacientes en estadios (0, I, II y III) según la clasificación TNM viene representada en la Tabla 39. El estadio más frecuente fue el II presente en 62 pacientes (53,9%). Los tumores de 81 pacientes (60,4%) fueron estadios tempranos (0 + I + IIa). Y presentaban estadios avanzados (IIb + III) los tumores de 53 pacientes (39,6%).

Según el tipo de reconstrucción inmediata no se observaron diferencias estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ) (Tabla 39).

ESTADIOS	MAP (n = 134)	CMDAE (n = 43)	PRÓTESIS (n = 91)	p valor
0	19 (14,2%)	3 (7%)	16 (17,6%)	0,200
I	33 (24,6%)	9 (21%)	24 (26,4%)	
II	62 (46,3%)	25 (58%)	37 (40,6%)	
III	20 (14,9%)	6 (14%)	14 (15,4%)	
0 + I + IIa	81 (60,4%)	22 (51,2%)	59 (64,8%)	0,136
IIb + III	53 (39,6%)	21 (48,8%)	32 (35,2%)	

Tabla 39. Distribución de frecuencias de la variable estadio según el tipo de RI en el grupo MAP.

### DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN:

El tiempo medio de hospitalización en este grupo de pacientes fue 3,3 días con una desviación estándar de 1,9 días y un rango entre 1 y 16 días. En las pacientes reconstruidas con CMDAE el tiempo medio de hospitalización fue  $4,6 \pm 2,5$  días. Sin embargo en el grupo de pacientes reconstruidas con prótesis fue  $2,7 \pm 1$  días ( $p < 0,05$ ) (Tabla 40).

DÍAS HOSPITALIZACIÓN (n = 134)	Media ± D.E.	Mediana
MAP	3,3 ± 1,9	3
CMDAE	4,6 ± 2,5	4
Prótesis	2,7 ± 1	3

Tabla 40. Descriptivos de la variable días de hospitalización en el grupo MAP

### **RADIOTERAPIA POSTMASTECTOMÍA (RTPM):**

Como se explicó en el apartado de material y métodos, en la variable radioterapia postmastectomía (RTPM) estudiamos aquellas pacientes que recibieron radioterapia por alguno de los motivos descritos (tamaño  $\geq$  50mm, ganglios  $\geq$  4, tamaño  $\geq$  50mm y ganglios  $\geq$  4), descartando aquellas pacientes que recibieron radioterapia por recidiva local y/o regional después de la MAP (7 pacientes).

El número de pacientes que recibieron RTPM por las características clínico-patológicas tumorales fueron 26 (19,4%). El 69,2% de éstas (18) fueron reconstruidas con prótesis, mientras que 8 pacientes (30,8%) fueron reconstruidas con CMDAE ( $p > 0,05$ ) (Tabla 41).

RTPM	Frecuencia (%)
MAP	26 (19,4%)
Prótesis	18 (69,2%)
CMDAE	8 (30,8%)

Tabla 41. Distribución de frecuencias de la variable radioterapia postmastectomía (RTPM) en el grupo MAP

Los motivos fueron: tamaño  $\geq$  50 mm (11 pacientes, 42,3%), ganglios positivos  $\geq$  4 (11 pacientes, 42,3%) o tamaño  $\geq$  50 mm y ganglios  $\geq$  4 (4 pacientes, 15,4%).

### **QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (QTN):**

Recibieron quimioterapia neoadyuvante (QTN) 8 pacientes (6%) por estadios localmente avanzados.

### TIEMPO CIRUGÍA – TRATAMIENTO SISTÉMICO:

En este grupo tenemos 3 pérdidas de seguimiento, por lo que el tiempo entre la cirugía y el tratamiento sistémico lo basaremos en 131 pacientes.

El tiempo medio transcurrido entre la MAP y el tratamiento sistémico fue  $29,9 \pm 10,7$  días y una mediana de 30 días (6 – 57 días). Según el tipo de RI fue de  $28,8 \pm 10,2$  días en las pacientes reconstruídas con CMDAE y de  $30,4 \pm 11$  días en el caso de reconstrucción inmediata con prótesis ( $p > 0,05$ ) (Tabla 42).

El 92,4 % de las pacientes (121) iniciaron el tratamiento sistémico después de la cirugía antes de los 45 días (41 pacientes con CMDAE y 80 pacientes con prótesis) ( $p > 0,05$ ) (Tabla 42).

TIEMPO IQ – QT	MAP (n = 131)	CMDAE (n = 43)	PRÓTESIS (n = 88)	p valor
Media $\pm$ D.E.	29,9 $\pm$ 10,7	28,8 $\pm$ 10,2	30,4 $\pm$ 11	0,415
Mediana	30	28	30	-
$\leq 45$ días	121 (92,4%)	41 (95,3%)	80 (90,9%)	0,496
$> 45$ días	10 (7,6%)	2 (4,7%)	8 (9,1%)	

Tabla 42. Descriptivos y distribución de frecuencias de la variable tiempo entre la cirugía y el tratamiento sistémico en el grupo MAP (días).

### TIEMPO DE SEGUIMIENTO:

El tiempo medio de seguimiento en las 134 pacientes fue de  $61 \pm 32$  meses, con una mediana de 58,5 meses y un mínimo y máximo de 9 y 141 meses.

En las pacientes con RI con CMDAE el tiempo medio de seguimiento fue  $79,5 \pm 34$  meses y una mediana de 81 meses y  $52,3 \pm 27,1$  meses con una mediana de 54 meses en las pacientes con RI con prótesis ( $p < 0,05$ )

TIEMPO SEG.	MAP (n = 134)	CMDAE (n = 43)	PRÓTESIS (n = 88)	p valor
Media $\pm$ D.E.	61 $\pm$ 32	79,5 $\pm$ 34	52,3 $\pm$ 27,1	0,000
Mediana	58,5	81	54	

Tabla 43. Descriptivos de la variable tiempo de seguimiento según el tipo de RI en el grupo MAP (meses).

**EXITUS:**

Existieron 10 exitus (7,5%) durante un período medio de seguimiento de  $61 \pm 32$  meses, con una mediana de 58,5 meses y un mínimo y máximo de 9 y 141 meses. Las características de estas 10 pacientes vienen representadas en la Tabla 44.

El tiempo medio entre la cirugía y el exitus fue  $58,9 \pm 27,4$  meses, una mediana de 61 meses y un mínimo y máximo de 8,9 y 109,7 meses.

A los 5 y 7 años la supervivencia global para estas pacientes fue de 94,7 y 86,6% (Figura 15).

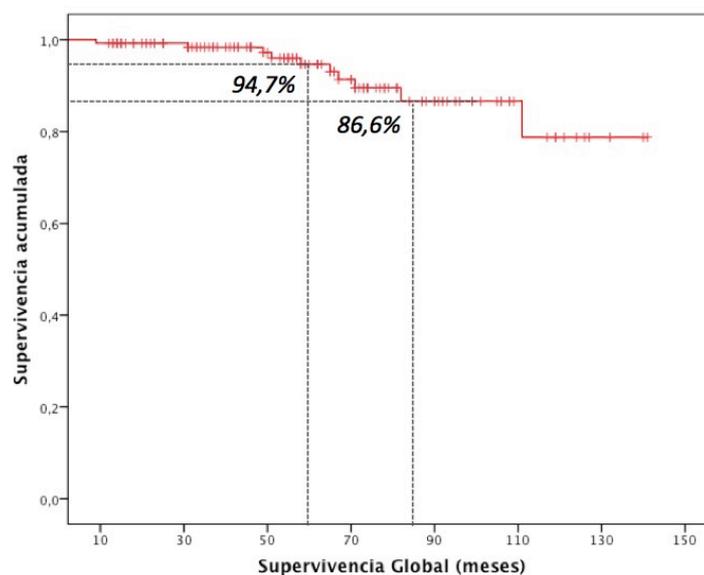


Figura 15. Supervivencia global a los 5 y 7 años del grupo MAP.

	Edad	T	N	Estadio	Molec.	Grado	Axila	RI	+R	Tiempo (meses)
1	38	T2	N1	IIB	Lum. A	0	BGC+LA	CMDAE	-	31,2
2	39	T1	N0	IA	Lum. B	II	BGC	CMDAE	O + V	81,4
3	34	T2	N0	IIA	TN	II	BGC	CMDAE	O	109,7
4	43	T3	N1	IIIA	TN	III	LA	CMDAE	O + V	8,9
5	30	T3	N1	IIIA	Lum. A	III	LA	CMDAE	O	70,3
6	41	T2	N2	IIIA	Lum. B	III	BGC+LA	CMDAE	O + V	48,6
7	31	T3	N1	IIIA	Lum. A	II	BGC+LA	CMDAE	O	64,4
8	41	T1	N0	IA	Her2	II	BGC	CMDAE	O + V	57,7
9	48	T2	N1	IIB	Lum. A	I	BGC+LA	Prót-Exp	O + V	51
10	49	Tis	N0	0	TN	III	BGC	CMDAE	O + V + RL	66,4

Tabla 44. Características clínico-patológicas de los exitus en el grupo MAP (O: ósea; V: visceral; RL: recidiva local)

## RECIDIVAS:

El total de recidivas fue 21 en 19 pacientes (14,2% / 134): 4 recidivas locales, 3 recidivas regionales y 14 recidivas sistémicas. La distribución de frecuencias según el tipo de RI fue estadísticamente significativo ( $p > 0,05$ ) para las recidivas regionales y sistémicas (Tabla 45).

RECIDIVAS	MAP (n = 134)	CMDAE (n = 43)	PRÓTESIS (n = 91)	p valor
RL	4 (3%)	3 (7%)	1 (1,1%)	0,099
RR	3 (2,2%)	3 (7%)	0	0,031
RS	14 (10,4%)	10 (23,2%)	4 (4,4%)	0,002

Tabla 45. Distribución de frecuencias de las recidivas en el grupo MAP y comparación según el tipo de RI

El tiempo medio entre la cirugía y la aparición de recidiva fue  $38 \pm 26,7$  meses, con una mediana de 30,8, y un mínimo y máximo de 4,1 y 93,8 meses.

El tiempo medio de seguimiento para cualquier recidiva fue  $55,8 \pm 31,2$  meses, con una mediana de 55 meses y con un mínimo y máximo de 4 y 140 meses.

La supervivencia libre de enfermedad para cualquier recidiva fue de 86,5% y 81% a los 5 y 7 años respectivamente (Figura 16).

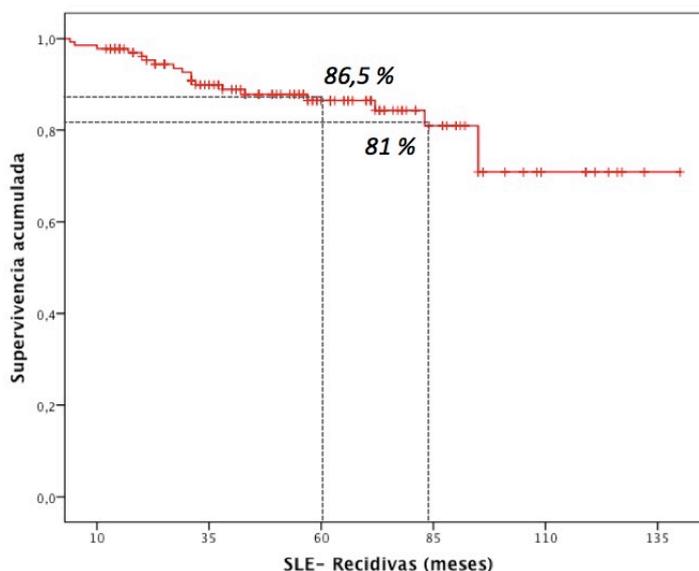


Figura 16. Supervivencia libre de enfermedad para cualquier recidiva a los 5 y 7 años del grupo MAP.

### Locales:

En el grupo de las pacientes sometidas a MAP se diagnosticaron 4 recidivas locales (RL) que representan el 2,9% de las pacientes y el 19% de todas las recidivas (21). No se observó una distribución con diferencias estadísticamente significativas según el tipo de reconstrucción inmediata (RI) ( $p > 0,05$ ). Las características de estas recidivas locales se muestran en la Tabla 46.

RL	Edad	T	N	Estadio	Molec.	Grado	Axila	RI	IQ-RL (meses)	Exitus
1	37	T2	N1	IIb	Lum.A	-	BGC+LA	CMDAE	93,5	No
2	41	T2	N1	IIb	Lum.B	II	BGC+LA	Prot-exp	17	No
3	35	T2	N1	IIb	Her2	I	BGC+LA	CMDAE	21	No
4*	49	Tis	N0	0	-	III	BGC	CMDAE	30,6	Sí

Tabla 46. Características clínicas y patológicas de las recidivas locales en el grupo MAP. \*Asoció recidiva sistémica ósea

El tiempo medio entre la cirugía y la recidiva local fue  $40,5 \pm 35,7$  meses y una mediana de 25,8 meses (17 – 93,5).

EL tiempo medio de seguimiento para las recidivas locales fue  $59,2 \pm 31,3$  meses, con una mediana de 58 meses y con un mínimo y máximo de 9 y 140 meses. La supervivencia libre de enfermedad para las recidivas locales a los 5 y 7 años fue de 97,4% (Figura 17).

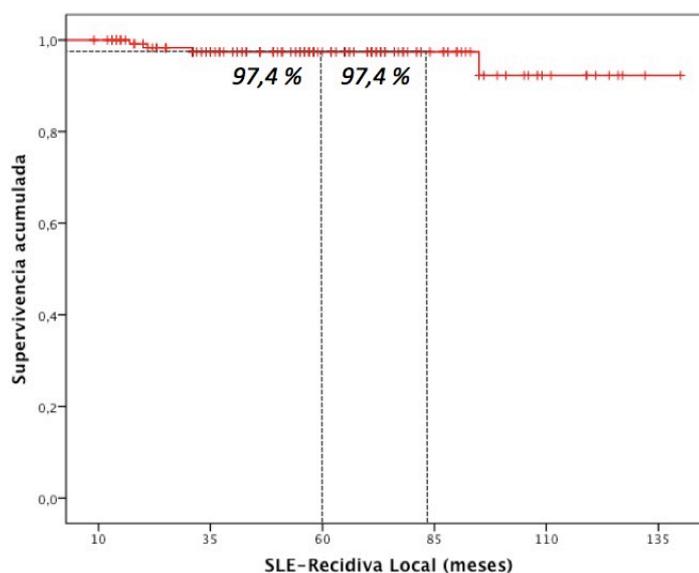


Figura 17. Supervivencia libre de enfermedad para recidiva local a los 5 y 7 años del grupo MAP.

## Regionales:

En el grupo de las pacientes sometidas a MAP se diagnosticaron 3 recidivas regionales (RR) que representan el 2,2% de las pacientes y el 14,2 % de todas las recidivas (21). Se observó una distribución estadísticamente significativa según el tipo de reconstrucción inmediata (RI) ( $p < 0,05$ ,  $p = 0,040$ ). Una de los casos asoció una recidiva sistémica tipo ósea. Las características de estas recidivas regionales se muestran en la Tabla 47.

RR	Edad	T	N	Estadio	Molec.	Grado	Axila	RI	IQ-RR (meses)	Exitus
1*	35	T2	N0	Ila	Lum.B	III	BGC	CMDAE	27	No
2	37	T1	N0	Ia	TN	III	BGC	CMDAE	10,5	No
3	49	T2	N0	Ila	Lum.A	II	BGC	CMDAE	82,4	No

Tabla 47. Características clínicas y patológicas de las recidivas regionales en el grupo MAP

\*Asoció recidiva ósea.

El tiempo medio entre la cirugía y la recidiva local fue  $39,9 \pm 37,6$  meses y una mediana de 27 meses (10,5 – 82,4).

EL tiempo medio de seguimiento para las recidivas regionales fue  $60,1 \pm 31,8$  meses, con una mediana de 58 meses y con un mínimo y máximo de 10 y 140 meses. La supervivencia libre de enfermedad para las recidivas regionales fue de 98,4% y 95% a los 5 y 7 años (Figura 18).

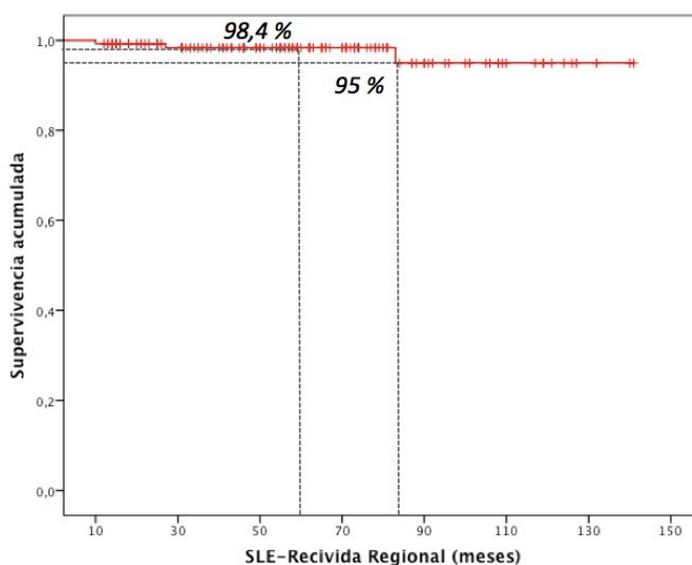


Figura 18. Supervivencia libre de enfermedad para recidiva regional a los 5 y 7 años del grupo MAP.

### Loco-regionales (RLR):

En total se diagnosticaron 7 recidivas loco-regionales (5,2%). El tiempo medio entre la MAP y la recidiva loco-regional fue  $40,3 \pm 33,3$  meses, con una mediana de 27 meses (10,5 – 93,5).

El tiempo medio de seguimiento para las recidivas loco-regionales fue  $58,1 \pm 31,3$  meses, con una mediana de 57 meses y un mínimo y máximo de 9 y 140 meses.

La supervivencia libre de enfermedad para las recidivas loco-regionales fue 95,8% y 92,2% a los 5 y 7 años (Figura 19).

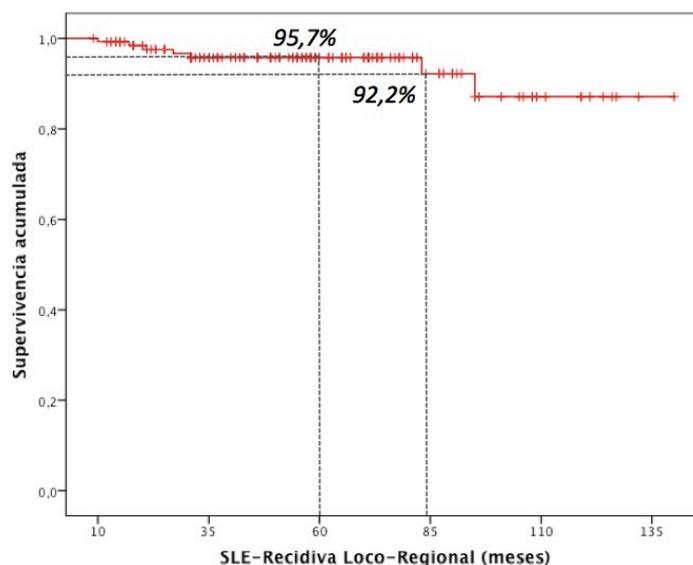


Figura 19. Supervivencia libre de enfermedad para recidiva loco-regional a los 5 y 7 años del grupo MAP.

### Sistémicas:

Se diagnosticaron 14 recidivas sistémicas (RS), representando el 10,4% de las pacientes y el 66,7% de todas las recidivas (21). La distribución según el tipo de RI fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Las características de estas recidivas sistémicas se muestran en la Tabla 48.

RS	Edad	Tipo	T	N	Estadio	Molec.	Grado	Axila	RI	IQ-RS (meses)	Exitus
1	48	O+V	T2	N1	IIB	Lum.A	I	BGC+LA	Prót-Exp	23,6	Sí
2	31	O+V	T3	N1	IIIA	Lum.A	II	BGC+LA	CMDAE	31,5	Sí
3	41	O+V	T1	N0	IA	Lum.B	II	BGC	CMDAE	37,5	Sí
4	34	O	T2	N0	IIA	TN	II	BGC	CMDAE	43,1	Sí
5	49	O	T1	N0	IA	Her2	III	BGC	Prót-Exp	93,8	No
6*	35	O	T2	N0	IIA	Lum.B	III	BGC	CMDAE	35,2	No
7	39	O+V	T1	N0	IA	Her2	II	BGC	CMDAE	56,2	Sí
8	30	O	T3	N1	IIIA	Lum.A	III	LA	CMDAE	19,8	Sí
9	38	V	T3	N1	IIIA	Lum.B	III	LA	Prót-Exp	30,8	No
10	43	O+V	T3	N1	IIIA	TN	III	LA	CMDAE	4,1	Sí
11	41	O+V	T2	N2	IIIA	Lum.B	III	BGC+LA	CMDAE	28,5	Sí
12	54	O	T2	N3	IIIC	Lum.B	II	BGC+LA	CMDAE	71,3	No
13	33	O	T2	N3	IIIC	TN	III	LA	Prót-Exp	5,4	No
14**	49	O	Tis	N0	0	-	III	BGC	CMDAE	34,8	Sí

Tabla 48. Características clínicas y patológicas de las recidivas sistémicas en el grupo MAP.

\*Asoció recidiva regional; \*\*Asoció recidiva local

Presentaron recidiva ósea aislada 7 pacientes (50%), visceral de forma aislada una paciente (7,2%), y recidiva ósea más visceral 6 pacientes (42,8%)

El tiempo medio entre la cirugía y la recidiva sistémica fue  $36,8 \pm 24$  meses y una mediana de 33,2 meses (4,1 – 93,8).

El tiempo medio de seguimiento para las recidivas sistémicas fue  $57,9 \pm 32,1$  meses, con una mediana de 56 meses y un mínimo y máximo de 4 y 141 meses.

La supervivencia libre de enfermedad para recidivas sistémicas fue del 88,7% y 86,6% a los 5 y 7 años (Figura 20).

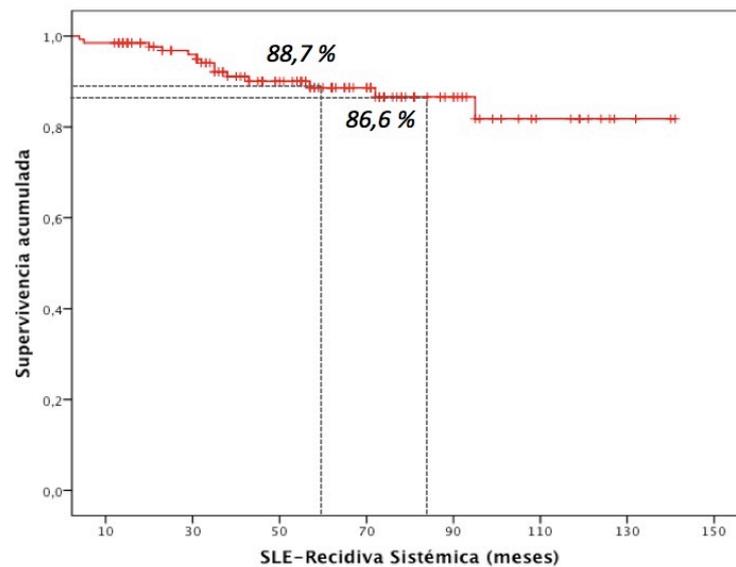


Figura 20. Supervivencia libre de enfermedad para recidiva sistémica a los 5 y 7 años del grupo MAP.

	2a (24 m)	5a (60 m)	7a (84 m)	10a (120m)
SG	99,3%	94,7%	86,6%	78,7%
SLE	94,4%	86,5%	81%	70,9%
SLE – RL	99,2%	97,4%	97,4%	92,3%
SLE – RR	99,3%	98,4%	95,8%	87,1%
SLE – RLR	98,4%	95,8%	92,2%	87,1%
SLE - RS	97,7%	88,7%	86,6%	81,8%

Tabla 49. Supervivencia global y libre de enfermedad a los 2, 5, 7 y 10 años en el grupo MAP

	TOTALES	RL	RR	RLR	RS
Frecuencia y %	21 (14,2%)	4 (2,9%)	3 (2,2%)	7 (5,2%)	14 (10,4%)
Tiempo MAP - R	38 ± 26,7	40,5 ± 35,7	39,9 ± 37,6	40,3 ± 33,3	36,8 ± 24
Tiempo seg.	55,8 ± 31,2	59,2 ± 31,3	60,1 ± 31,8	58,1 ± 31,3	57,9 ± 32,1

Tabla 50. Resumen del número de recidivas, tiempo entre la MAP y la recidiva y tiempo de seguimiento según las recidivas (meses).

### **Mastectomía estándar (ME):**

Como se explicó en el apartado de “Pacientes y métodos”, el grupo de mastectomía estándar (ME) está formado por 121 pacientes, tras la selección retrospectiva de las pacientes en cuanto a la edad ( $\leq 65$  años), diagnóstico histológico (infiltrantes) y tiempo de seguimiento (mismo año de cirugía) (Figura 21), con la intención de conseguir un grupo homogéneo para poder contrastar sus resultados con los del grupo MAP+RI.

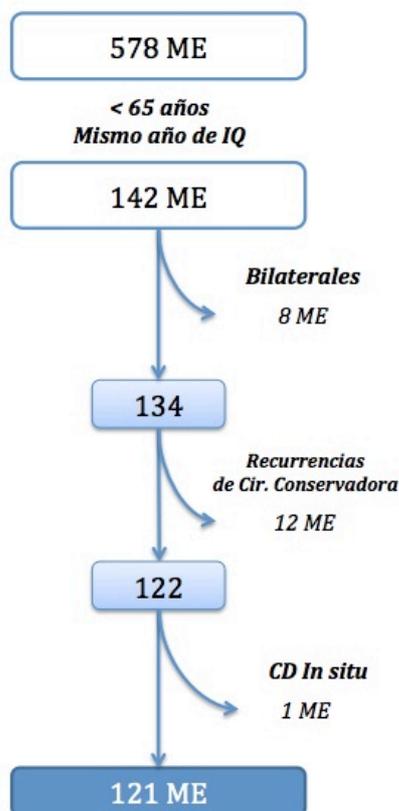


Figura 21. Composición del grupo ME

### **EDAD:**

Los resultados obtenidos en relación con la variable edad se muestran en la Tabla 51. La edad media de las pacientes del grupo ME fue  $49,55 \pm 9,1$  años, con una mediana de 50 años y un rango entre 28 y 65 años.

Fueron menores de 50 años el 48,8% de las pacientes (59). El grupo de pacientes entre los 41 y los 50 años estaba formado por 46 pacientes (38%).

EDAD	ME (n = 121)
Media $\pm$ D.S.	49,55 $\pm$ 9,1
Mediana	50
< 50	59 (48,8%)
$\geq$ 50	62 (51,2%)
$\leq$ 40	19 (15,7%)
41 – 50	46 (38%)
51 – 60	37 (30,6%)
$\geq$ 61	19 (15,7%)

Tabla 51. Descriptivos y distribución de frecuencias de la variable edad en el grupo ME

### TAMAÑO:

El tamaño medio de los tumores fue 39,9  $\pm$  22,4 mm, con una mediana de 35 mm y un rango entre 3 y 110 mm.

El 52,9% de los tumores tenía unas dimensiones  $>20$  y  $\leq 50$  mm; el 25,6% eran  $>50$  mm (Tabla 52).

Los tumores de 30 pacientes (24,8%) fueron multicéntricos.

TAMAÑO	Frecuencia (%)
Medio $\pm$ D.S.	39,98 $\pm$ 22,423
Mediana	35
$\leq 20$	26 (21,5%)
21 – 50	64 (52,9%)
$> 50$	31 (25,6%)

Tabla 52. Descriptivos y distribución de frecuencias de la variable tamaño tumoral en el grupo ME

### GANGLIOS AXILARES:

La distribución de la afectación axilar (pN) según la clasificación TNM viene representada en la Tabla 53.

Si evaluamos la afectación metastásica o no de la axila, el 72,7% de las pacientes (88) presentaron uno o más ganglios patológicos ( $\geq$  pN1) y fueron pN1 (1 – 3 ganglios) y pN2 (4 – 9 ganglios) (37 y 36 pacientes).

pN	Frecuencia (%)
pN0	33 (27,3%)
≥ pN1	88 (72,7%)
pN0	33 (27,3%)
pN1	37 (30,6%)
pN2	36 (29,8%)
pN3	15 (12,4%)

Tabla 53. Distribución de frecuencias de la variable ganglios en el grupo ME

### TIPO HISTOLÓGICO:

El 86% de las pacientes (104) con ME presentaron tumores tipo carcinoma ductal infiltrante (CDI), el 11,6% (14) carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) y el 2,4% (3) de las pacientes otros tipos histológicos (Tabla 54).

TIPO HISTOLÓGICO	(n = 104)
CDI	104 (86%)
CLI	14 (11,6%)
Otros	3 (2,4%)

Tabla 54. Distribución de frecuencias de la variable tipo histológico del grupo ME

### GRADO HISTOLÓGICO:

No disponemos de información sobre el grado histológico tumoral en 16 casos. Los grados histológicos se muestran en la Tabla 55. Más de la mitad de los tumores fueron grado histológico III (55,3%, 58 pacientes), mientras que solo el 9,5% (10 pacientes) fueron grado histológico I. El grado histológico II vino representado por el 35,2% de las pacientes (37).

GRADO HISTOLÓGICO	(n = 105)
I	10 (9,53%)
II	37 (35,23%)
III	58 (54,24%)

Tabla 55. Distribución de frecuencias de la variable grado histológico en el grupo ME

### CLASIFICACIÓN MOLECULAR:

En relación a la clasificación molecular no disponemos de información en 7 casos, por lo que basaremos los resultados en 108 pacientes. Presentaron receptores hormonales positivos (estrógenos y/o progesterona) los tumores de 89 pacientes (80,2%). El subtipo molecular más frecuente fue el Luminal B, presente en 35 tumores (32,4% pacientes), seguido del Luminal A en 33 tumores (31,2% de las pacientes). Los subtipos moleculares Her2 y triple negativo estaban presentes en los tumores de 8 y 19 pacientes respectivamente (Tabla 56).

CLASIFICACIÓN MOLECULAR	(n = 108)
R. Hormonales +	81 (75%)
R. Hormonales -	27 (25%)
Luminal A	33 (30,56%)
Luminal B	35 (32,40%)
Luminal B – Her2	13 (12,04%)
Her2	8 (7,4%)
Triple negativo	19 (17,6%)

Tabla 56. Distribución de frecuencias de la variable clasificación molecular del grupo ME

### CIRUGÍA AXILAR:

En el 57,8% de las pacientes (70) se realizó linfadenectomía axilar (LA) de inicio sin biopsia de ganglio centinela (BGC) previa (Tabla 57).

En 51 pacientes (42,2%) se llevó a cabo biopsia selectiva del ganglio centinela. En el 56,9% de este grupo (29 pacientes) el ganglio fue positivo para metástasis realizándose posteriormente LA, excepto en 3 pacientes por micrometástasis. En 22 pacientes (43,1%) el ganglio centinela fue negativo para metástasis por lo cual no se realizó LA, excepto en 7 pacientes. Por tanto, el 64,7% (33 pacientes) de las 51 pacientes a las que se le realizó BGC se completó el estudio con LA (Figura 22 y Figura 23).

CIRUGÍA AXILAR	(n = 121)
BGC	18 (14,9%)
BGC + LA	33 (27,3%)
LA	70 (57,8%)

Tabla 57. Distribución de frecuencias de la variable cirugía axilar del grupo ME

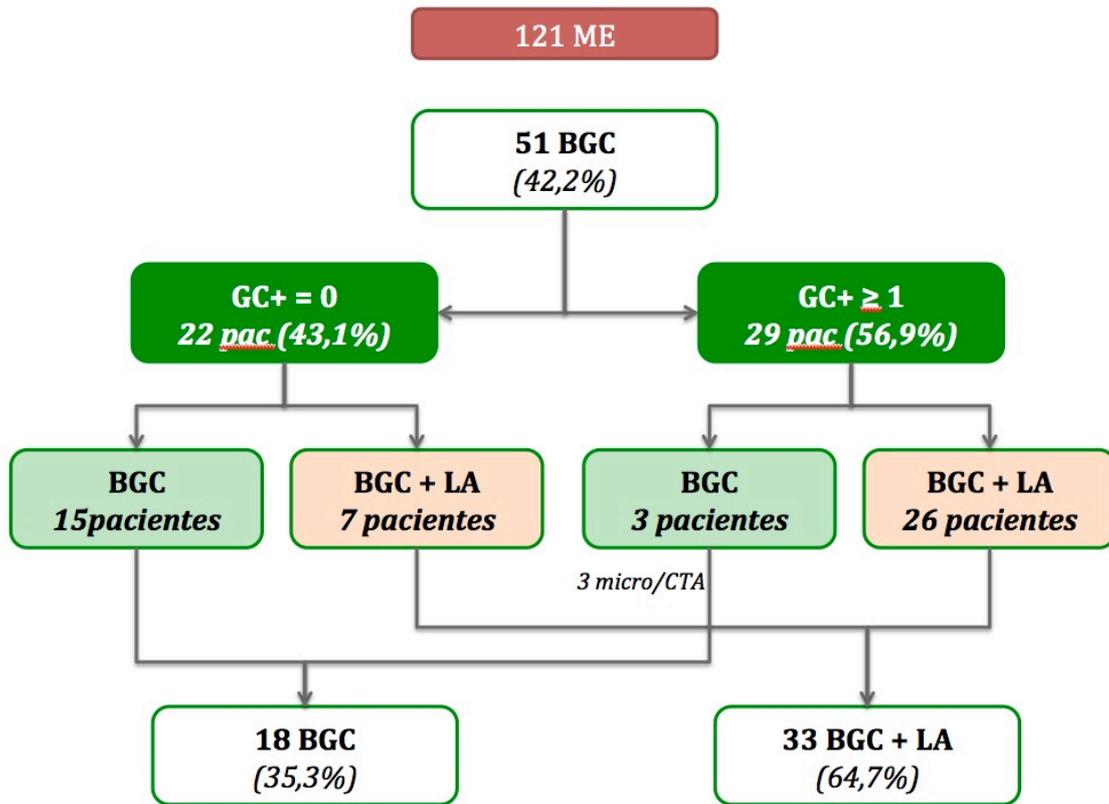


Figura 22. Cirugía axilar según el resultado del ganglio centinela en el grupo ME

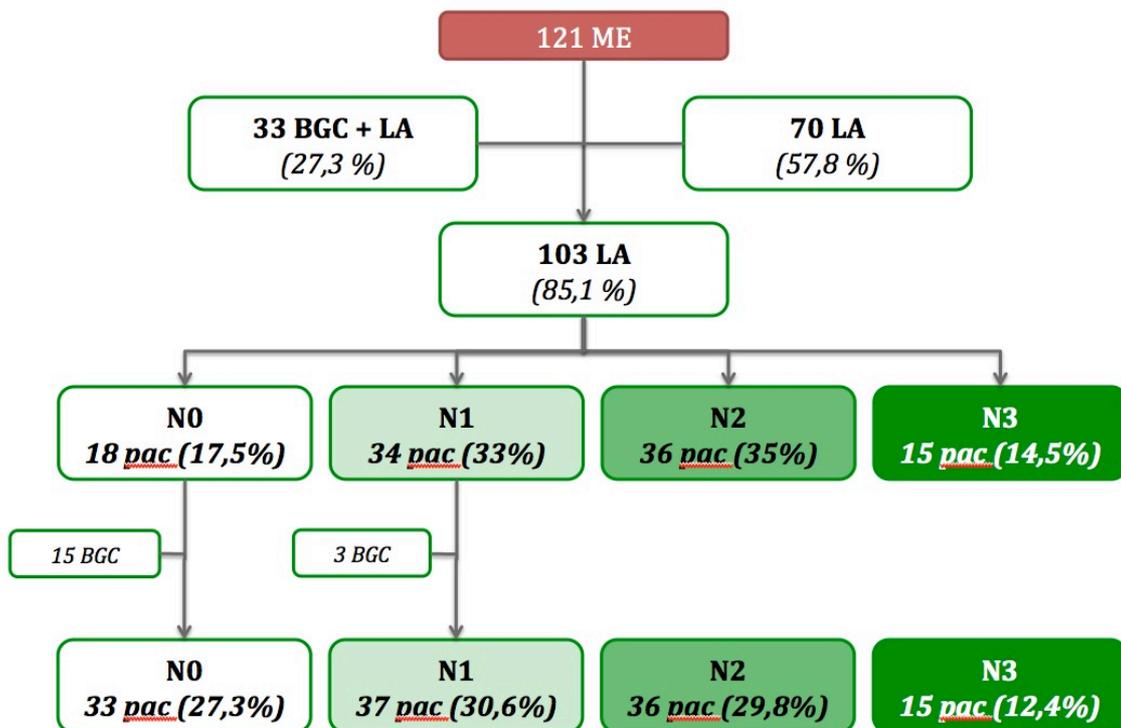


Figura 23. pN tras BGC, BGC+LA y LA en el grupo ME

La mediana de ganglios centinelas (GC) identificados en las 51 pacientes a las que se realizó biopsia del ganglio centinela fue 2 (1 - 4), siendo la mediana de ganglios centinelas positivos 1 (1 - 3). La mediana de ganglios axilares obtenidos en la LA después de BGC (33) fue de 15 (3 - 28), y la mediana de ganglios no centinelas positivos fue de 3 (1 - 19) (Tabla 58).

Ganglios (Mediana) BGC	
Nº Ganglios Centinelas (GC)	2 (1 - 4)
Nº GC positivos	1 (1 - 3)
Nº Ganglios No Centinelas (GNC)	15 (3 - 28)
Nº GNC positivos	3 (1 - 19)

Tabla 58. Descriptivos de la variable Nº de ganglios en las BGC (51) que posteriormente se realizó LA (33) en el grupo ME

La mediana de ganglios axilares obtenidos en las 70 pacientes a las que se le practicó LA de inicio fue 15 (3 - 35) y 5 la mediana de ganglios axilares positivos (1 - 21) (Tabla 59).

Ganglios (Mediana) LA	
Nº Ganglios No Centinelas (GNC)	15 (3 - 35)
Nº GNC positivos	5 (1 - 21)

Tabla 59. Descriptivos de la variable Nº de ganglios en la LA (70) en el grupo ME

### ESTADIOS:

Los tumores con estadio avanzado (IIb + III) representaron el 70,2% (85 pacientes) frente a los tumores en estadio inicial (29,8%, 36 pacientes) (I + IIa) (Tabla 60).

ESTADIOS	(n = 121)
I	12 (9,9%)
II	46 (38%)
III	63 (52,1%)
I + IIa	36 (29,8%)
IIb + III	85 (70,2%)

Tabla 60. Distribución de frecuencias de la variable estadio en el grupo ME

### **DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN:**

El tiempo medio de hospitalización de las pacientes sometidas a mastectomía estándar (ME) fue de  $2,5 \pm 1,9$  días, con una mediana de 2 días y con un rango entre 1 y 10 días.

### **RADIOTERAPIA (RT):**

No disponemos de información en 4 pacientes. Tras excluir aquellos tumores que recibieron radioterapia (RT) por recidiva loco-regional, el 52,1% de las pacientes (61) recibieron radioterapia tras la cirugía por los motivos siguientes: ganglios positivos  $\geq 4$  (29,5%; 18 pacientes), tamaño  $\geq 50$  mm (31,2%, 19 pacientes), tamaño  $\geq 50$  mm y ganglios  $\geq 4$  (37,7%, 23 pacientes) y en una paciente se desconoce el motivo (1,6%) (Tabla 61).

<b>RADIOTERAPIA</b>	<b>(n = 117)</b>
<i>Sí</i>	61 (52,1%)
<i>No</i>	56 (47,9%)
<i>Ganglios (<math>\geq 4</math>)</i>	18 (29,5%)
<i>Tamaño (<math>\geq 50</math>mm)</i>	19 (31,2%)
<i>Ganglios + Tamaño</i>	23 (37,7%)
<i>Desconocido</i>	1 (1,6%)

Tabla 61. Distribución de frecuencias de la variable radioterapia postmastectomía (RTPM) y motivo de radioterapia (RT) en el grupo ME

### **QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (QTN):**

El 23,3% (28 pacientes) recibió quimioterapia neoadyuvante (QTN).

### **TIEMPO CIRUGÍA – TRATAMIENTO SISTÉMICO:**

No disponemos de información en 4 pacientes, por lo que los resultados están basados en un total de 117 pacientes.

El tiempo medio entre la mastectomía estándar y el tratamiento sistémico fue  $29 \pm 12,3$  días, con una mediana de 28 días y un rango entre 2 y 66 días. El

91,5% de las pacientes (107) iniciaron el tratamiento sistémico después de la cirugía antes de los 45 días (Tabla 62).

TIEMPO IQ - QT	(n = 117)
Media $\pm$ D.S. (días)	28,9 $\pm$ 12,3
Mediana (días)	28
$\leq$ 45 días (%)	107 (91,5%)
$>$ 45 días (%)	10 (8,5%)

Tabla 62. Descriptivos y distribución de frecuencias de la variable tiempo cirugía - quimioterapia en el grupo ME

### TIEMPO DE SEGUIMIENTO:

En el grupo ME hubo 2 pérdidas de seguimiento, por lo que basaremos los resultados en 119 pacientes. El tiempo medio de seguimiento fue de 61,2  $\pm$  37,6 meses, con una mediana de 56 meses y un mínimo y máximo de 1 y 142 meses.

### EXITUS:

En este grupo se produjeron 22 exitus (18,5%) en las 119 pacientes de las que disponemos información durante un período medio de seguimiento de 61,2  $\pm$  37,6 meses, con una mediana de 56 meses y un mínimo y máximo de 1 y 142 meses. Las características de estas 22 pacientes viene representado en la Tabla 63.

El tiempo medio entre la cirugía y el exitus fue 36,4  $\pm$  25,5 meses, una mediana de 31,5 meses y un mínimo y máximo de 1 y 80 meses.

	Edad	T	N	Estadio	Molec.	Grado	Axila	+R	Tiempo (meses)
1	52	T2	N0	IIA	T.N.	III	BGC	-	64
2	59	T2	N1	IIB	Lum. A	II	BGC+LA	-	40
3	60	T1	N1	IIA	T.N.	III	BGC+LA	-	16
4	55	T2	N1	IIB	T.N.	III	BGC+LA	RL	27
5	58	T2	N3	IIIC	Lum. B	III	BGC+LA	RR	57
6	33	T4	N1	IIIB	T.N.	III	LA	O+V	11
7	33	T2	N1	IIB	Lum. B	III	LA	O+V	27
8	34	T3	N1	IIIA	Lum. B	III	LA	O+V	45
9	37	T2	N2	IIIA	Lum. B	III	LA	O+V	47
10	44	T4	N3	IIIC	Lum. A	III	LA	O	9
11	46	T3	N1	IIIA	Lum. A	0	LA	O+V	66
12	51	T4	N1	IIIB	Lum. A	0	BGC+LA	O+V	20
13	51	T2	N2	IIIA	Lum. A	II	BGC+LA	O+V	80
14	53	T2	N2	IIIA	T.N.	II	LA	O	17
15	58	T3	N3	IIIC	T.N.	III	LA	O	14
16	59	T2	N1	IIB	Her2	III	LA	O+V	64
17	35	T4	N2	IIIB	Lum. B-Her2	III	LA	RL+O+V	36
18	35	T1	N1	IIA	-	III	LA	RL+V	66
19	41	T2	N0	IIA	T.N.	0	LA	RL + O+V	79
20	43	T2	N3	IIIC	T.N.	III	LA	RL + O	1
21	44	T3	N3	IIIC	T.N.	III	LA	RL + O	9
22	51	T3	N2	IIIA	T.N.	III	LA	RL + O	6

Tabla 63. Características clínico-patológicas de los exitus en el grupo ME (+R: recidiva asociada)

El 84,1% y 73,2% de las pacientes estaban vivas a los 5 y 7 años de seguimiento (Figura 24).

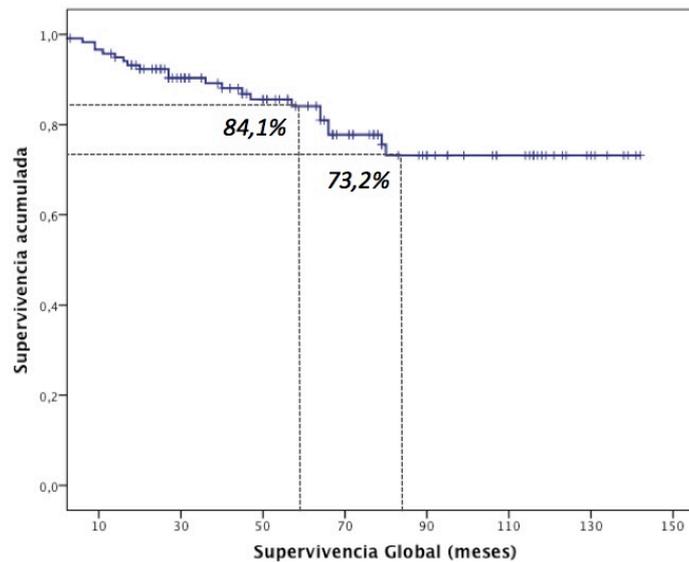


Figura 24. Supervivencia global a los 5 y 7 años del grupo ME.

### RECIDIVAS:

En total se diagnosticaron 48 recidivas (loco-regionales más sistémicas) en 40 de las 119 pacientes (33,6%): 8 recidivas locales (6,7%), 5 recidivas regionales (4,2%) y 35 recidivas sistémicas (29,4%) (Tabla 64).

El tiempo medio entre la cirugía y las recidivas fue de  $29,6 \pm 26,8$  meses y una mediana de 23 meses (1 – 122,1 meses).

RECIDIVAS	(n = 119)
RL	8 (6,7%)
RR	5 (4,2%)
RS	35 (29,4%)

Tabla 64. Distribución de frecuencias de la variable recidivas (locales, regionales y sistémicas) en el grupo ME

El tiempo medio de seguimiento para cualquier recidivas fue  $52,5 \pm 38,1$  meses y una mediana de 44 meses (1 – 141).

El 64,7% y 61% de las pacientes a los 5 y 7 años estaban libres de enfermedad para cualquier recidiva (Figura 25).

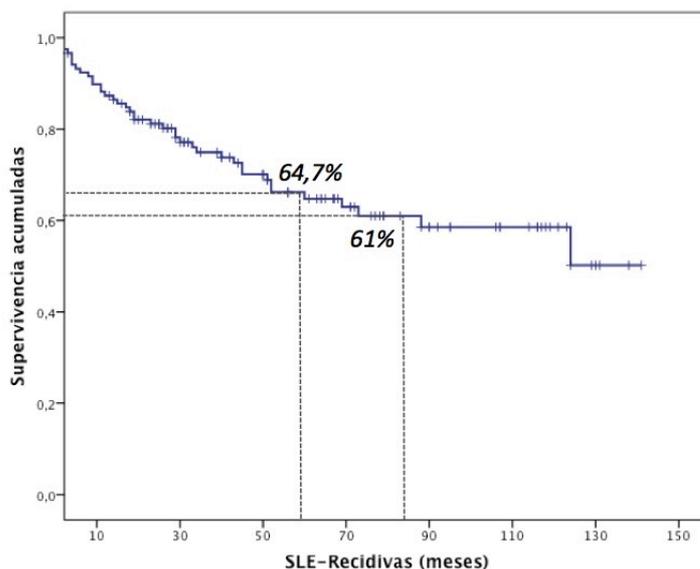


Figura 25. Supervivencia libre de enfermedad para cualquier recidiva a los 5 y 7 años del grupo ME.

### Locales:

En el grupo de las pacientes sometidas a ME se produjeron 8 recidivas locales (RL) que representaron el 6,8% del total de las pacientes y el 16,6 % de todas las recidivas (48). Las características de estas recidivas locales se muestran en la Tabla 65.

El tiempo medio entre la cirugía y la recidiva local fue de  $13,7 \pm 12,6$  meses y una mediana de 8,8 meses (3,6 – 33,8).

RL	Edad	T	N	Estadio	Molec.	Grado	Axila	+R	IQ-RL (m)	Exitus
1	35	T1	N1	IIA	-	III	LA	V	30,4	Sí
2	44	T3	N3	IIIC	TN	III	LA	O	6,7	Sí
3	41	T2	N0	IIA	TN	-	LA	O+V	33,8	Sí
4	51	T3	N2	IIIA	TN	III	LA	O	3,6	Sí
5	43	T2	N3	IIIC	TN	III	LA	O	1,2	Sí
6	42	T2	N2	IIIA	Lum.B	II	BGC+LA	O+V	10,8	No
7	35	T4	N2	IIIB	Lum.B Her2	III	LA	O+V	4,3	Sí
8	55	T2	N1	IIB	TN	III	BGC+LA	-	19	Sí

Tabla 65. Características clínicas y patológicas de las recidivas locales del grupo ME

El tiempo medio de seguimiento para las recidivas locales fue  $61,3 \pm 39$  meses con una mediana de 44 meses (1 – 142).

A los 5 y 7 años estaban libres de enfermedad para recidiva local el 92,5% de las pacientes (Figura 26).

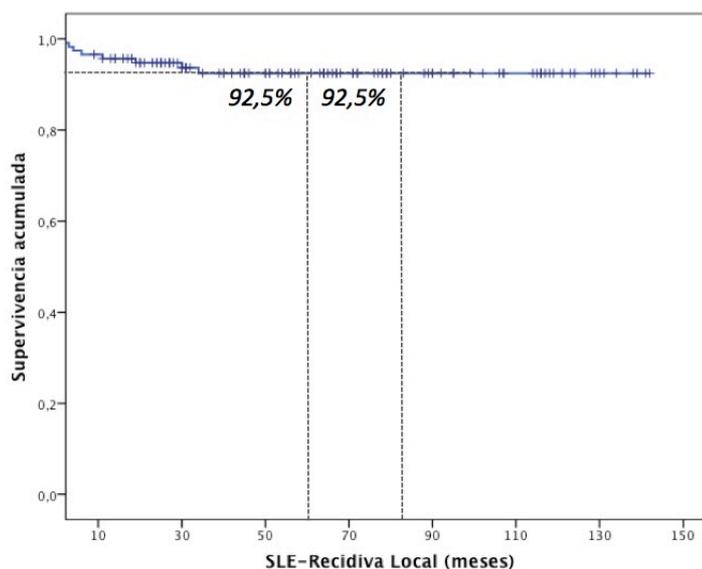


Figura 26. Supervivencia libre de enfermedad para recidiva local a los 5 y 7 años del grupo ME.

### Regionales:

En el grupo de mastectomía estándar (ME) se produjeron 5 recidivas regionales (RR) que representaron el 4,2% del total de las pacientes y el 10,4% de todas las recidivas (48). Las características de estas RR se muestran en la Tabla 66.

El tiempo medio entre la cirugía y la recidiva regional fue de  $34,3 \pm 25,5$  meses y una mediana de 32,5 meses (8,7 – 72,1 meses).

RR	Edad	T	N	Estadio	Molec.	Grado	Axila	+R	IQ-RR (m)	Exitus
1	37	T1	N0	IA	Lum.B	III	BGC+LA	-	72,1	No
2	42	T1	N0	IA	-	II	BGC	-	8,7	No
3	58	T2	N3	IIIC	Lum.B	III	BGC+LA	-	32,5	Sí
4	36	T1	N3	IIIC	-	-	LA	V	44,5	Sí
5	45	T3	N2	IIIA	Lum.B	III	LA	-	14,1	No

Tabla 66. Características clínica y patológicas de las recidivas regionales del grupo ME

El tiempo medio de seguimiento para las recidivas regionales fue  $58,9 \pm 36,7$  meses y una mediana de 54 meses (1 – 142).

EL 95,7% y 93,1% de las pacientes estaban libre de enfermedad para recidiva regional a los 5 y 7 años (Figura 27).

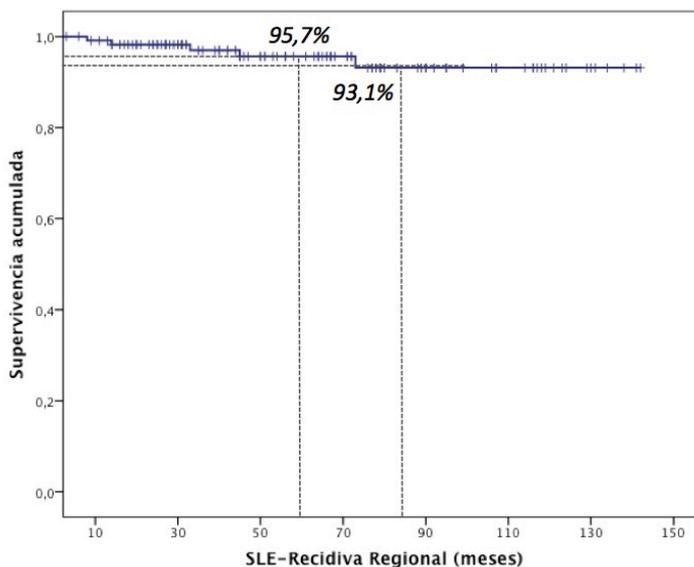


Figura 27. Supervivencia libre de enfermedad para recidiva regional a los 5 y 7 años del grupo ME.

### Loco – regionales:

Se diagnosticaron un total de 13 recidivas loco-regionales que representaron el 10,7% del total de las pacientes y el 27% de todas las recidivas (48). Las características clínica – patológicas de estas recidivas se muestran en la Tabla 65 y Tabla 66.

El tiempo medio entre la cirugía y la recidiva loco – regional fue de  $21,7 \pm 20,5$  meses y una mediana de 14,1 meses (1,2 – 72,1).

El tiempo medio de seguimiento para las recidivas loco - regionales fue  $57,3 \pm 37,4$  meses, con una mediana de 51 meses (1 – 142).

A los 5 y 7 años el 88,3% y 85,9% estaban libres de enfermedad para las recidivas loco – regionales (Figura 28).

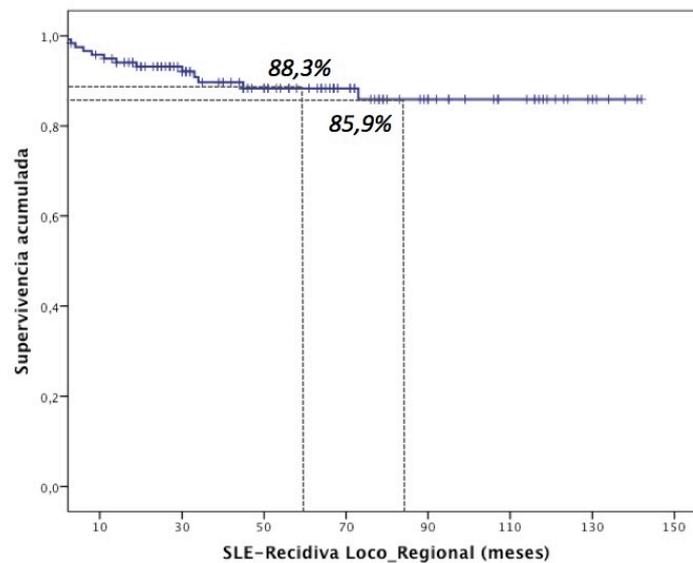


Figura 28. Supervivencia libre de enfermedad para recidiva loco-regional a los 5 y 7 años del grupo MAP.

### Sistémicas:

En relación a las recidivas sistémicas (RS) en el grupo de pacientes con mastectomía estándar (ME) no disponemos información debido a la pérdida de seguimiento en 4 pacientes, por lo que los resultados los basaremos sobre un total de 117 pacientes.

Se produjeron 35 recidivas sistémicas que representaron el 29,7% del total de las pacientes (117) y el 73% del total de las recidivas (48). Las características de las RS se muestran en la Tabla 67.

El tiempo medio entre la cirugía y la recidiva sistémica fue de  $32,6 \pm 28,5$  meses y una mediana de 27,5 meses (1 – 122,1).

El tiempo medio de seguimiento para las recidivas sistémicas fue  $56,8 \pm 38,6$  meses con una mediana de 51 meses (1 – 141).

A los 5 y 7 años el 68,3% y 64,7% de las pacientes estaban libres de enfermedad para recidiva sistémica (Figura 29).

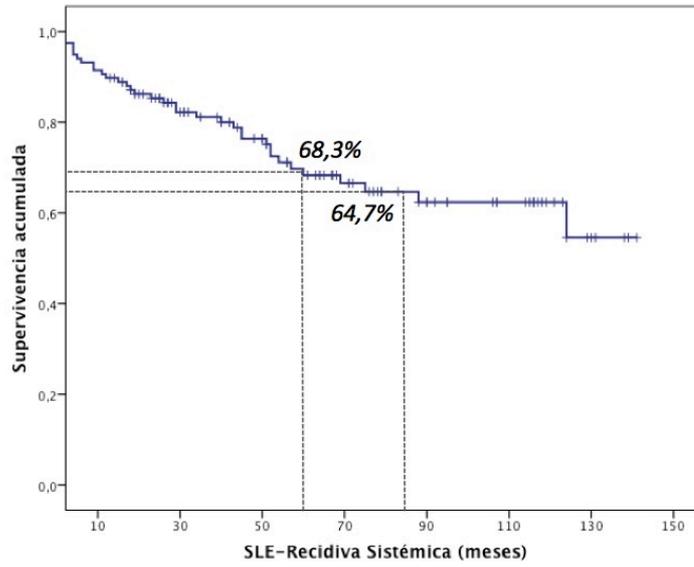


Figura 29. Supervivencia libre de enfermedad para recidiva sistémica a los 5 y 7 años del grupo ME.

RS	Tipo	Edad	T	N	Estadio	Molec.	Grado	Axila	+R	IQ-RL	Exitus
1	O+V	33	T2	N1	IIB	Lum.B	III	LA	-	23	Sí
2	O+V	58	T2	N1	IIB	Lum.B	-	BGC+LA	-	122,1	No
3	V	45	T3	N1	IIIA	Lum.B	I	BGC+LA	-	11,1	Sí
4	O+V	34	T3	N1	IIIA	Lum.B	III	LA	-	9,5	Sí
5	O+V	37	T2	N2	IIIA	Lum.B	III	LA	-	1	Sí
6	V	35	T1	N1	IIA	-	III	LA	RL	53,3	Sí
7	O+V	51	T2	N2	IIIA	Lum.A	II	BGC+LA	-	52	Sí
8	V	36	T1	N3	IIIC	-	-	LA	RR	44,5	Sí
9	V	47	T2	N0	IIA	Her2	III	BGC	-	59,7	No
10	O	44	T3	N3	IIIC	TN	III	LA	RL	4,8	Sí
11	O	58	T3	N3	IIIC	TN	III	LA	-	4,4	Sí
12	O+V	59	T2	N1	IIB	Her2	III	LA	-	45,0	Sí
13	O+V	43	T2	N2	IIIA	Lum.B	III	LA	-	87,1	No
14	O+V	46	T3	N1	IIIA	Lum.A	-	LA	-	42,5	Sí
15	O+V	41	T2	N0	IIA	TN	-	LA	RL	56,7	Sí
16	O	51	T3	N2	IIIA	TN	III	LA	RL	4,1	Sí
17	O	39	T3	N2	IIIA	-	I	LA	-	29,4	No
18	O	43	T2	N3	IIIC	TN	III	LA	RL	1,2	Sí
19	O	44	T4	N3	IIIC	Lum.A	III	LA	-	8,9	Sí
20	O+V	42	T2	N2	IIIA	Lum.B	II	BGC+LA	RL	74,0	No
21	O	43	T1	N2	IIIA	Lum.B	II	BGC+LA	-	68,7	Sí
22	O	43	T2	N2	IIIA	Lum.B-H2	III	LA	-	51,8	No
23	O	56	T2	N2	IIIA	Luminal A	II	LA	-	12,1	No
24	V	59	T2	N2	IIIA	-	II	LA	-	50,6	Sí
25	O+V	35	T4	N2	IIIB	Lum.B-H2	III	LA	RL	34,4	Sí
26	V	48	T4	N2	IIIB	Lum.B	III	LA	-	26,0	Sí
28	V	52	T2	N2	IIIA	Lum.A	II	LA	-	39,6	Sí
29	O+V	53	T2	N2	IIIA	TN	II	LA	-	5,9	Sí
30	O+V	51	T4	N1	IIIB	Lum.A	-	BGC+LA	-	16,9	Sí
31	O	62	T3	N3	IIIC	TN	II	LA	-	0,9	No
32	V	42	T3	N3	IIIC	Lum.B	III	LA	-	15,0	Sí
33	O	62	T2	N3	IIIC	TN	II	LA	-	28,9	Sí
34	O+V	33	T4	N1	IIIB	TN	III	LA	-	6,7	Sí
35	O+V	44	T3	N3	IIIC	Lum.B	II	LA	-	18,3	No

Tabla 67. Características clínico-patológicas de las recidivas sistémicas del grupo ME

	TOTALES	RL	RR	RLR	RS
Frecuencia y %	48 (40,3%)	8 (6,7%)	5 (4,1%)	13 (10,7%)	35 (29,7%)
Tiempo ME – R	29,6 ± 26,8	13,7 ± 12,6	34,3 ± 25,5	21,7 ± 20,5	32,6 ± 28,5
Tiempo seg.	52,5 ± 38,1	61,3 ± 39	58,9 ± 36,7	57,3 ± 37,4	56,8 ± 38,6

Tabla 68. Resumen del número de recidivas, tiempo entre la ME y la recidiva y tiempo de seguimiento según las recidivas (meses).

	2a (24 m)	5a (60 m)	7a (84 m)	10a (120m)
<i>SG</i>	92,4%	84,2%	73,2%	73,2%
<i>SLE</i>	81,3%	64,9%	61,1%	58,7%
<i>SLE – RL</i>	94,8%	92,5%	92,5%	92,5%
<i>SLE – RR</i>	98,3%	95,7%	93,1%	93,1%
<i>SLE – RLR</i>	93,2%	88,4%	85,9%	85,9%
<i>SLE - RS</i>	86,3%	69,4%	62,2%	62,2%

Tabla 69. Supervivencia global y libre de enfermedad a los 2, 5, 7 y 10 años en el grupo ME

## **Mastectomía ahorradora de piel vs Mastectomía estándar:**

En este apartado mostramos los resultados del estudio comparativo realizado entre los grupos MAP+RI (n = 115) y ME (n = 121) incluyendo solamente los casos de carcinoma infiltrante, para evaluar la comparabilidad entre ellos en relación a las variables clínico – patológicas y el tiempo de seguimiento que nos permitiría valorar las recidiva locales, regionales y sistémicas así como las curvas de supervivencia.

### **EDAD:**

Al relacionar ambos grupos según la edad se objetivaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). Igualmente existieron cuando se compararon según los grupos de edad  $\leq 40$ , 41 – 50, 51 – 60, y  $>60$  años o  $<50$  y  $\geq 50$  años ( $p < 0,05$ ) (Tabla 70 y Figura 30).

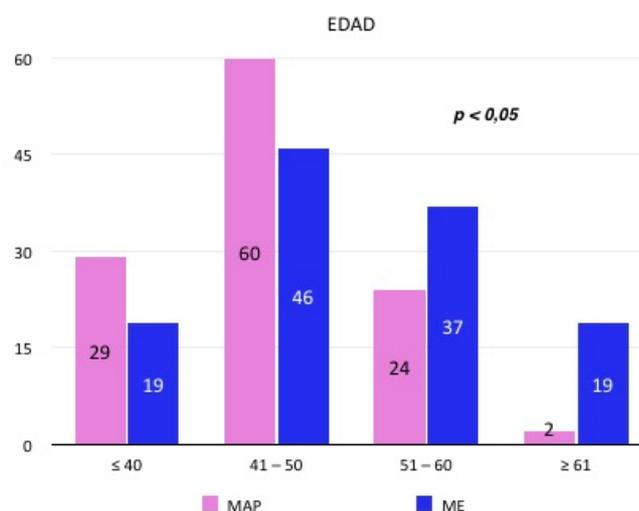


Figura 30. Comparación y distribución de frecuencias de la variable edad de los grupos MAP y ME

EDAD	MAP (n = 115)	ME (n = 121)	p valor
Media ± D.S.	44,5 ± 7,062	49,5 ± 9,168	0,000
Mediana	45	50	0,000
< 50	77,4%	48,8%	0,000
≥ 51	22,6%	51,2%	0,000
≤ 40	29 (25,2%)	19 (15,7%)	0,000
41 – 50	60 (52,2%)	46 (38%)	
51 – 60	24 (20,9%)	37 (30,6%)	
≥ 61	2 (1,7%)	19 (15,7%)	

Tabla 70. Comparación, descriptivos y distribución de frecuencias de la variable edad entre los grupos MAP y ME

## TAMAÑO:

La comparación de los tamaños medios tumorales de ambos grupos de pacientes mostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre el grupo ME y el MAP. Igualmente sucedió al comparar el tamaño de forma agrupada ( $\leq 20$  mm, 21-50 mm,  $>50$  mm) ( $p < 0,05$ ) (Tabla 71 y Figura 31).

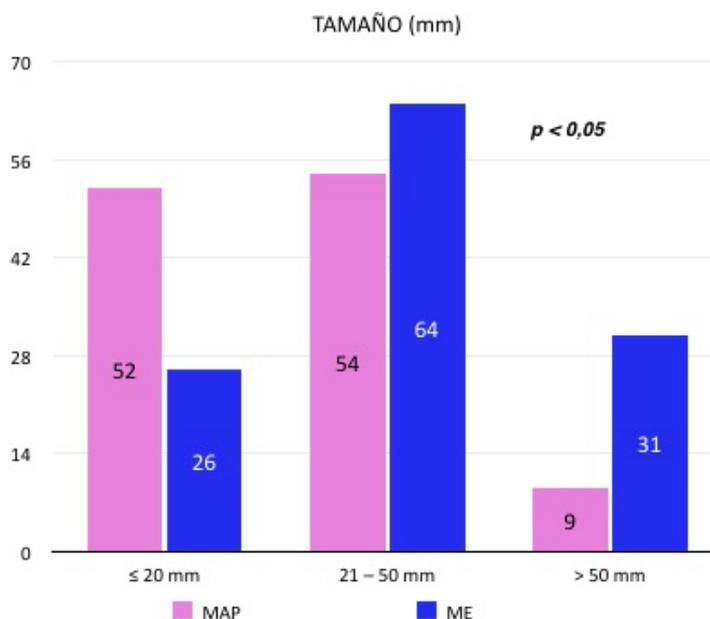


Figura 31. Comparación y distribución de frecuencias de la variable tamaño de los grupos MAP y ME

TAMAÑO	MAP (n = 115)	ME (n = 121)	p valor
Media ± D.S.	26,91 ± 17	39,98 ± 22,42	0,000
Mediana	24	35	-
≤ 20	52 (45,2%)	26 (21,5%)	0,000
21 - 50	54 (47%)	64 (52,9%)	
>50	9 (7,8%)	31 (25,6%)	

Tabla 71. Comparación y distribución de frecuencias de la variable tamaño entre los grupos MAP y ME

## GANGLIOS AXILARES:

En la comparación de ambos grupos según la afectación o no axilar (pN0 vs  $\geq$  pN1) no existieron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ). Sin embargo, cuando se compararon ambos grupos según el número de ganglios metastásicos (pN0 vs pN1 vs pN2 vs pN3) existieron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) (Tabla 72 y Figura 32).

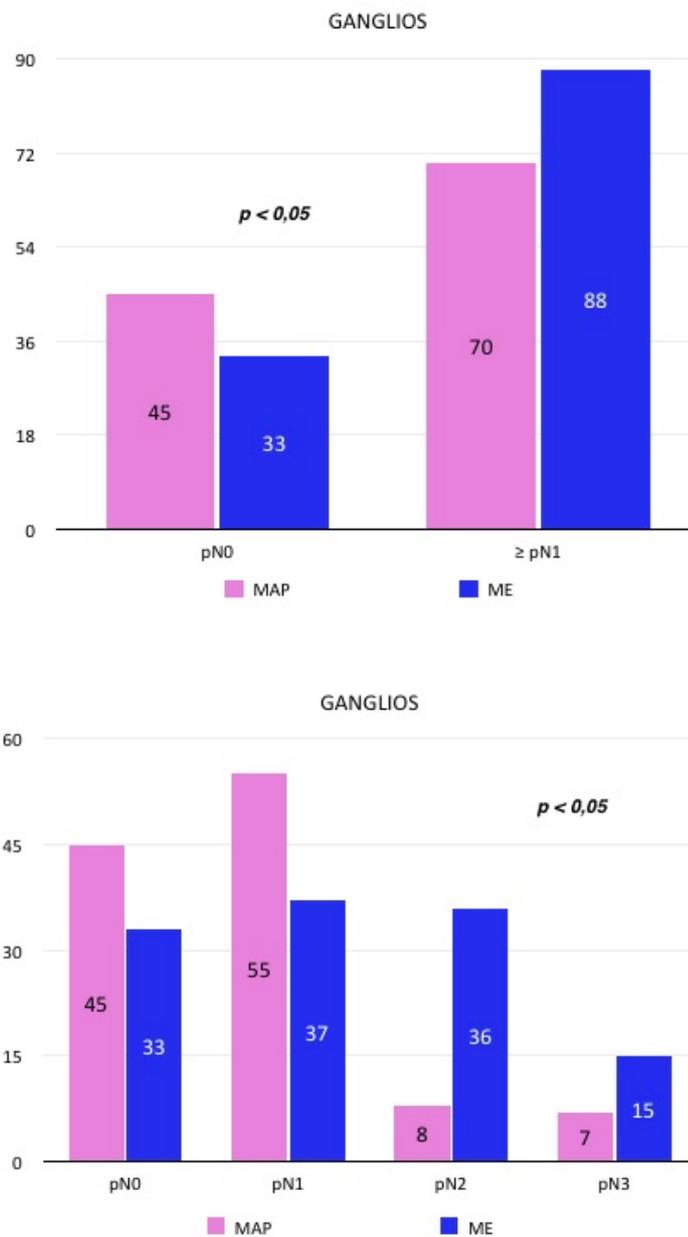


Figura 32. Comparación y distribución de la variable ganglios (pN0 vs ≥pN1; pN0-pN1-pN2-pN3) de los grupos MAP y ME

pN	MAP (n = 115)	ME (n = 121)	p valor
pN0	45 (39,1%)	33 (27,3%)	0,053
≥pN1	70 (60,9%)	88 (72,7%)	
pN0	45 (39,1%)	33 (27,3%)	0,000
pN1	55 (47,9%)	37 (30,6%)	
pN2	8 (7%)	36 (29,8%)	
pN3	7 (6,1%)	15 (12,4%)	

Tabla 72. Comparación y distribución de frecuencias de la variable ganglios entre los grupos MAP y ME

### TIPO HISTOLÓGICO:

En relación a los tipos histológicos no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos MAP y ME ( $p > 0,05$ ) (Tabla 73).

TIPO HISTOLÓGICO	MAP (n = 115)	ME (n = 121)	p valor
CDI	98 (85,2%)	104 (86%)	0,512
CLI	15 (13%)	14 (11,6%)	
Otros	2 (1,8%)	3 (2,4%)	

Tabla 73. Comparación y distribución de frecuencias de la variable tipo histológico entre los grupos MAP y MA

### GRADO HISTOLÓGICO:

La comparación de los grupos según el grado histológico mostró que no existieron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) (Tabla 74).

GRADO HISTOLÓGICO	MAP (n = 100)	ME (n = 105)	p valor
I	18 (18%)	10 (9,5%)	0,089
II	40 (40%)	37 (35,2%)	
III	42 (42%)	58 (55,3%)	

Tabla 74. Comparación y distribución de frecuencias de la variable grado histológico entre los grupos MAP y ME

### CLASIFICACIÓN MOLECULARES:

La distribución de los tumores según la presencia o no de receptores hormonales no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos MAP y ME ( $p > 0,05$ ) (Figura 33). Al analizar la distribución de los subtipos moleculares tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) (Tabla 75 y Figura 34).

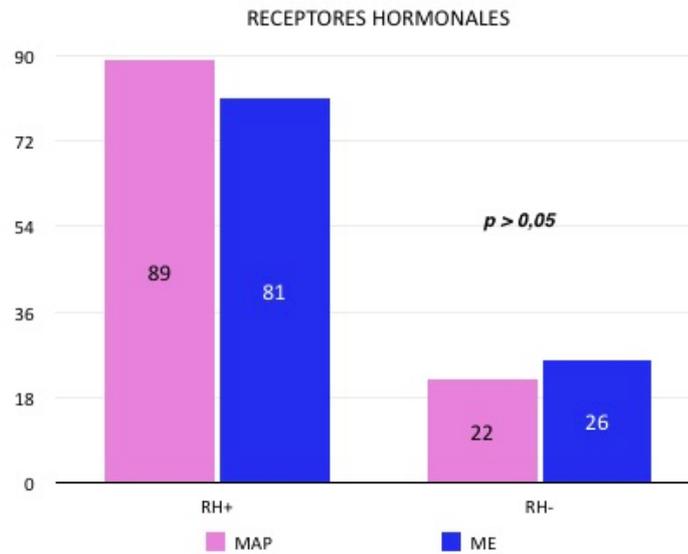


Figura 33. Comparación y distribución de frecuencias de la variable receptores hormonales de los grupos MAP y ME

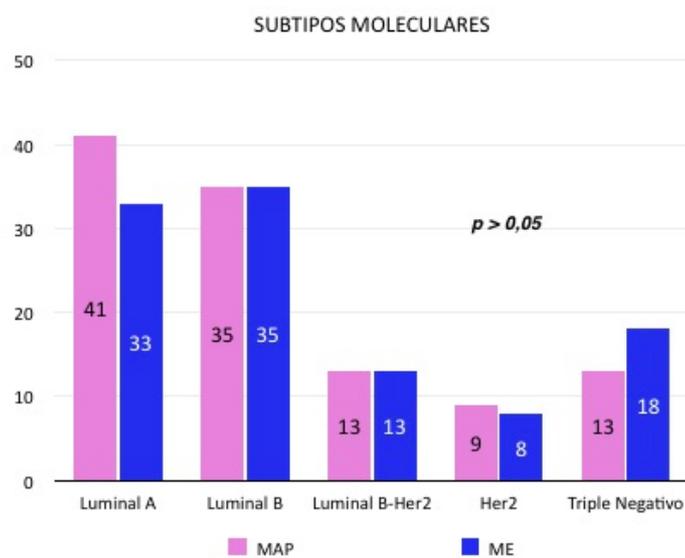


Figura 34. Comparación y distribución de frecuencias de la variable subtipos moleculares de los grupos MAP y ME

CLASIFICACIÓN MOLECULAR	MAP (n = 111)	ME (n = 107)	p valor
RH+	89 (80,2%)	81 (75,7%)	0,425
RH-	22 (19,8%)	26 (24,3%)	
Luminal A	41 (36,9%)	33 (30,8%)	0,798
Luminal B	35 (31,5%)	35 (32,7%)	
Luminal B-Her2	13 (11,7%)	13 (12,2%)	
Her2	9 (8,1%)	8 (7,5%)	
Triple Negativo	13 (11,7%)	18 (16,8%)	

Tabla 75. Comparación y distribución de frecuencias de la variable clasificación molecular entre los grupos MAP y ME

### ESTADIOS:

El análisis de los dos grupos de pacientes, MAP y ME, según los estadios clínico-patológicos, temprano (I + IIa) y avanzado (IIb + III), mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) (Tabla 76 y Figura 35).

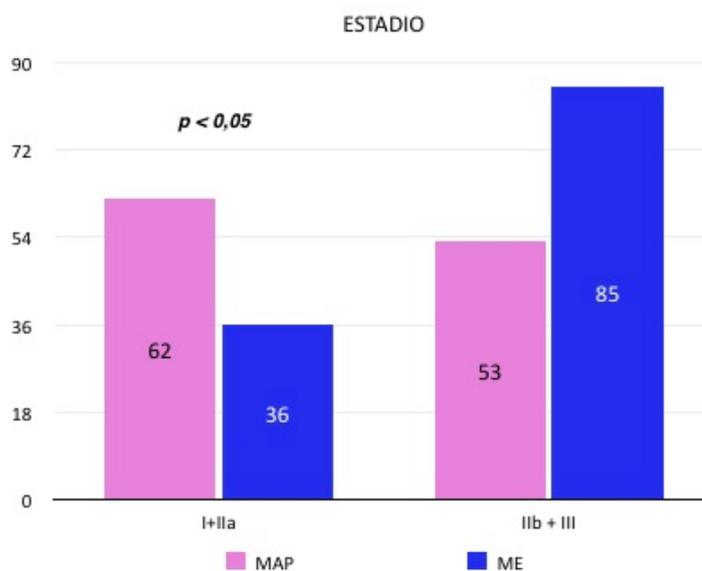


Figura 35. Comparación y distribución de frecuencias de la variable estadio (I-II-III; I+IIa vs IIb+III) de los grupos MAP y ME

ESTADIOS	MAP (n = 115)	ME (n = 121)	p valor
I+IIa	62 (53,9%)	36 (29,8%)	0,000
IIb + III	53 (46,1%)	85 (70,2%)	

Tabla 76. Comparación y distribución de frecuencias de la variable estadio de los grupos MAP y ME

### DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN:

Según los días de hospitalización debemos comparar las medianas al no seguir una distribución normal, existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre ambos grupos (Tabla 77).

DÍAS HOSPITALIZACIÓN	MAP	ME	p valor
Media $\pm$ D.S.	3,32 $\pm$ 1,922	2,46 $\pm$ 1,983	-
Mediana	3	2	0,000

Tabla 77. Comparación y distribución de frecuencias de la variable días de hospitalización de los grupos MAP y ME

### RADIOTERAPIA (RT):

Se observaron objetivas diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a la administración o no de radioterapia tras la cirugía ( $p < 0,05$ ) (Tabla 78 y Figura 36).

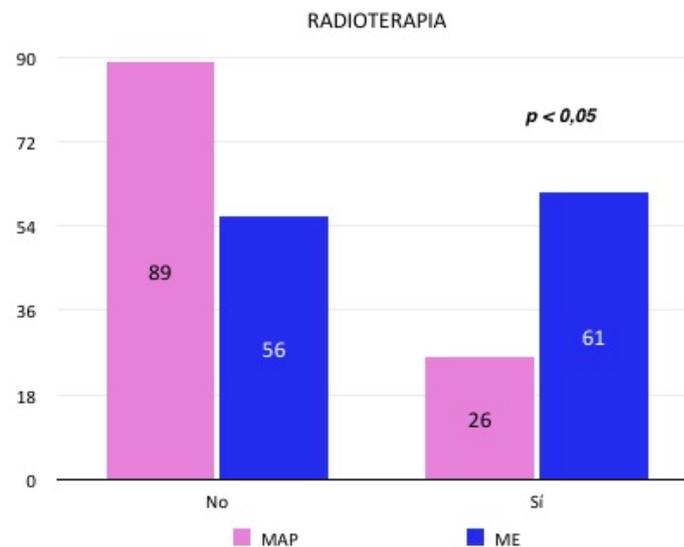


Figura 36. Comparación y distribución de frecuencias de la variable radioterapia (RT) de los grupos MAP y ME

RADIOTERAPIA	MAP (n = 115)	ME (n = 117)	p valor
No	89 (77,4%)	56 (47,9%)	0,000
Sí	26 (22,6%)	61 (52,1%)	

Tabla 78. Comparación y distribución de frecuencias de las variables radioterapia (RT) de los grupos MAP y ME

### QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (QTN):

Existieron diferencias estadísticamente significativas al comparar la administración de quimioterapia neoadyuvante entre las pacientes de los grupos ME y MAP ( $p < 0,05$ ) (Tabla 79).

QUIMIOTERAPIA NEO-	MAP (n = 115)	ME (n = 121)	p valor
No	107 (93%)	93 (76,7%)	0,000
Sí	8 (7%)	28 (23,3%)	

Tabla 79. Comparación y distribución de frecuencias de la variable quimioterapia neoadyuvante (QTN) de los grupos MAP y ME

### TIEMPO CIRUGÍA – TRATAMIENTO SISTÉMICO:

En relación al tiempo entre la cirugía y el inicio del tratamiento sistémico no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p = 0,197$ ). Tampoco existieron al valorar si hubo un tiempo  $\leq 45$  o  $> 45$  días entre la cirugía y el inicio del tratamiento sistémico ( $p = 0,968$ ). (Tabla 80).

CIRUGÍA – QT	MAP (n = 115)	ME (n = 117)	p valor
Media $\pm$ D.S.	30,9 $\pm$ 10,738	28,94 $\pm$ 12,318	0,197
Mediana	30	28	-
$\leq 45$	105 (91,3%)	107 (91,5%)	0,968
$> 45$	10 (8,7%)	10 (8,5%)	

Tabla 80. Comparación de descriptivos y distribución de frecuencias de la variable tiempo cirugía - quimioterapia de los grupos MAP y ME

Según el resumen de los datos estadísticos que se muestran en la Tabla 81 se observa una falta de homogeneidad entre ambos grupos y por ello no se realizó el estudio estadístico comparativo en relación a las recidivas y supervivencias.

Variables clínico – patológicas	p valor
EDAD	$< 0,05$
TAMAÑO	$< 0,05$
GANGLIOS	$> 0,05$
TIPO HISTOLÓGICO	$> 0,05$
GRADO HISTOLÓGICO	$> 0,05$
ESTADIO	$< 0,05$
DÍAS HOSPITALIZACIÓN	$< 0,05$
RTPM	$< 0,05$
QTN	$< 0,05$
TIEMPO IQ – QT	$> 0,05$

Tabla 81. Resultados del estudio estadístico comparativo de las variables clínico - patológicas entre el grupo MAP+RI y ME.

### ***Mastectomía ahorradora de piel vs Mastectomía estándar (Propensity Score):***

Debido a la existencia de diferencias clínico-patológicas entre las pacientes de los grupos MAP+RI y ME expuestas en el apartado anterior, y que podrían influir sobre los resultados comparativos de las recidivas locales y regionales entre los dos grupos, decidimos aplicar la técnica estadística Propensity Score (“matching o emparejamiento 1:1) con la intención de localizar dos grupos de pacientes lo más comparables posible.

Después de aplicar la técnica estadística *Propensity* el número de casos totales se reduce a 204 (102 pacientes en cada grupo MAP+RI y ME ).

Analizaremos comparativamente las variables clínico-patológicas, las recurrencias, exitus y curvas de supervivencialos entre los dos grupos .

#### ***EDAD:***

Al relacionar ambos grupos según la edad agrupada en décadas no existen diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) (Tabla 82 y Figura 37).

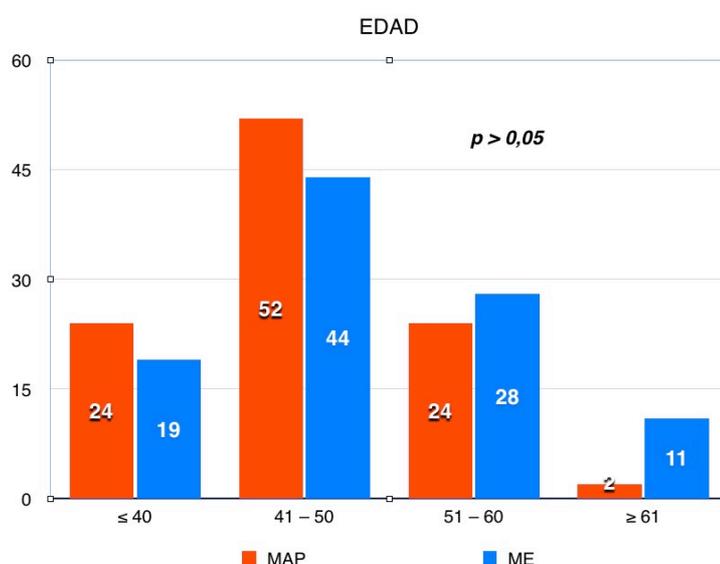


Figura 37. Comparación y distribución de frecuencias de la variable edad para los grupos MAP y ME

EDAD	MAP (n = 102)	ME (n = 102)	p valor
≤ 40	24 (23,5%)	19 (18,6%)	0,051
41 – 50	52 (51,1%)	44 (43,1%)	
51 – 60	24 (23,5%)	28 (27,5%)	
≥ 61	2 (1,9%)	11 (10,8%)	

Tabla 82. Comparación y distribución de frecuencias de la variable edad de los grupos MAP y ME

### TAMAÑO:

La comparación de los tamaños medios tumorales de ambos grupos de pacientes mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,040$ ) aunque mucho menor que anteriormente. Igualmente si se compara el tamaño de forma agrupada ( $\leq 20$ , 21-50,  $>50$ ) ( $p = 0,034$ ) (Tabla 83 y Figura 38).

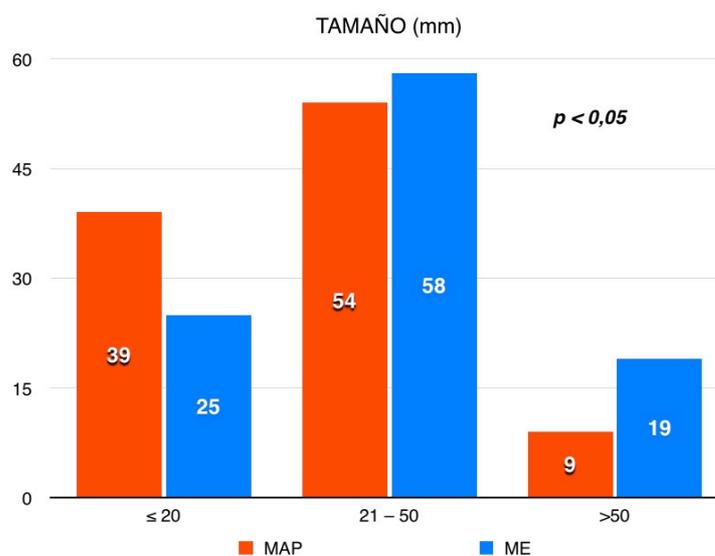


Figura 38. Comparación y distribución de frecuencias de la variable tamaño entre los grupos MAP y ME

TAMAÑO	MAP (n = 102)	ME (n = 102)	p valor
Media ± D.S.	28,52 ± 17,304	36,78 ± 20,59	0,040
Mediana	25	35	
≤ 20	39 (38,2%)	25 (24,5%)	0,034
21 – 50	54 (53%)	58 (56,9%)	
>50	9 (8,8%)	19 (18,6%)	

Tabla 83. Comparación, descriptivos y distribución de frecuencias del tamaño tumoral del grupo MAP y ME

### GANGLIOS AXILARES:

No existieron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) al comparar la afectación axilar metastásica o no (pN0 vs  $\geq$ pN1) entre los grupos MAP y ME (Tabla 84 y Figura 39).

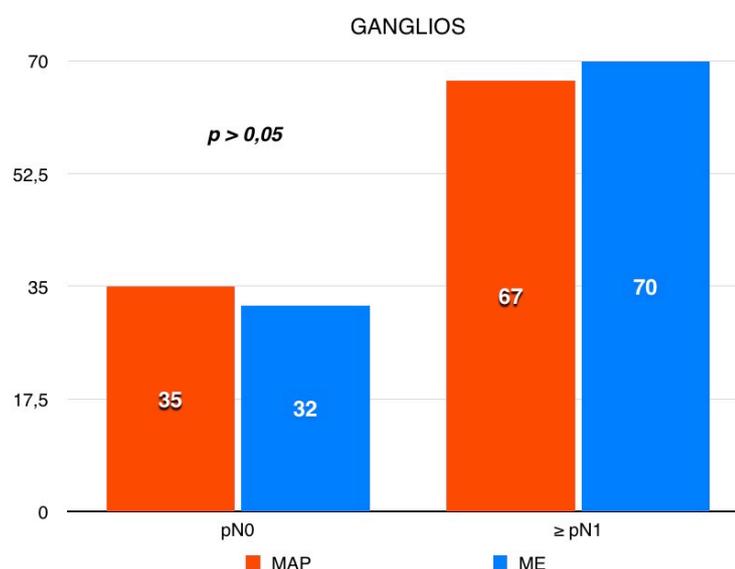


Figura 39. Comparación y distribución de frecuencias de la variable ganglios (pN0 vs  $\geq$ pN1) entre los grupos MAP y ME

pN	MAP (n = 102)	ME (n = 102)	p valor
pN0	35 (34,3%)	32 (31,4%)	0,655
$\geq$ pN1	67 (65,7%)	70 (68,6%)	

Tabla 84. Comparación y distribución de frecuencias de la variable ganglios entre los grupos MAP y ME

### TIPO HISTOLÓGICO:

En relación a los tipos histológicos no observamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos MAP y ME ( $p = 0,344$ ) (Tabla 85).

TIPO HISTOLÓGICO	MAP (n = 102)	ME (n = 102)	p valor
CDI	85 (83,3%)	87 (85,3%)	0,344
CLI	15 (14,7%)	12 (11,7%)	
Otros	2 (2%)	3 (3%)	

Tabla 85. Comparación y distribución de frecuencias del tipo histológico de los grupos MAP y ME

### GRADO HISTOLÓGICO:

Disponemos de información en relación a los grados histológicos en 88 pacientes en el grupo MAP y 89 en el grupo ME.

No observamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación a los grados histológicos ( $p > 0,05$ ) (Tabla 86).

GRADO HISTOLÓGICO	MAP (n = 88)	ME (n = 89)	p valor
I	14 (15,9%)	10 (11,2%)	0,529
II	33 (37,5%)	31 (34,8%)	
III	41 (46,6%)	48 (54%)	

Tabla 86. Comparación y distribución de frecuencias del grado histológico de los grupos ME y MAP

### CLASIFICACIÓN MOLECULAR:

Disponemos de información en relación a los subtipos moleculares en 98 pacientes en el grupo MAP y 90 en el grupo ME.

No existen diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) entre ambos grupos en relación a la presencia o no de receptores hormonales (Figura 40) y en los subtipos moleculares (Figura 41 y Tabla 87).

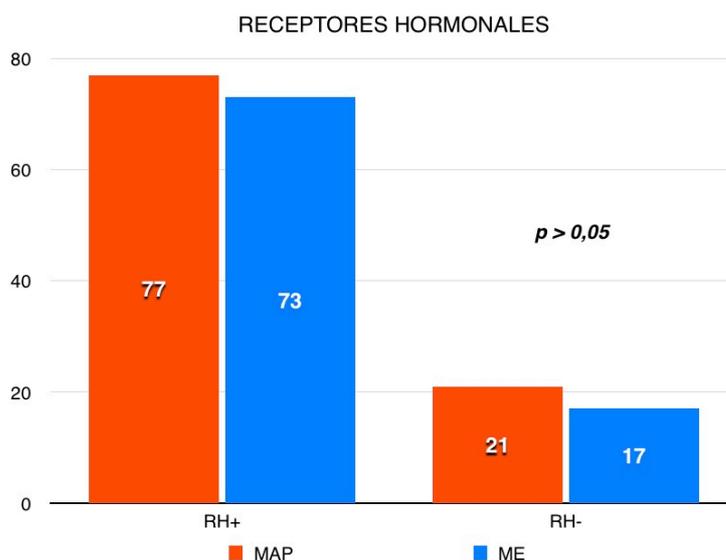


Figura 40. Comparación y distribución de frecuencias de la variable receptores hormonales entre los grupos MAP y ME

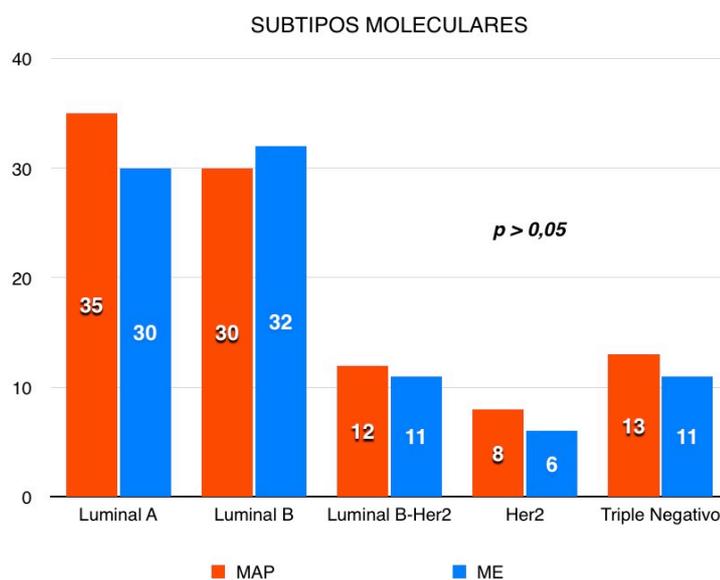


Figura 41. Comparación y distribución de frecuencias de la variable subtipos moleculares entre los grupos MAP y ME

CLASIFICACIÓN MOLECULAR	MAP (n = 98)	ME (n = 90)	p valor
RH+	77 (78,6%)	73 (81,2%)	0,718
RH-	21 (21,4%)	17 (18,8%)	
Luminal A	35 (35,7%)	30 (33,3%)	0,962
Luminal B	30 (30,6%)	32 (35,5%)	
Luminal B-Her2	12 (12,2%)	11 (12,3%)	
Her2	8 (8,2%)	6 (6,6%)	
Triple Negativo	13 (13,2%)	11 (12,3%)	

Tabla 87. Comparación y distribución de frecuencias de la variable clasificación molecular entre los grupo MAP y ME

### ESTADIOS:

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la comparación según estadio temprano y estadio avanzado ( $p > 0,05$ ) (Figura 42 y Tabla 88)

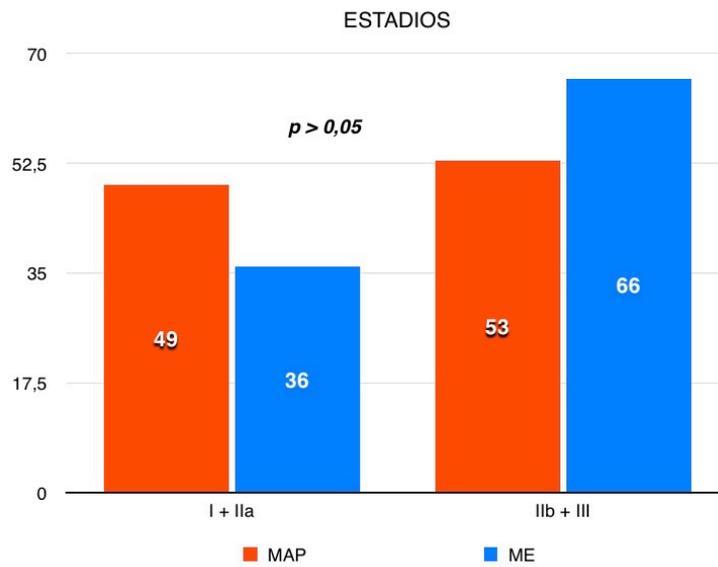


Figura 42. Comparación y distribución de frecuencias de la variable estadios entre los grupos MAP y ME

ESTADIOS	MAP (n = 102)	ME (n = 102)	p valor
I+IIa	49 (48%)	36 (35,3%)	0,088
IIb + III	53 (52%)	66 (64,7%)	

Tabla 88. Comparación y distribución de frecuencias de la variable estadio entre los grupos MAP y ME

<b>Características clínicas – patológicas</b>			
	<b>MAP (n = 102)</b>	<b>ME (n = 102)</b>	<b>p valor</b>
<b>EDAD</b>			
≤ 40	33 (24,6%)	13 (30,2%)	0,051
41 – 50	69 (51,5%)	24 (55,8%)	
51 – 60	29 (21,7%)	6 (14%)	
≥ 61	3 (2,2%)	0	
<b>ESTADIO</b>			
I - IIa	49 (48%)	36 (35,3%)	0,088
IIb - III	53 (52%)	66 (64,7%)	
<b>TAMAÑO</b>			
≤ 20 mm	39 (38,2%)	25 (24,5%)	0,034
21 – 50 mm	54 (53%)	58 (56,8%)	
> 50 mm	9 (8,8%)	19 (18,6%)	
<b>GANGLIOS</b>			
pN0	35 (34,3%)	32 (31,4%)	0,655
≥ pN1	67 (65,7%)	70 (68,6%)	
<b>TIPO HISTOLÓGICO</b>			
CDI	85 (83,3%)	87 (85,3%)	0,344
CLI	15 (14,7%)	12 (11,7%)	
Otros	2 (2%)	3 (3%)	
<b>GRADO HISTOLÓGICO</b>			
I	14 (16%)	10 (11,2%)	0,529
II	33 (37,5%)	31 (34,8%)	
III	41 (46,5%)	48 (54%)	
<b>R. HORMONALES (E y/o P)</b>			
Positivos	77 (78,6%)	73 (81,2%)	0,718
Negativos	21 (21,4%)	17 (18,8%)	
<b>SUBTIPOS MOLECULARES</b>			
Luminal A	35 (35,7%)	30 (33,3%)	0,962
Luminal B	30 (30,6%)	32 (35,5%)	
Luminal B – Her2+	12 (12,2%)	11 (12,3%)	
Her2+	8 (8,2%)	6 (6,6%)	
Triple negativo	13 (13,2%)	11 (12,3%)	

Tabla 89. Distribución de frecuencias y comparación de los grupos MAP y ME según las características clínico - patológicas

### **DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN:**

En la comparación entre ambos grupos según los días de hospitalización utilizamos la mediana al no seguir una distribución normal, existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) (Tabla 90).

DÍAS HOSPITALIZACIÓN	MAP (n = 102)	ME (n = 102)	p valor
Media ± D.S.	3,37 ± 1,980	2,46 ± 2,057	-
Mediana	3	2	0,001

Tabla 90. Comparación y descriptivos de la variable días de hospitalización entre los grupos MAP y ME

### **RADIOTERAPIA (RT):**

En relación a la administración de RT en las pacientes siguen existiendo diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo ME cuyas pacientes recibieron más RT que el grupo de pacientes MAP ( $p < 0,05$ ) (Tabla 91)

RADIOTERAPIA	MAP (n = 102)	ME (n = 102)	p valor
No	76 (74,5%)	48 (47%)	0,000
Sí	26 (25,5%)	52 (53%)	

Tabla 91. Comparación y distribución de frecuencias de la variable radioterapia postmastectomía (RTPM) entre los grupos MAP y ME

### **QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (QTN):**

En relación a la administración de quimioterapia neoadyuvante la comparación entre ambos grupos mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

QUIMIOTERAPIA NEO.	MAP (n = 102)	ME (n = 102)	p valor
No	94 (92,2%)	80 (78,4%)	0,009
Sí	8 (7,8%)	22 (21,6%)	

Tabla 92. Comparación y distribución de frecuencias de la variable quimioterapia neoadyuvante (QTN) entre los grupos MAP y ME

### TIEMPO CIRUGÍA – TRATAMIENTO SISTÉMICO:

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al comparar el tiempo desde la cirugía hasta el inicio del tratamiento sistémico ( $p > 0,05$ ) (Tabla 93).

CIRUGÍA – QT	MAP (n = 102)	ME (n = 102)	p valor
Media $\pm$ D.S.	30,83 $\pm$ 10,748	28,66 $\pm$ 11,703	0,171
Mediana	30	28	-
$\leq 45$ días	94 (92,2%)	93 (91,2%)	0,819
$> 45$ días	8 (7,8%)	7 (6,8%)	

Tabla 93. Comparación, descriptivos y distribución de frecuencias de la variable tiempo cirugía - quimioterapia entre los grupos MAP y ME

Variables	p valor
EDAD	$> 0,05$
TAMAÑO	0,04
GANGLIOS	$> 0,05$
TIPO HISTOLÓGICO	$> 0,05$
GRADO HISTOLÓGICO	$> 0,05$
ESTADIO	$> 0,05$
DÍAS HOSPITALIZACIÓN	$< 0,05$
RTPM	$< 0,05$
QTN	$< 0,05$
TIEMPO IQ – QT	$> 0,05$

Tabla 94. Resultados del estudio estadístico comparativo de las variables clínico - patológicas entre el grupo MAP y ME

Estos resultados del análisis comparativo de los dos grupos seleccionados según la técnica estadística Propensity Score muestran dos grupos de pacientes que aunque no son totalmente homogéneos son más homogéneos y por lo tanto más comparables que los dos grupos analizados previamente sin la técnica Propensity Score.

**RECIDIVAS:****Locales:**

Aunque no disponemos de información en dos pacientes del grupo ME, no existen diferencias respecto a las recidivas locales entre ambos grupos ( $p = 0,329$ ) (Tabla 95).

RECIDIVA LOCAL	MAP (n = 102)	ME (n = 100)	p valor
No	99 (97,1%)	94 (94%)	0,329
Sí	3 (2,9%)	6 (6%)	
Tiempo medio seg. $\pm$ D.S. (meses)	59,9 $\pm$ 29,8	62,9 $\pm$ 40,1	0,548

Tabla 95. Comparación, descriptivos y distribución de frecuencias de la variable recidiva local entre los grupos MAP y ME

El tiempo medio entre la cirugía y la recidiva local fue de  $43,8 \pm 43,1$  meses y una mediana de 21 meses (17 – 93,5) en el grupo MAP. En el grupo ME el tiempo medio entre la cirugía y la recidiva local fue  $16,5 \pm 13,6$  meses y una mediana de 15 meses (1 – 34).

El tiempo medio de seguimiento para las recidivas locales en el grupo MAP fue de  $59,9 \pm 29,8$  meses con una mediana de 58 meses y de  $62,9 \pm 40,1$  meses con una mediana de 56 meses en el grupo ME ( $p > 0,05$ ).

En relación a la supervivencia libre de enfermedad para las recidivas locales, el 97,8% de las pacientes del grupo MAP estaban libres de recidiva local a los 5 y a los 7 años, y el 93,1% del grupo ME tanto a los 5 como a los 7 años no observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación a la supervivencia libre de enfermedad para recidivas locales ( $p > 0,05$ ) (Figura 43).

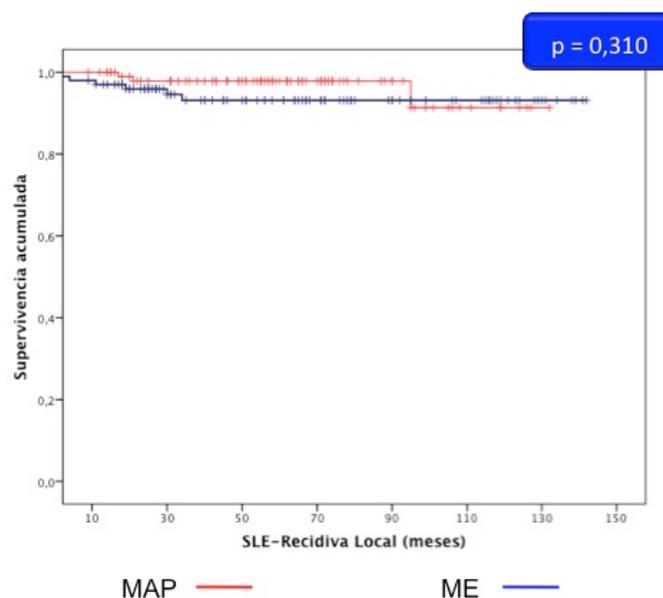


Figura 43. Supervivencia libre de recidiva local y comparación entre los grupos MAP y ME

### Regionales:

Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación a las recidivas regionales ( $p = 0,701$ ).

RECIDIVA REGIONAL	MAP (n = 102)	ME (n = 102)	p valor
No	99 (97,1%)	98 (96,1%)	0,701
Sí	3 (2,9%)	4 (3,9%)	
Tiempo medio seg. $\pm$ S.D. (meses)	60,5 $\pm$ 30,6	60,5 $\pm$ 37,8	0,998

Tabla 96. Comparación, descriptivos y distribución de frecuencias de la variable recidiva regional entre los grupos MAP y ME

Entre la MAP y la recidiva regional pasó un tiempo medio de  $40 \pm 38,2$  meses, con una mediana de 27 meses (10 - 83). Y en el grupo ME el tiempo medio entre la cirugía y la recidiva regional fue  $35 \pm 30,1$  meses, con una mediana de 29,5 meses (8 - 73) ( $p > 0,05$ ).

El tiempo medio de seguimiento entre la cirugía y la recidiva regional fue de  $60,5 \pm 30,6$  meses con una mediana de 57,5 meses en el grupo MAP y  $60,5 \pm 37,8$  meses con una mediana de 56 meses en el grupo ME ( $p > 0,05$ ) (Tabla 96).

En relación a la supervivencia libre de enfermedad para las recidivas regionales, el 97,9% y el 93,2% del grupo MAP estaba libre de recidiva regional a los 5 y 7 años y del grupo ME el 96,4% y el 93,6%, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación a la supervivencia libre de enfermedad para las recidivas regionales ( $p > 0,05$ ) (Figura 44).

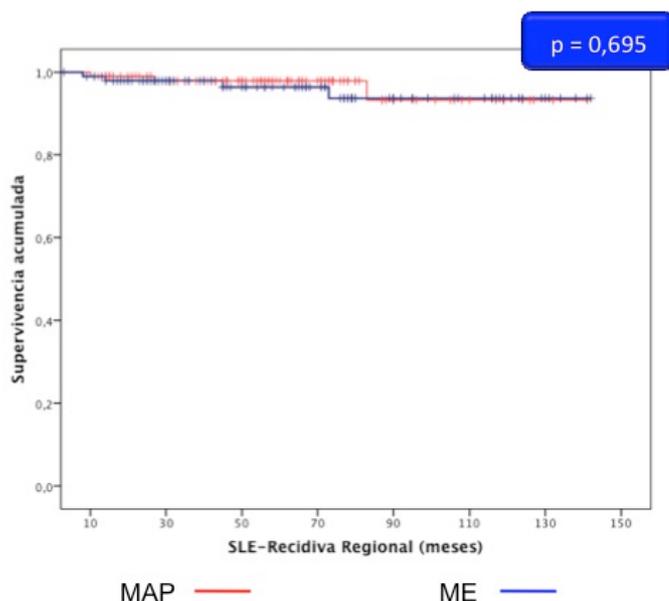


Figura 44. Supervivencia libre de enfermedad para recidivas regionales y comparación entre los grupos MAP y ME

### Loco – regionales:

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre ambos grupos según las recidivas loco-regionales (RLR) ( $p > 0,05$ ) (Tabla 97).

RECIDIVA LOCO-REGIONAL	MAP (n = 102)	ME (n = 100)	p valor
No	96 (94,1%)	90 (90%)	0,436
Sí	6 (5,9%)	10 (10%)	
Tiempo medio seg. ± S.D. (meses)	58,5 ± 30	58,7 ± 38,6	0,963

Tabla 97. Comparación y distribución de frecuencias de la variable recidivas loco-regionales entre los grupos MAP y ME

El tiempo medio entre la MAP y la recidiva loco-regional fue  $41,9 \pm 36,3,5$  meses con una mediana de 24 meses (10 – 95) y  $23,9 \pm 22,3$  meses y una mediana de 16,5 (1 – 73) en el grupo ME.

El tiempo medio de seguimiento para las recidivas loco-regionales (RLR) en el grupo MAP fue  $58,5 \pm 30$  meses con una mediana de 57 meses y  $58,7 \pm 38,6$  meses con una mediana de 51 meses en el grupo ME ( $p > 0,05$ ).

En relación a la supervivencia libre de enfermedad para las recidivas loco-regionales, el 95,7% y el 90,9% de las pacientes del grupo MAP estaban libres de enfermedad y el 89,6% y 86,9% en el grupo ME, a los 5 y a los 7 años respectivamente ( $p > 0,05$ ) (Figura 45).

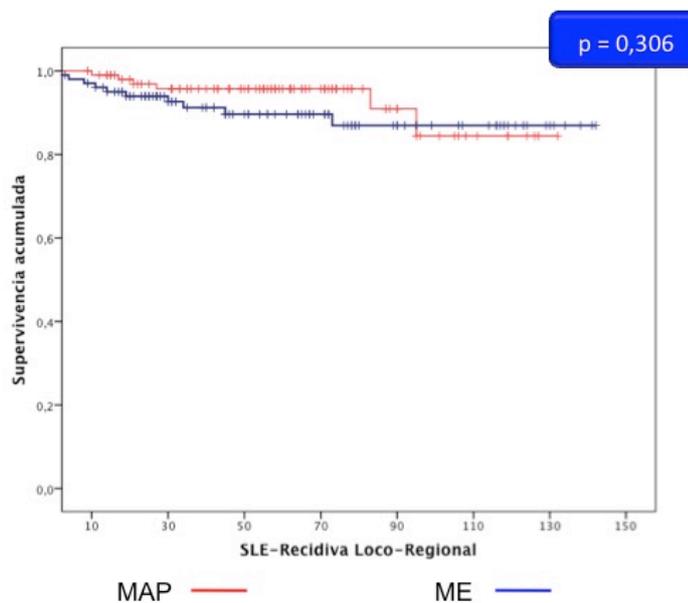


Figura 45. Supervivencia libre de recidiva loco-regional y comparación entre los grupos MAP y ME

### Sistémicas:

La comparación entre ambos grupo muestra diferencias estadísticamente significativas cuando los comparamos respecto a las recidivas sistémicas ( $p = 0,005$ ), debido al mayor número de recidivas sistémicas en el grupo ME (Tabla 98).

RECIDIVA SISTÉMICA	MAP (n = 102)	ME (n = 100)	p valor
No	90 (88,2%)	72 (72%)	0,005
Sí	12 (11,7%)	28 (28%)	
Tiempo medio seg. $\pm$ S.D. (meses)	58,6 $\pm$ 31	57,8 $\pm$ 39,1	0,884

Tabla 98. Comparación, descriptivos y distribución de frecuencias de las variable recidiva sistémica entre los grupos MAP y ME

El tiempo medio entre la cirugía y la recidiva sistémica fue  $37,2 \pm 26,5$  meses con una mediana de 31,5 meses (4 – 95) en el grupo MAP y  $36,4 \pm 29,5$  meses con una mediana de 31,5 meses (1 – 124) en el grupo ME.

El tiempo medio de seguimiento para las recidivas sistémicas en el grupo MAP fue de  $58,59 \pm 30,96$  meses con una mediana de 56,5 meses y  $57,87 \pm 39,1$  meses con una mediana de 51 meses en el grupo ME ( $p > 0,05$ ).

El 88,2% del grupo MAP estaba libre de recidiva sistémica a los 5 años frente al 69,9% del grupo ME. A los 7 años descendió a 85,5% en el grupo MAP y 65,7% en el grupo ME. Encontramos diferencias estadísticamente significativas en relación a la supervivencia libre de enfermedad para recidivas sistémicas entre ambos grupos ( $p < 0,05$ ) (Figura 46).

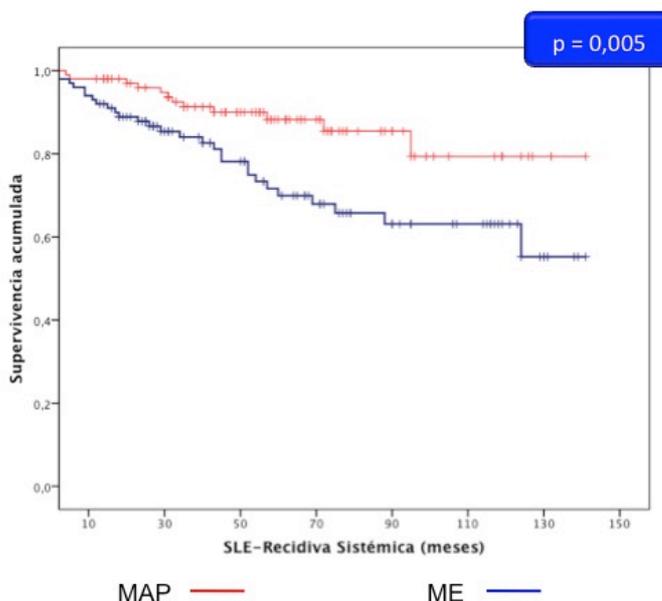


Figura 46. Supervivencia libre de recidiva sistémica y comparación entre los grupos MAP y ME

SLE		2a (24 m)	5a (60 m)	7a (84 m)	10a (120m)
RL	MAP	97,8%	97,8%	97,8%	91,3%
	ME	95,9%	93,1%	93,1%	93,1%
RR	MAP	99%	97,9%	93,2%	93,2%
	ME	98%	96,4%	93,6%	93,6%
RLR	MAP	96,9%	95,7%	90,9%	84,4%
	ME	93,9%	89,6%	86,9%	86,9%
RS	MAP	95,9%	88,2%	85,5%	79,4%
	ME	87,8%	69,9%	65,7%	55,2%

Tiempo MAP - Recidiva	RL	RR	RLR	RS
Media $\pm$ D.E.	43,8 $\pm$ 43,1	40 $\pm$ 37,7	41,9 $\pm$ 36,2	37,2 $\pm$ 26,5
Mediana	21	27	24	31,5
Mín – Máx	17 – 93,5	10,5 – 82,4	10,5 – 93,5	4 – 95

Tiempo ME - Recidiva	RL	RR	RLR	RS
Media $\pm$ D.E.	16,5 $\pm$ 13,6	35 $\pm$ 30,1	23,9 $\pm$ 22,3	36,4 $\pm$ 29,5
Mediana	15	29,5	16,5	31,5
Mín – Máx	1 – 34	8 – 73	1 – 73	1 – 124

Las diferencias encontradas en el análisis de supervivencia entre ambos grupos para recidivas sistémicas (Figura 48) podría justificarse por posibles diferencias en relación a la distribución del total de recidivas según el estadio, temprano (I + IIa) o avanzado (IIb + III), o según la edad,  $\leq 45$  o  $> 45$  años. Por ello a continuación llevamos a cabo el estudio de esta distribución.

La distribución de las recidivas locales según estadio temprano o avanzado entre ambos grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ). Tampoco en las recidivas regionales y loco-regionales ( $p > 0,05$ ). Sin embargo existieron más recidivas sistémicas en pacientes con estadios localmente avanzados ( $p < 0,05$ ). Igualmente el análisis de la supervivencia libre de enfermedad según el estadio solo fue estadísticamente significativo para las recidivas sistémicas ( $p < 0,05$ ).

RECIDIVA LOCAL	I + IIa	IIb + III	p valor
Sí	2 (2,4%)	7 (5,9%)	0,310
No	82 (97,6%)	111 (94,1%)	
RECIDIVA REGIONAL	I + IIa	IIb + III	
Sí	5 (5,9%)	2 (1,7%)	0,131
No	80 (94,1%)	117 (98,3%)	
RECIDIVA LOCO-REGIONAL	I + IIa	IIb + III	
Sí	7 (8,2%)	9 (7,6%)	0,860
No	78 (91,8%)	110 (92,4%)	
RECIDIVA SISTÉMICA	I + IIa	IIb + III	
Sí	7 (8,3%)	33 (28%)	0,001
No	77 (91,7%)	85 (72%)	

Tabla 99. Distribución de frecuencias de las recidivas (MAP + ME) según el estadio

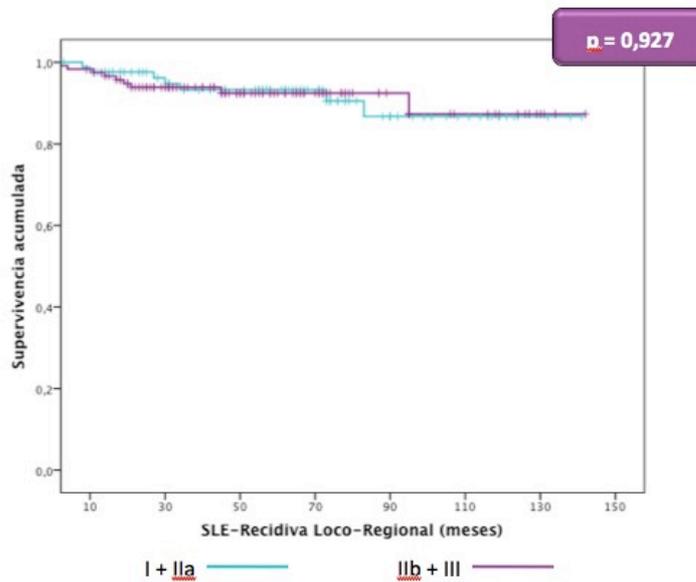


Figura 47. Supervivencia libre de enfermedad para recidiva loco-regional según estadio.

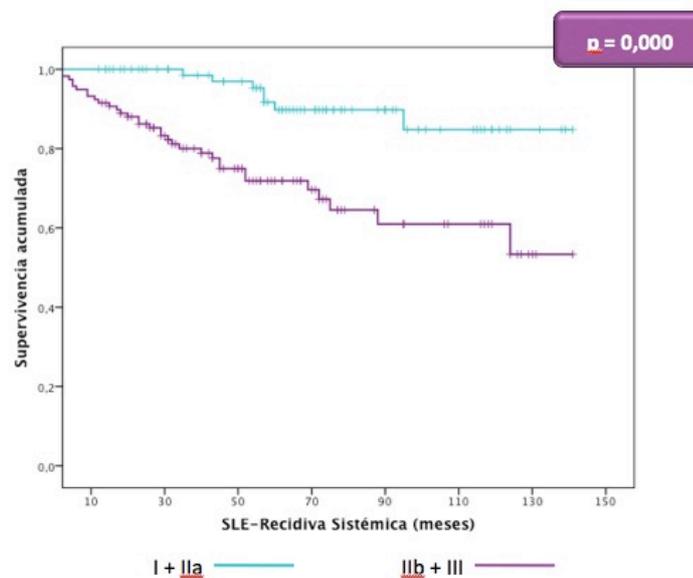


Figura 48. Supervivencia libre de enfermedad para recidiva sistémica según estadio.

SLE	RL	RR	RLR	RS
I + IIa				
IIb + III	0,191	0,156	0,927	0,000

Tabla 100. Supervivencia libre de enfermedad para las recidivas (MAP + ME) según el estadio clínico-patológico.

La distribución de todas las recidivas (MAP + ME) locales y loco-regionales según edad ( $\leq$  ó  $>$  45 años) mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). Igualmente fue estadísticamente significativa para las recidivas sistémicas ( $p < 0,05$ ). Las pacientes menores de 45 años presentaron mayor número de recidivas, tanto locales, loco - regionales como sistémicas.

RECIDIVA LOCAL	$\leq 45$ años	$> 45$ años	<i>p</i> valor
Sí	8	1	0,013
No	86	107	
RECIDIVA REGIONAL			
Sí	6	1	0,052
No	89	108	
RECIDIVA LOCO-REGIONAL			
Sí	14	2	0,001
No	81	107	
RECIDIVA SISTÉMICA			
Sí	27	13	0,004
No	67	95	

Tabla 101. Distribución de frecuencias de las recidivas (MAP + ME) según la edad ( $\leq$  ó  $>$  45 años)

El análisis de la supervivencia libre de enfermedad según el estadio fue estadísticamente significativo para las todas las recidivas ( $p < 0,05$ ).

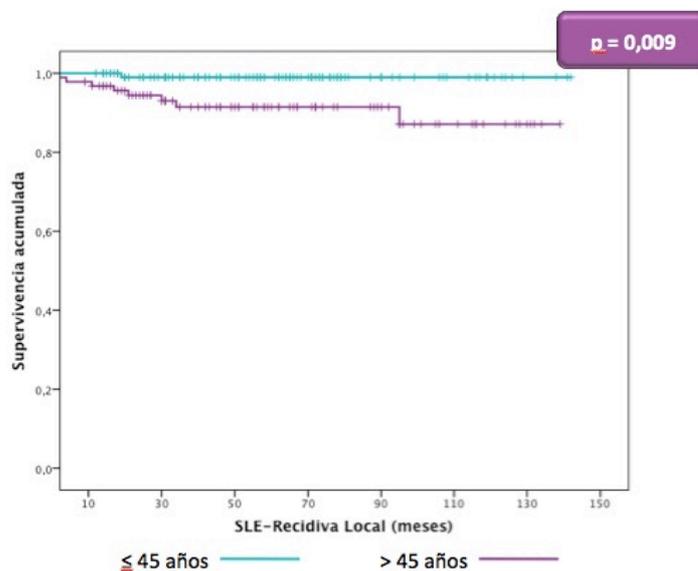


Figura 49. Supervivencia libre de enfermedad para recidiva local según edad ( $\leq$  ó  $>$  45 años).

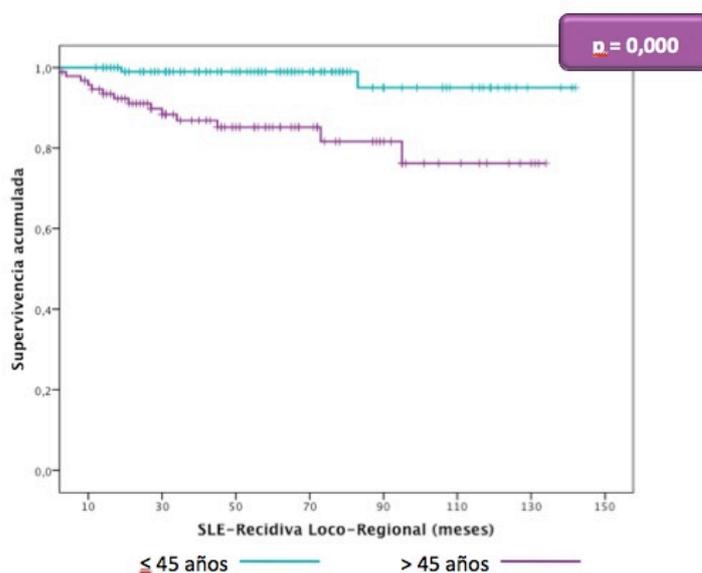


Figura 50. Comparación de supervivencia libre de enfermedad para recidiva loco-regional según edad ( $\leq$  ó  $>$  45 años).

SLE	RL	RR	RLR	RS
$\leq$ 45 años	0,009	0,027	0,000	0,002
$>$ 45 años				

Tabla 102. Supervivencia libre de enfermedad para las recidivas (MAP + ME) según edad ( $\leq$  ó  $>$  45 años)

**EXITUS:**

Durante un tiempo medio de seguimiento de 61,9 meses  $\pm$  30,9 meses, con una mediana de 58 meses en el grupo MAP y 63  $\pm$  38,8 meses con una mediana de 57 meses en el grupo ME, se produjeron 8 y 18 muertes respectivamente, existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).

El tiempo medio entre la MAP y el exitus fue 55,6  $\pm$  29,9 meses con una mediana de 54,5 meses (9 – 111), mientras que en el grupo ME el tiempo medio entre la cirugía y el exitus fue 39,7  $\pm$  25,3 meses con una mediana de 38 meses (1 – 80) (Tabla 103).

Tiempo IQ - Exitus	MAP	ME
Media $\pm$ D.E.	55,6 $\pm$ 29,9	39,7 $\pm$ 25,3
Mediana	54,5	38
Mín – Máx	9 – 111	1 – 80

Tabla 103. Descriptivos del tiempo entre la cirugía (MAP o ME) y el exitus.

En el grupo MAP estaban vivas a los 5 y 7 años el 93,2% y 88,6% de las pacientes, mientras que en el grupo ME solo el 86% y 73,8%, existiendo diferencias estadísticamente significativas en relación a la supervivencia global entre ambos grupos ( $p < 0,05$ ) (Figura 51).

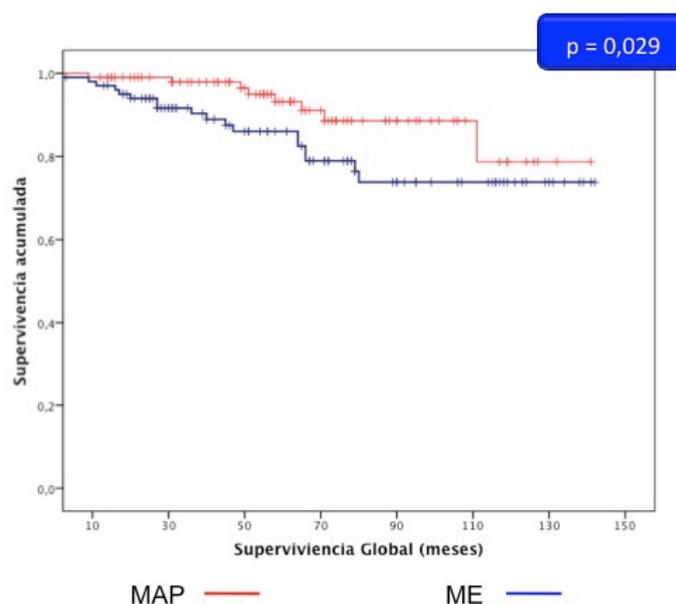


Figura 51. Supervivencia global y comparación entre los grupos MAP y ME

		2a (24 m)	5a (60 m)	7a (84 m)	10a (120m)
SG	MAP	99%	93,2%	88,6%	78,7%
	ME	94%	86%	73,8%	73,8%

Tabla 104. Supervivencia global a los 2, 5, 7 y 10 años de los grupos MAP y ME

<b>Supervivencia libre de enfermedad y global</b>			
	MAP (n = 102)	ME (n = 102)	p valor
<b>SLE – Recidivas Locales</b>			0,310
A los 5 y 7 años	97,8% y 97,8%	93,1% y 93,1%	
Nº recidivas	3	6	0,329
Tiempo medio ± D. S. (meses)	59,9 ± 29,8	62,9 ± 40,1	0,548
<b>SLE – Recidivas Regionales</b>			0,695
A los 5 y 7 años	97,9% y 93,2%	96,4% y 93,6%	
Nº recidivas	3	4	0,701
Tiempo medio ± D. S. (meses)	60,5 ± 30,6	60,5 ± 37,8	0,998
<b>SLE – Recidivas Loco - Regionales</b>			0,306
A los 5 y 7 años	95,7% y 90,9%	89,6% y 86,9%	
Nº recidivas	6	10	0,436
Tiempo medio ± D. S. (meses)	58,5 ± 30	58,7 ± 38,6	0,963
<b>SLE – Recidivas Sistémicas</b>			0,005
A los 5 y 7 años	88,2% y 85,5%	69,9% y 65,7%	
Nº Recidivas	12	28	0,005
Tiempo medio ± D. S. (meses)	58,6 ± 31	57,8 ± 39,1	0,884
<b>SLE (Totales)</b>			0,018
A los 5 y 7 años	85,1% y 77,7%	67,1% y 62,9%	
Nº recidivas	18	38	0,017
Tiempo medio ± D. S. (meses)	55,8 ± 30	53,8 ± 39	0,000
<b>SUPERVIVENCIA GLOBAL</b>			0,029
A los 5 y 7 años	93,2% y 88,6%	86% y 73,8%	
Nº exitus	8	18	0,001
Tiempo medio ± D. S. (meses)	55,6 ± 29,9	39,7 ± 25,3	0,000

Tabla 105. Resultados comparativos de las supervivencias libres de enfermedad y global entre los grupos MAP y ME.



Figura 52. Ejemplos de pacientes con MAP + RI con prótesis



*Figura 53. Ejemplos de pacientes con MAP + RI con CMDAE*



*Figura 54. Complicaciones precoces (hematoma, seroma, necrosis parcial dérmica. Figuras superiores) y tardías post-RT (Figuras inferiores).*



**DISCUSIÓN**



## DISCUSIÓN

### ***Mastectomía ahorradora de piel (MAP) y reconstrucción inmediata (RI).***

#### ***Cirugía Conservadora/Cirugía Oncoplástica/MAP:***

La cirugía conservadora es el estándar actual de tratamiento local del cáncer de mama en estadios tempranos, mientras que la mastectomía se considera como la única forma de controlar localmente el cáncer en los estadios más avanzados. Dentro de un mismo estadio clínico, ambos tipos de cirugía consiguen los mismos resultados en cuanto a supervivencia total y supervivencia libre de enfermedad.

El objetivo final de la cirugía conservadora es controlar la enfermedad local con un resultado estético aceptable para las pacientes; es decir, conservar la mama sin comprometer para ello el resultado oncológico, medido en índices de supervivencia total y libre de enfermedad.

El parámetro más importante a la hora de seleccionar la cirugía conservadora, como la intervención de elección, es el tamaño tumoral, con relación al tamaño de la mama. Este criterio de selección puede parecer simplista, pero es realmente el que determina si la mama va a ser conservada o no. Esta afirmación nos permite comprender el hecho de que estadios tumorales más avanzados (tumores de tamaño superior a 5 cm) que han recibido terapia neoadyuvante con buena respuesta, sean candidatos a cirugía conservadora.

Se puede decir que la cirugía conservadora nació en la década de los 70 en contrapartida a las grandes resecciones quirúrgicas mutilantes. Todo este proceso ocurrió antes del desarrollo de las técnicas de reconstrucción mamaria. Hoy en día, la aproximación al tratamiento local del cáncer de mama se puede realizar desde otra óptica: la cirugía oncoplástica y la reestructora postmastectomía.

La cirugía oncoplástica es un nuevo concepto que incluye técnicas reconstructivas tanto cuando se realiza un mastectomía parcial o cirugía conservadora de mama como cuando se practica una mastectomía total. Se aplican

técnicas quirúrgicas de otras especialidades para lograr una mama que tenga una forma y un tamaño adecuado, con o sin una simetrización del lado contralateral<sup>131</sup>

132 133 86

Todos los tipos de mastectomía dejan una pequeña cantidad de tejido mamario residual y esto puede ser la causa de la baja tasa de recidiva local, que se ha mantenido constante en los últimos años a pesar de la evolución y la aplicación de diversas técnicas de mastectomías<sup>97</sup>. El hecho de que las recidivas locoregionales después de la mastectomía sean con frecuencia seguidas poco después o de manera simultánea con una recaída a distancia, es compatible con el hecho de la recidiva local sea vista como un signo de enfermedad agresiva mejor que una consecuencia de una cirugía inadecuada. El hecho de que la recidiva locorregional está más asociada a la agresividad del tumor original (por ejemplo, estadio, grado, ganglios linfáticos metastásicos, receptores hormonales y tamaño tumoral) que al tratamiento quirúrgico ha sido demostrado en diversos estudios<sup>134</sup>.

Ninguna mastectomía puede cambiar la agresividad biológica del cáncer de mama y la única pregunta es si la eliminación de la envoltura de la piel de la mama disminuye la posibilidad de recurrencia local en un cáncer de mama agresivo.

Las cirugías más radicales en el tratamiento del cáncer de mama han demostrado lograr unas tasas de recidiva local inferiores. La mastectomía logra mejor control local que las tumorectomías sin radioterapia, y la cuadrantectomía consigue unas tasas de recurrencia más bajas que la tumorectomía. Sin embargo, en estos estudios la radicalidad de la cirugía de la mama se refiere principalmente a la cantidad de tejido mamario eliminado sin tener en cuenta la cantidad de piel extirpada. La mayoría de los autores que realizan MAP eliminan todo el tejido mamario que habría eliminado con un ME, por lo tanto, desde esta perspectiva la MAP debería ser tan oncológicamente segura como la ME.

Aunque la MAP con RMI ofrece grandes beneficios cosméticos en relación a la mastectomía estándar, la extirpación del CAP impacta de una manera significativa en el resultado final, aunque a las pacientes se les ofrezca una reconstrucción diferida del pezón y un tatuaje o una prótesis de CAP. El CAP se extirpa debido a que se cree que el CAP y los conductos galactóforos adyacentes pueden contener células tumorales que se han extendido próximamente a los

conductos desde el tumor primario. La conservación del CAP significa transformar la MAP en una variante de la mastectomía subcutánea que tiene unas implicaciones oncológicas diferentes. No obstante es necesario comentar algunos estudios recientes que han demostrado que el riesgo de afectación tumoral del CAP ha sido sobreestimado<sup>135,136</sup>. Varias publicaciones<sup>137-139</sup> han demostrado que la afectación del CAP (10.6%) está relacionado con la proximidad del tumor a la areola (<2 cm), la multicentricidad, el tamaño tumoral y la afectación axilar. Gerber et al<sup>138</sup> demuestran que cuando se preservaba el CAP, en tumores situados a más de 2 cm de la areola y donde el estudio histológico intraoperatorio del tejido subareolar fue negativo para la extensión tumoral, las recidivas locales fueron muy escasas (1,6%) con resultados cosméticos muy superiores. Otros de los problemas de la conservación del CAP es la necrosis parcial o total del mismo, 6-7% de las pacientes, y dependerá fundamentalmente de la técnica quirúrgica. Si solo se extirpa el pezón del CAP, se ha comprobado que la areola conservada estaba afectada en un 0,9 % de los casos y eran tumores de > de 5cm de diámetro y situados retroareolarmente.

### ***Razones de la reconstrucción.***

La mastectomía es un procedimiento quirúrgico relativamente sencillo que generalmente tiene una estancia hospitalaria de 1 a 2 días. Los déficits funcionales que se producen como consecuencia de la mastectomía incluyen la imposibilidad de la lactancia y la pérdida de la piel y sensibilidad de la mama. Además existe una pérdida del volumen y contorno mamario que altera la apariencia personal de la paciente y puede ser problemático el uso de algunos tipos de ropa. El uso de una prótesis externa para abordar estos problemas es incómodo y molesto, especialmente para una mujer con mamas grandes. Sin embargo, la consecuencia más importante de la mastectomía es el efecto psicológico de la deformidad física y estética, que pueden incluir ansiedad, depresión por los efectos negativos sobre la imagen corporal y la función sexual. Los estudios sugieren que la reconstrucción mamaria restaura la imagen corporal, mejora la vitalidad, la feminidad y la sexualidad, y afecta positivamente la sensación de bienestar de la paciente<sup>87,140,141</sup>.

Actualmente, después de una mastectomía total, la reconstrucción mamaria forma parte del tratamiento integral del cáncer de mama, de tal modo que ya no se concibe una unidad de mama sin la posibilidad de ofrecer a las pacientes una reconstrucción. A este respecto, las recomendaciones de sociedades médicas

españolas (Asociación Española de Cirujanos de la Mama, Asociación Española de Cirujanos, Sociedad Española de Cirugía Plástica y Reconstructiva y Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria) y de múltiples sociedades internacionales que se ocupan de esta patología son claras: recomiendan la reconstrucción postmastectomía como parte integral del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama en la mujer.

El antiguo protocolo terapéutico del cáncer de mama, donde la reconstrucción mamaria inmediata rara vez era permitida porque se decía que podía enmascarar la recidiva tumoral, ha sido abandonado con el paso de los años. El concepto de que la mujer podía vivir con la deformidad propia de la mastectomía en lugar de disfrutar de los resultados de una reconstrucción mamaria no se admite en el tratamiento quirúrgico contemporáneo.

Con la llegada de la MAP la reconstrucción vendría a definirse, hoy en día, como “la reparación del hueco dejado por la mastectomía en la psique y en la imagen corporal de la mujer”<sup>141</sup>. Múltiples estudios demuestran el beneficio que experimentan las mujeres, tras la reconstrucción, en términos de calidad de vida y sensación de bienestar.

Los beneficios psicosociales de la RI están bien documentados pero su realización debe llevarse a cabo tras una adecuada información de la paciente<sup>92,141</sup> pues los beneficios de la reconstrucción mamaria son dependientes de las circunstancias y preferencias individuales de cada paciente<sup>87</sup>. En la mayoría de los centros hospitalarios, las reconstrucciones mamarias son realizadas por cirujanos ajenos al proceso diagnóstico y terapéutico del cáncer de mama. Esto ocurre, mayoritariamente, en las reconstrucciones diferidas y son normalmente los cirujanos plásticos los que realizan la reconstrucción una vez que ha terminado su labor el cirujano oncológico (cirujano general o ginecólogo) y terminados los tratamientos adyuvantes si los precisara. En nuestro centro, como en otros muchos, se ha producido un giro en este paradigma<sup>142</sup>. Los mismos cirujanos generales, con dedicación exclusiva a la patología de la mama (cirujanos de mama, “breast surgeons” en terminología anglosajona), son los que practican la extirpación del tumor y la reconstrucción mamaria básica de manera inmediata. Esta práctica se ha extendido a gran parte de hospitales europeos y españoles

donde existen unidades especializadas en patología mamaria y cirujanos oncológicos de mama. En estas unidades especializadas, el cirujano de la mama se ha formado en técnicas oncológicas y las han aplicado ampliamente en la cirugía conservadora de la mama y ha comenzado a realizar nuevas técnicas como la MAP, que ha permitido un aumento de las reconstrucciones inmediatas<sup>90,142,143</sup>.

### ***Reconstrucción inmediata vs diferida.***

La reconstrucción mamaria se puede plantear en el mismo acto quirúrgico que la mastectomía (reconstrucción inmediata) o de forma diferida, una vez terminado los tratamientos complementarios (reconstrucción diferida).

Todavía existen controversias entre los partidarios de la reconstrucción inmediata (cirugía en un solo tiempo)<sup>144</sup> y los partidarios de la reconstrucción diferida una vez completado el tratamiento oncológico correspondiente. La decisión del momento óptimo de la reconstrucción mamaria ha sido durante muchos años fuente de discusión entre los profesionales que tratan el cáncer de mama, olvidando, en ocasiones, la opinión de las propias pacientes.

A lo largo de los años, han sido muchas las dudas las que se han planteado sobre la reconstrucción inmediata. De entre ellas cabe destacar el hecho de que las pacientes con reconstrucción inmediata podían sufrir una peor evolución de su enfermedad al aumentar el stress quirúrgico e inmunológico y el pensar que la reconstrucción postmastectomía en un solo tiempo podía interferir con los tratamientos adyuvantes<sup>145</sup>. Otra razón de los partidarios de la reconstrucción diferida es la dificultad de la paciente para decidir entre las distintas opciones de reconstrucciones inmediatas propuestas en un momento de fuerte presión psicológica, que no está presente cuando se realiza la reconstrucción de forma diferida. Una ventaja de la reconstrucción diferida está el hecho que las pacientes aceptan mucho mejor un resultado estético que no llegue a ser óptimo ya que parten de cero, al tener previamente realizada una mastectomía. Además la realización de la MAP con RMI estaría influida por otros factores como el nivel intelectual, la información recibida por la paciente, la edad, la raza, factores psicosociales, las preferencias del cirujano, la región geográfica y el tipo de hospital<sup>113,143,146,147 148</sup>.

## Reconstrucción inmediata

La opinión de la comunidad quirúrgica sobre la reconstrucción mamaria inmediata ha evolucionado con el tiempo. Inicialmente, se prefería realizar el procedimiento diferido porque se suponía que la mujer necesitaba cierto tiempo para “ajustarse psicológicamente” a la pérdida de la mama, para luego apreciar en mayor medida los beneficios de la reconstrucción. Hoy en día los beneficios de la reconstrucción están tan ampliamente demostrados que no parece lógico privar de ellos a la paciente para lograr un reajuste psicológico.

Las ventajas de la reconstrucción inmediata son:

- a) El proceso quirúrgico es más sencillo, ya que la extirpación del cáncer de mama y la reconstrucción se realiza en un entorno operativo. Como resultado, el costo total del proceso de reconstrucción se reduce<sup>94</sup>.
- b) La acumulación de datos apoyan la opinión de que la reconstrucción mamaria inmediata proporciona importantes beneficios psicosociales sobre la reconstrucción diferida y preserva la percepción normal de la imagen corporal en mujeres sometidas a mastectomía<sup>92,141</sup>.
- c) Los puntos de referencia normales del seno (como el surco sub-mamario) se conservan en la reconstrucción inmediata. La piel del seno sobrante de la mastectomía puede ser incorporada en la nueva mama cuando la reconstrucción es inmediata, dando una forma más natural y mejorando el resultado estético final<sup>149</sup>.

Las desventajas de la reconstrucción inmediata son:

- a) La reconstrucción inmediata prolonga significativamente el tiempo quirúrgico.
- b) La necrosis de los colgajos de piel postmastectomía puede afectar negativamente el resultado estético de la reconstrucción. Existen

datos contrapuestos en cuanto a la tasa de complicaciones de la reconstrucción inmediata y diferida, un estudio multicéntrico prospectivo de cohorte encontró que en dos años, las mujeres con reconstrucción inmediata tuvieron una mayor tasa de complicaciones, sobre todo entre aquellos que habían colgajos TRAM<sup>150</sup>.

- c) El tamaño tumoral, la participación directa de la piel, o la participación documentada de los ganglios linfáticos en cuatro o más ganglios linfáticos obliga a administrar RT postoperatoria, lo que puede afectar negativamente a la reconstrucción inmediata con expansor y prótesis<sup>151</sup>.
- d) La valoración por la paciente del resultado de la reconstrucción es más pobre.

Por tanto, pueden ser contraindicaciones relativas a la reconstrucción inmediata:

- a) Enfermedad avanzada (estadios III o superior).
- b) Necesidad de RT postoperatoria.
- c) Comorbilidades médicas, tales como el tabaquismo activo, obesidad o enfermedades cardiopulmonares.

### Reconstrucción diferida

La reconstrucción diferida se indica cuando hay deterioro de la perfusión de los colgajos de piel después de la mastectomía o, en el caso de la reconstrucción con expansor y prótesis, cuando se aplica radiación después de la mastectomía.

Las ventajas de la reconstrucción diferida incluyen:

- a) Garantía de márgenes libres antes de la reconstrucción definitiva.
- b) Minimizar los defectos de perfusión de los colgajos de piel postmastectomía.
- c) Permite completar todo el tratamiento adyuvante.
- d) Mejor valoración del resultado por parte de la paciente.

Las desventajas de la reconstrucción diferida incluyen:

- a) Necesidad de cirugía posterior y nuevo ingreso hospitalario
- b) Limita las opciones de reconstrucción después de la radioterapia
- c) Calidad estética menor en comparación con la reconstrucción inmediata
- d) Trauma psicológico por la amputación en el tiempo entre la mastectomía y la reconstrucción.
- e) Mayor coste económico

La razón más importante a favor de la reconstrucción inmediata es que evita en la mujer las consecuencias que sobre la imagen corporal y la autoestima ocasiona una mastectomía, durante un largo periodo de tiempo en caso de diferir el procedimiento reconstructivo<sup>92,146,147,152,153</sup>. También hay que tener en cuenta que la reconstrucción inmediata disminuye el número de intervenciones quirúrgicas durante el proceso reconstructivo y una disminución de estancias hospitalarias, lo que conlleva además de menos molestias para la paciente una disminución de coste sanitario. A este respecto Khoo y cols<sup>94</sup> observan una disminución del 62% en los costes hospitalarios cuando se realizó una reconstrucción inmediata independientemente del tipo de reconstrucción y de si existió radioterapia preoperatoria. También se evita a la paciente llevar prótesis externas incómodas que conllevan gastos sanitarios complementarios. Pero lo más

importante, como hemos dicho antes, es la calidad de vida de las pacientes mastectomizadas a las que se les realizó una reconstrucción inmediata, en las cuales la imagen corporal y autoestima se deteriora mucho menos, ya que pueden realizar una vida lo más parecida a la que tenían antes de la mastectomía y se les evita pasar por el quirófano menos veces pues el primer tratamiento puede ser definitivo o ser la primera intervención del proceso reconstructivo.

Con independencia de todos estos factores, parece ser que la información real, en términos perfectamente entendibles para las pacientes, es la clave para una correcta elección del momento y de la técnica quirúrgica y asumir los resultados. Cuanto mayor y mejor es el volumen de información que se aporta a las pacientes, mayor es la tendencia a aceptar la reconstrucción mamaria inmediata, independientemente de la edad de las mujeres o el estadio tumoral. A este respecto, y según nuestra experiencia, las pacientes van aceptando cada vez más la opción de la RI debido a una mejor y más completa información oral, con gráficos y fotos de RI previas.

Según los datos de la Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) el número de mujeres sometidas a una reconstrucción inmediata se multiplicó por seis desde 1985 hasta 2000 (3% -18%)<sup>154</sup>. En los últimos datos publicados se va incrementando el número de RI variando entre el 9,4% y el 25,3%<sup>148,155,156</sup>. En general existen múltiples factores que van a condicionar el número de reconstrucciones inmediatas<sup>148</sup>. Los factores que más influyen en la posibilidad de una RI son: mujeres jóvenes, de raza blanca, de áreas metropolitanas y estadios clínicos bajos<sup>156</sup>. En un reciente estudio epidemiológico durante el periodo 1998-2011<sup>157</sup> se aprecia un significativo incremento de las reconstrucciones inmediatas en pacientes con alto riesgo oncológico y quirúrgico como aquellas con más de 60 años, con enfermedad avanzada y con radioterapia pre y postmastectomía. Este incremento en las reconstrucciones inmediatas fue más importante en las reconstrucciones con implantes.

En el grupo de las pacientes analizadas se practicó una reconstrucción mamaria inmediata. La implantación de la reconstrucción inmediata en nuestra UPM ha sido progresiva siendo en los últimos años de 30 % de las pacientes

mastectomizadas. Las razones de este incremento en las reconstrucciones son múltiples pero se pueden explicar en gran parte por la bibliografía consultada.

## **Análisis del grupo MAP más RI**

A continuación analizaremos los aspectos clínicos generales del grupo de pacientes con MAP+RI en relación con los datos encontrados en la bibliografía.

### **Aspectos quirúrgicos**

Los tipos de incisiones en las MAP realizadas han variado dependiendo fundamentalmente del tipo de mama y de la RI posterior.

En las pacientes donde se realizó una RI con CMDAE las incisiones han sido fundamentalmente del tipo I de Carlson, es decir periareolar en la mayoría de los casos y en alguna ocasión con prolongación lateral externa. En casos seleccionados se extirpó una pequeña cantidad de piel en la zona lateral por cicatriz anterior o por proximidad del tumor a la piel.

En las pacientes donde se realizó una RI con prótesis la gran mayoría de las incisiones fueron periareolares elípticas (Ic) donde existe una pequeña extirpación de piel en las prolongaciones lateral e interna. En algunos casos se ha realizado una incisión periareolar pura con cierre posterior en bolsa de tabaco.

A través de estas incisiones se pueden realizar, cuando fuera necesario, una biopsia de ganglio centinela (BGC) o una linfadenectomía axilar (LA)<sup>102</sup>, pero muchos autores prefieren, como nosotros, una incisión axilar transversa independiente que facilita la LA y no lesiona la piel conservada durante la mastectomía<sup>96,99,103</sup>. Esta incisión es muy poco visible y es muy útil en la disección del pedículo vascular del músculo dorsal ancho cuando se va a utilizar para la reconstrucción mamaria.

En una revisión de las prácticas actuales en el Reino Unido se observó que las incisiones más comunes fueron periareolar (56%), elíptica (22%), el patrón de reducción (12%) y la raqueta de tenis (10%)<sup>158</sup>.

En la Tabla 20 se muestran las ventajas y desventajas de los diferentes tipos de incisión<sup>159</sup>.

### **Edad**

En general la edad media de las pacientes reconstruidas es inferior a la edad media de las pacientes mastectomizadas no reconstruidas. Analizando los datos clínicos de las pacientes mastectomizadas durante el periodo de tiempo del presente trabajo pone de manifiesto esta diferencia en la edad media ya que fue de 45 años en las reconstruidas y 70,3 años en las pacientes mastectomizadas no reconstruidas, hecho que coincide con los datos de la bibliografía consultada<sup>160-162</sup>. Esto puede representar un sesgo de selección por parte de los cirujanos que ofrecen MAP con más frecuencia a las pacientes jóvenes o, quizás, una predilección de las pacientes jóvenes por la MAP con reconstrucción inmediata<sup>113,159,163,164</sup>.

No obstante hemos apreciado que la edad media de grupo de pacientes reconstruidas, 45 años, es inferior a trabajos consultados que oscilan entre 49,3 y 50 años<sup>113,148,165</sup> y muy parecida a otras series publicadas<sup>164,166-168</sup>. Al analizar la edad por décadas vemos que el 79,2% de nuestras pacientes tenían  $\leq 50$  años en cambio en otros estudios estas cifras disminuyen al 63 %<sup>169</sup>, 66,1%<sup>170</sup> y 69,3 %<sup>162</sup>. En otros estudios el 93%<sup>171</sup> tenían menos de 60 años. Además, en nuestro trabajo, la diferencia en edad media con las pacientes mastectomizadas fue de 25,7 años, hecho que contrasta con la de otros trabajos que oscilaron entre 9 y 15 años<sup>113,148</sup>. Esta diferencia puede ser debida a que en nuestra área sanitaria las pacientes de más de 50 años no están educadas o sensibilizadas sanitariamente para un proceso reconstructivo o que las pacientes más jóvenes buscan de manera más activa la RI. También habría que tener en cuenta la edad media de las pacientes con cáncer de mama en el momento del diagnóstico, ya que en nuestra unidad de patología mamaria esta edad fue 59,9 años, superior en más de dos años a la publicada por centros hospitalarios de las Comunidades de Andalucía y Cataluña (58 años) y de la Comunidad de Madrid (57,3 años). Lógicamente esta diferencia estará relacionada con la distribución poblacional en nuestra Área Sanitaria.

Según Veronesi y cols esta diferencia de edad se justificaría por menor interés en la reconstrucción inmediata de las pacientes con edad más avanzada. Aunque la

RI no está contraindicada en pacientes de más de 65 años habría que tener en cuenta las comorbilidades y el riesgo anestésico que se incrementan con la edad<sup>172</sup>.

La diferencia en la edad media que existe según el tipo de reconstrucción (autóloga con CMDA 42,7 años vs prótesis 46,1 años) se debe fundamentalmente a la indicación más frecuente de la reconstrucción autóloga con CMDA en las pacientes más jóvenes, bien por el tipo de mama, por la necesidad de radioterapia o porque deseen una reconstrucción más natural.

### **Estadios clínicos**

En nuestra serie la distribución por estadios de las pacientes con MAP+RI, se observa un predominio de los estadios I y II, pero fundamentalmente de los estadios II (48%). En cambio en otros trabajos hay un desplazamiento hacia los estadios iniciales 0 y I<sup>105,156,159,165</sup>. Así vemos que los estadios II-III en nuestra serie representan el 59% bastante superior al encontrado por otros autores<sup>105,156,159,165</sup> que oscilaron entre el 32 y 48 %. No obstante Gerber y cols<sup>115</sup> realizan reconstrucción inmediata después de MAP total en pacientes donde hay un claro predominio de los estados II (75%). Alderman y cols<sup>173</sup> justifican que haya una menor proporción de los estadios avanzados en las pacientes reconstruidas por el hecho que tanto las pacientes como sus médicos no desean la reconstrucción inmediata por el miedo a retrasar los tratamientos adyuvantes.

En nuestra experiencia y coincidiendo con Munhoz y cols<sup>163</sup>, las pacientes sometidos a RI presentaron una tendencia a tener enfermedad localmente avanzada. Esto probablemente refleja el hecho de que las pacientes con tumores de mayor tamaño, no eran consideradas candidatas a una cirugía conservadora de mama, y por lo tanto requerirían una mastectomía, por lo que la reconstrucción inmediata era una opción. En contraste, los pacientes con tumores más pequeños son más fáciles de tratar con cirugía conservadora de la mama con o sin técnicas oncoplasticas, evitando la necesidad de una mastectomía y por tanto de una reconstrucción.

Como hemos comentado en el apartado anterior, en nuestra serie, las pacientes reconstruidas son más jóvenes que las de otros grupos y que a menor edad observamos un mayor estadio lo que explica este desplazamiento hacia los

estadios mas avanzados. Así mismo encontramos un menor número de pacientes en estadios 0 debido a que este tipo de patología suele ser más frecuente en pacientes mayores de 50 años.

Respecto a la relación de los estadios clínicos con el tipo de reconstrucción realizado, hemos comprobado que existe una tendencia hacia una reconstrucción con tejidos autólogos (CMDA) en las pacientes más jóvenes y con estadio más alto y una reconstrucción con prótesis es más frecuente en las pacientes con estadios clínicos más iniciales. Posiblemente esta distribución este sesgada por la tendencia inicial de indicar reconstrucciones autólogas en pacientes que fueran candidatas preoperatoriamente a un tratamiento radioterápico adyuvante.

### ***Cirugía axilar***

Una exigencia que se debe cumplir ante una MAP+RI por cáncer de mama es que sea oncológicamente correcta y esto debe incluir el tratamiento quirúrgico de la axila. Los tipos de intervención quirúrgica que hemos realizado en nuestro grupo de pacientes cumplen esta función.

La biopsia selectiva del ganglio centinela se sistematizó en la UPM previamente al primer caso de reconstrucción inmediata analizado en nuestra serie de pacientes. La técnica quirúrgica fue idéntica a la utilizada en el resto de pacientes con cirugía conservadora realizándose una incisión transversa axilar independiente de la incisión mamaria. Para la localización ganglionar, en los primeros casos utilizamos la técnica combinada (radiotrazador + colorante), y en el resto de las pacientes los localizamos únicamente con radiotrazador ya que el colorante linfático nos dificultaba valorar la viabilidad intra y postoperatoria de los colgajos dérmicos.

La BGC se puede realizar en el mismo acto operatorio mediante estudio intraoperatorio cito-histológico, o bien realizarlo una semana antes de la mastectomía y de esta manera conocer el estado axilar previamente, evitándose LA de rescate en pacientes con una reconstrucción mamaria inmediata<sup>99</sup>. No obstante, cuanto menor es el riesgo de metástasis axilar ganglionar y mayor la sensibilidad en

el estudio intraoperatorio del ganglio centinela, más factible sería realizar la BGC en el mismo acto operatorio que la MAP y reconstrucción<sup>103</sup>.

Al inicio del estudio realizamos la BGC previamente a la mastectomía ahorradora de piel con lo que evitábamos reintervenciones axilares, por falsos negativos, después de realizar la reconstrucción mamaria, ya que estas reintervenciones son complejas y con un riesgo añadido de complicaciones para la reconstrucción. En los últimos casos, la BGC la realizamos en el mismo momento de la mastectomía-reconstrucción por la baja incidencia de falsos negativos, debido a la mayor experiencia del servicio de anatomía patológica, y fundamentalmente a la realización de la técnica OSNA. No obstante hay autores<sup>174-176</sup> que prefieren realizar la BGC previamente a la MAP+RI pues piensan que les ayuda a planificar el tiempo y método reconstructivo pues puede predecir la necesidad de radioterapia postoperatoria. En nuestro protocolo terapéutico una de las indicaciones de radioterapia postoperatoria es la presencia de  $\geq 4$  adenopatías axilares metastásicas. Nuestros resultados muestran que solamente 9 de los 57 pacientes con BGC + presentaron indicación de RT postmastectomía al presentar  $\geq 4$  adenopatías axilares metastásicas. Enfocando estos resultados de otra manera, podemos decir que el 84% de las pacientes con BGC + no recibirán RT postmastectomía, por lo que el diagnóstico de metástasis en el GC realizado premastectomía no afectará la planificación del proceso reconstructivo. En cambio en las pacientes con LA de inicio, debido a que eran cN1 mediante paaf axilar, más de la mitad (53 %) tendrán RT complementaria por lo que las pacientes que deseen y sean candidatas a RI deberían ser informadas de la alta posibilidad de RT posterior a la MAP+RI .

Coincidiendo con otros autores<sup>159</sup> en la mayoría de los casos (115/134, 85,8 %) se realizó BGC axilar, no realizándose en aquellos donde se sospechaba metástasis axilar clínica o ecográfica, que hubieran recibido QTN o que tuvieran realizado cirugía axilar previa con cirugía conservadora.

En las MAP+RI existieron metástasis axilar en el 42,8%, cifras inferiores a Gerber y cols<sup>115</sup> que apreciaron metástasis axilares en el 54% ( en el 29% se les dio RT postoperatoria) pero superiores a las encontradas por Ueda y cols<sup>177</sup> donde la BGC fue positiva en el 24% (18 casos). Sharma y cols<sup>178</sup> que encuentran metástasis axilares (entre 1 y 3) en el 26,2% en pacientes con reconstrucción inmediata y

estadios I o II. En el metaanálisis de Lanitis y cols<sup>179</sup> el 33,7% de las pacientes tuvieron ganglios axilares positivos. No cabe duda que esta variabilidad en los resultados de la BGC va implícita la variabilidad de los cT, que comentamos previamente.

Así pues, podríamos resumir que realizar una MAP+RI no interfiere la cirugía de la axila, pudiéndose realizar la BGC y la linfadenectomía axilar del mismo modo que con los otros tipos de cirugía mamaria y la BGC no es obligatoria realizarla previamente a la MAP+RI ya que, según nuestro protocolo de RT postmastectomía, su resultado influirá poco en el tiempo y el método reconstructivo.

### ***Complicaciones relacionadas con la MAP más RI***

Las complicaciones postoperatorias de las pacientes intervenidas en nuestra serie han sido analizadas para discutir uno de los argumentos que se utilizan para rechazar la reconstrucción inmediata pues hay autores que han comunicado un mayor índice de complicaciones en las reconstrucciones inmediatas postmastectomía. Existe una variación considerable (entre el 8% y el 49%) sobre la cantidad de complicaciones de las heridas postoperatorias después de la RI y está relacionada con los diferentes tipos de reconstrucción<sup>180,181</sup>. Mortenson y cols<sup>182</sup> estudió una serie de pacientes mastectomizadas comparando las que fueron reconstruidas de forma inmediata con la que simplemente se realizó mastectomía. Analizó las complicaciones postoperatorias encontrando un mayor índice de complicaciones en las pacientes que fueron reconstruidas (fundamentalmente complicaciones relacionadas con la herida quirúrgica) pero ninguna paciente de su serie sufrió un retraso en el inicio de la quimioterapia adyuvante.

Aunque en el 23,9 % de las mastectomías con RI de nuestra serie existieron complicaciones, la casi totalidad de ellas fueron complicaciones de poca importancia<sup>183 184</sup>, siendo la más frecuente la necrosis dérmica parcial, tanto de los colgajos dérmicos de la mama (8,8%) como los de la espalda (9,3%), resolviéndose todas ellas con tratamiento conservador, como describen también otros autores<sup>117</sup>. El estudio más representativo es el metaanálisis realizado por Lanitis y cols<sup>179</sup> donde concluyen que no existían diferencias significativas en la incidencia de

complicaciones severas entre las pacientes a las que se les realizó MAP (18,7%) y a las que se les realizó una mastectomía estándar (22%). Sin embargo no existen estudios comparativos que puedan investigar los factores de confusión de los resultados como son la radioterapia adyuvante, hábito fumador, tipo de reconstrucción y otras condiciones médicas que afecten la viabilidad de la piel.

Si comparamos las complicaciones de los dos tipos de RI realizados vemos, como es lógico, que tengan más complicaciones las reconstrucciones con CMDA debido a que es una operación más compleja<sup>185</sup> y a la morbilidad de la zona dadora, principalmente hematomas y seromas prolongados. En cambio los hematomas en la zona mamaria han sido semejantes. Los seromas prolongados en nuestro grupo (18,6%) fueron inferiores a las cifras de otros autores (64%)<sup>186</sup> y que posiblemente se deba a los puntos múltiples entre los colgajos dermicos de la espalda al plano más profundo musculo-aponeurótico, puntos de capitonaje, que reducen los espacios muertos y disminuyen la tensión de la sutura de piel.

Las reoperaciones pueden servir como un indicador de calidad del proceso reconstructivo mamario<sup>142</sup>. En un número reducido de pacientes de nuestra serie (7,4 %), fue necesario una reintervención quirúrgica para tratar las complicaciones postoperatorias, cifras semejantes a las de otras series publicadas<sup>142</sup>. La causa de la reintervención más frecuente fue la existencia de hematomas en más del 80% de los casos, y la segunda fue la retirada de la prótesis. Las reintervenciones por hematoma se realizaron, en la mayoría de las ocasiones, dentro de las primeras 24 horas de la intervención quirúrgica, algunas de ellas inmediatamente tras finalizar la intervención y comprobar un débito excesivo de sangre a través del drenaje.

No hemos podido tener unos datos fiables en el grupo ME debido a que las pacientes con mastectomía estándar eran dadas de alta precozmente y las complicaciones inmediatas o menores son difíciles de cuantificar pues parte de ellas se han tratado en las consultas de atención primaria. Al contrario, las pacientes que se sometieron a MAP+RI fueron seguidas más de cerca después de la operación, controlándose el postoperatorio de forma ambulatoria con citas frecuentes, enviándolas al oncólogo médico, tan pronto las heridas eran consideradas curadas<sup>163</sup>.

### ***Retraso en los tratamientos adyuvantes sistémicos.***

Varios estudios han demostrado que el momento de recibir el primer ciclo de quimioterapia adyuvante es importante tanto para evitar la recidiva local como para mejorar la supervivencia global<sup>187,188</sup>. El inicio de la quimioterapia adyuvante de acuerdo con las directrices actuales debe estar próxima a las 5 semanas y no sobrepasar las 12 semanas. Una mayor demora del tratamiento adyuvante podría tener efectos adversos sobre la recurrencia sistémica y la supervivencia<sup>189,190</sup>.

La reconstrucción inmediata por cáncer invasivo se realiza en pacientes más jóvenes y con peor pronóstico y serán candidatas, la mayoría de ellas, a tratamientos adyuvantes sistémicos. El periodo de tiempo que se considera aceptable entre la cirugía y el inicio de la terapia adyuvante está entre 30 y 45 días<sup>171</sup>. En la práctica habitual el comienzo del tratamiento sistémico oncológico se inicia tan pronto lo permita la cirugía que suele ser entre 14 y 45 días<sup>191-194</sup>. Los retrasos en las pacientes con RI se deben fundamentalmente al mayor número de complicaciones postoperatorias que condicionan un mayor periodo de hospitalización y un mayor número de consultas ambulatorias con retraso en la iniciación de la terapia adyuvante que puede ser perjudicial para la supervivencia de las pacientes. No obstante no existen estudios randomizado que estudien directamente la relación del tiempo de inicio de la quimioterapia y su efecto sobre la supervivencia<sup>180</sup>. Un grupo de estudios indican que esto no es así pues la reconstrucción inmediata no prolonga el periodo postoperatorio ni influye en la elección y el calendario de la terapia adyuvante. No obstante estos estudios son pequeños en casuística y de un solo centro por lo que tienen una limitada capacidad para generalizar a otros centros con diferentes técnicas quirúrgicas, indicaciones de reconstrucción inmediatas y selección de pacientes.

A este respecto hemos analizado, en nuestra serie de MAP+RI, el intervalo de tiempo entre la intervención quirúrgica y el inicio de la terapia adyuvante. Esta variable ha sido estudiada en pocas publicaciones y creemos que es interesante ya que resume en una cifra todos los acontecimientos que rodean la intervención quirúrgica y el postoperatorio. Este es otro parámetro que podemos utilizar para considerar las técnicas de RI oncológicamente seguras.

El análisis de nuestra serie indica que el intervalo entre la intervención quirúrgica y los tratamientos adyuvantes intravenosos del tipo quimioterapia fue

31,9 ± 7 días. Por lo tanto se puede concluir que nuestras pacientes han iniciado los tratamientos adyuvantes dentro de los tiempos considerados normales y que la reconstrucción mamaria no ha retrasado el inicio de estos tratamientos.

Hay una variación considerable (entre 8% y 49%) en la incidencia de complicaciones dérmicas tempranas postreconstrucción; esto es debido fundamentalmente a los diferentes tipos de reconstrucción y son más frecuentes cuando se realiza con tejidos autólogos<sup>191,194-196</sup>. Debido a estos datos, también hemos analizado este intervalo de tiempo en las pacientes reconstruidas según el tipo de reconstrucción practicada (prótesis y autóloga con DA). Las diferencias en el tiempo de inicio de la quimioterapia han sido pequeñas entre la reconstrucción con prótesis (31,7 ± 7,4 días) y la reconstrucción con CMDA (32,1 ± 6,8 días) y posiblemente estas diferencias han sido debidas a que en las pacientes reconstruidas con CMDA no se iniciaron los tratamientos hasta retirar el drenaje aspirativo del seroma de la zona dadora de la espalda que en algunos casos se prolongó más de 30 días.

Hay pocos datos sobre el uso de quimioterapia neoadyuvante previa a la RI. Yi y cols realizan QTN en un 20,5% de las paciente de las MAP+RI<sup>159</sup> y comentan que la MAP+RI es un tratamiento seguro en las pacientes con cánceres localmente avanzados. Los posibles efectos a largo plazo de la RI sobre la QTN no están claros<sup>197</sup> aunque parece que no repercute en el índice de recurrencias, ni en la supervivencia global, ni en el inicio de la quimioterapia adyuvante.

Los efectos a corto plazo de la QTN, por ejemplo, un posible aumento de las complicaciones de la herida postoperatoria son abordados en dos pequeñas series retrospectivas donde realizan una ME, no MAP, con RI después de QTN. En uno de los trabajos se realizó una reconstrucción con TRAM y presentó un 55% de complicaciones inmediatas y una pequeña proporción (6% de 31 pacientes) de retrasos en el tratamiento adyuvante<sup>198</sup>. En la otra publicación donde realizaron fundamentalmente reconstrucciones con implantes presentaron un 14% de complicaciones inmediatas pero no se observaron retrasos (0% de 22 casos) en el inicio de la QT postoperatoria iniciándose entre los 11 y 28 días<sup>199</sup>. En nuestra serie, con MAP+RI, tenemos solo 8 (6 %) pacientes con QTN previa a la MAP+RI y no hemos observado complicaciones postoperatorias que condicionen los tratamientos adyuvantes postoperatorios, fundamentalmente la RT si la precisara. Basados en nuestros resultados y los publicados, bien con ME, con MAP o con MAP

total, se puede decir que la RI es oncológicamente segura en pacientes con cáncer localmente avanzado y que han recibido QTN para disminuir su estadio clínico<sup>159,198-200</sup>.

### ***Complicaciones tardías. MAP más RI y Radioterapia.***

En la década de los 80, los estudios llevados a cabo demostraron que la radioterapia adyuvante disminuía la cifra de recidivas locales pero no modificaba la supervivencia de las pacientes<sup>201-203</sup>. Esto permitió que la tasa de irradiación postmastectomía se redujera. Es a partir de este momento cuando existió un incremento de las reconstrucciones inmediatas con implantes<sup>95-97</sup>. Sin embargo, a partir de 1990 se produce el renacimiento de la radioterapia postmastectomía debido a los resultados alcanzados en varios ensayos, que demuestran que este tipo de adyuvancia mejora la supervivencia en pacientes con ganglios axilares positivos<sup>204</sup>. Así mismo McCormick y cols muestran que la RT no contraindica la reconstrucción inmediata y es igualmente eficaz<sup>205</sup>. Surge entonces el reto de integrar la radioterapia postmastectomía y la reconstrucción mamaria inmediata en el mayor número de pacientes con cáncer de mama. Incluso en pacientes con estadios localmente avanzadas con indicación de RT se han reconstruido de manera inmediata con resultados aceptables<sup>206</sup> presentado contractura capsular en el 10% de los casos y extirpación del implante en el 5%.

También hay que señalar que la indicación de RTPM puede variar de unos centros a otros. La RTPM está indicada en las mujeres que tienen tumores T3 o las que tienen cuatro o más ganglios axilares metastásicos. En los casos con un riesgo intermedio de recurrencia, de 1 a 3 ganglios positivos, la indicación de la RT no está clara. Sharma y cols<sup>118</sup> piensan que hemos entrado en la era del tratamiento individualizado de las pacientes con cáncer de mama y la indicación de RT podría derivarse de los estudios genéticos del tumor primario (microarrays) en lugar de las características clínico-patológicas y de esta manera un mayor número de pacientes se beneficiarían de una RI sin RT posterior.

En nuestro grupo de pacientes se administró RT en el 22,6% de los casos con MAP+RI cifra situada en el rango de la mayoría de la bibliografía consultada que osciló entre el 10 y el 34 %<sup>165,171,190,207,208</sup>, hecho que depende fundamentalmente de

la distribución por estadios clínicos. Así en nuestra casuística y en la de Bezuhly y cols los estadio II-III representaban el 59 y 56,1 % de las pacientes respectivamente, en cambio en el resto de estudios se sitúa entre el 32 y 53 %<sup>118,156,159,165,207</sup>, lo que justifica la mayor incidencia de la RTPM en nuestras pacientes. También se aprecia que el índice de RT se ha incrementado a lo largo del tiempo lo que coincide con Garwood y cols<sup>209</sup> que pasan de un 3 a un 24 % de los dos periodos analizados.

Respecto a las complicaciones tardías en la RI con prótesis hay autores que, en estudios retrospectivos, reflejan una alta tasa de complicaciones que alcanza hasta un 50%<sup>210,211</sup>. En muchos casos se ha relacionado esta morbilidad con la asociación al tratamiento radioterápico. Las más frecuentes serían la infección, la expansión difícil y la contractura capsular cuando se utilizan prótesis o expansores<sup>144,212</sup> y el incremento de necrosis grasa, fibrosis o pérdida de volumen cuando la reconstrucción se realiza con tejidos autólogos<sup>108</sup>. En nuestras MAP+RI con prótesis hemos observado mayor incidencia de complicaciones y pérdida de prótesis en las pacientes que recibieron RT (Tabla 34 y Tabla 35). En las 8 pacientes reconstruidas con CMDAE no hemos observado complicaciones secundarias a la RT. Sin embargo, Hazard y cols<sup>213</sup> y Hunt y cols<sup>214</sup> en estudios retrospectivos, no contraindican la RI en las pacientes con RT adyuvante ya que no empeora la supervivencia ni incrementa las recidivas locales, con unos resultados cosméticos aceptables.

El incremento progresivo del uso de radioterapia postmastectomía en mujeres con cáncer de mama en estadios iniciales, ha aumentado la complejidad a la hora de planificar la reconstrucción mamaria inmediata. La imposibilidad de saber preoperatoriamente si una paciente con cáncer de mama NO clínico presenta metástasis ganglionares se repite intraoperatoriamente, puesto que el estudio de las adenopatías durante el acto quirúrgico sólo ofrece un diagnóstico provisional de presencia o ausencia de metástasis ganglionares. La aplicación de radioterapia o no en estas pacientes vendrá marcada por el resultado del estudio anatomopatológico definitivo que se obtiene días después de la cirugía<sup>215</sup>. Con la finalidad de evitar una MAP y RMI en las pacientes candidatas a RT postoperatoria, la BGC y las microbiopsias ecoguiadas de las adenopatías axilares sospechosas nos pueden ayudar a conocer previamente<sup>99</sup> o intraoperatoriamente<sup>103</sup> el estado axilar de las

pacientes. No obstante, hay que tener en cuenta que en la mitad de las pacientes con GC positivo, éste será el único ganglio positivo y por tanto no podemos desestimar intraoperatoriamente la MAP+RI en este grupo de pacientes, pues al final no recibirían radioterapia.

El grupo de pacientes que presentan alteraciones dérmicas y contractura capsular podría coincidir con las pacientes no reconstruidas que recibieron radioterapia y que presentan alteraciones dérmicas en el lecho de mastectomía secundarias a la radioterapia<sup>213</sup>. Igualmente en estas pacientes la reconstrucción diferida será más compleja. Como en estos momentos es imposible conocer ese grupo de pacientes con mala respuesta dérmica a la radioterapia, algunos autores opinan que a la mayoría de las pacientes con radioterapia adyuvante no se les debe impedir, de entrada, el beneficio de una reconstrucción inmediata<sup>87</sup> y otros aconsejan la utilización de prótesis directa en lugar de expansores por una evolución mejor<sup>216</sup>. Respecto a los efectos de la RT sobre la MAP y RMI con tejidos autólogos existen las mismas discusiones. Autores como Tran et al<sup>217</sup> contraindican la RMI por las complicaciones que provoca la RT, sin embargo Soong et al<sup>218</sup> no encuentran ese aumento de complicaciones en la MAP con reconstrucción con TRAM. Si se pretende utilizar tejidos autólogos la mejor opción sería el colgajo de músculo dorsal ancho, bien complementado con una prótesis o bien autólogo puro mediante la técnica expandida o ampliada, pues se piensa que es un colgajo más radioresistente posiblemente por una buena vascularización y menor componente graso que el TRAM o DIEP<sup>143</sup>.

Hay autores que desaconsejan la reconstrucción inmediata si las características del tumor y su extensión loco-regional indican la necesidad de radioterapia adyuvante, a pesar de los beneficios psicológicos y económicos de la reconstrucción inmediata<sup>219 151,160,175</sup>, muy especialmente si se van a utilizar implantes mamarios<sup>210,220</sup>. No obstante, en los últimos consensos realizados sobre reconstrucción postmastectomía se ha comentado que las reconstrucciones inmediatas no interfieren en la eficacia de la radioterapia adyuvante y un porcentaje significativo de pacientes con reconstrucción inmediata mediante implantes pueden obtener resultados aceptables<sup>205,221</sup> a pesar de la radioterapia postoperatoria y - más importante - la satisfacción del paciente sigue siendo alta<sup>216,222-224</sup>.

La opción a la reconstrucción diferida es realizar una reconstrucción inmediata con implantes y, en caso de RTPM y resultados estéticos desfavorables, se puede realizar en una segunda fase de reconstrucción autóloga, como procedimiento de rescate. Con esta filosofía varios autores recomiendan la utilización de expansores o prótesis expansoras y desinflarlos<sup>215,225</sup> o recambiarlos<sup>87,222</sup> previamente o después<sup>226</sup> de la RT y posteriormente decidir si es necesario la realización de una reconstrucción autóloga diferida. A este procedimiento lo han denominado reconstrucción diferida-inmediata<sup>215</sup>. Con este enfoque se mantiene el impacto positivo psicológico de la reconstrucción inmediata y permite la conservación de los colgajos de piel y montículo mamario<sup>172</sup>. A pesar de la RT la mayoría de las pacientes, no así sus cirujanos, permanecen relativamente satisfechas con la combinación de un simple implante y radioterapia postoperatoria<sup>143,216,222,227</sup>. En los casos de grado intenso de contractura, la capsulectomía y recambio protésico es una opción, con buenos resultados, a la reconstrucción diferida autóloga<sup>228</sup>. Dentro de esta incertidumbre es necesario informar detalladamente a las pacientes de los posibles efectos adversos de la posible RT sobre las complicaciones y resultado del proceso reconstructivo.

Así mismo, otros autores<sup>213,223</sup> muestran una incidencia baja de complicaciones relacionadas con la prótesis, siendo escasas las reintervenciones por contractura capsular sintomática en pacientes con posterior tratamiento radioterápico (2/33 pacientes), aunque evidentemente se presentaron casos leves de contractura peri-protésica pero sin repercusión estética ni funcional para las pacientes. Estos autores piensan que la baja incidencia de contractura capsular sintomática es debida a que evitan la presencia de seromas o hematomas en el lecho de la prótesis mediante drenajes aspirativos prolongados sin forzar su retirada precoz y por otro, al uso de implantes mamarios rugosos alojados en un bolsillo submuscular, que no provoque una tensión de los tejidos

Teniendo en cuenta la posibilidad de RTPM complementaria hemos realizado la reconstrucción mamaria con métodos que fueran afectados lo menos posible por ella. En nuestras pacientes hemos utilizado técnicas reconstructivas autólogas de colgajo miocutáneo de dorsal ancho ampliado o reconstrucción con prótesis expansora o prótesis definitiva pero siempre cubiertas con músculo pectoral en la

mayor amplitud posible, evitando siempre la colocación de prótesis subcutáneas. En nuestros casos, en 18 (19,8%) pacientes con MAP+RI con prótesis se le administró RT y en 3 de ellos (16,7%) fue necesario la extirpación permanente de la prótesis por contractura III<sup>o</sup>-IV<sup>o</sup> y por lesión de piel de cobertura. En las pacientes reconstruidas con prótesis pero sin RT se perdió el implantes en 8,8 % de los casos. No obstante nuestra casuística es escasa en pacientes con RT post MAP para poder obtener conclusiones.

En resumen, a pesar de que hay un incremento de las RI con implantes y de las indicaciones de RTPM<sup>157</sup>, no hay un protocolo específico sobre la reconstrucción mamaria inmediata y RTPM y cada caso debe ser individualizado. En las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama con indicación de mastectomía y RI, para conseguir buenos resultados la planificación del tratamiento quirúrgico debe ser multidisciplinario y es fundamental una estrecha colaboración entre la paciente, el cirujano y los oncólogos médico y radioterapico<sup>229</sup>.

## ***Recidivas locales y regionales en las MAP+RI***

### ***Consideraciones Oncológicas.***

Los iniciales paradigmas sobre el tratamiento del cáncer de mama enfatizaron las resecciones radicales de piel, pero el éxito de la cirugía conservadora de la mama ha creado la duda sobre la necesidad de la extirpación de la piel que no esté afectada por el tumor. También hay que resaltar que cuando se realiza una ME se extirpa una amplia elipse de piel, que incluye la areola, el pezón y la cicatriz de la biopsia previa, pero el resto de la piel que recubre la mama se conserva y se libera como colgajos de deslizamiento que permitirán una buena aproximación y adherencia plana de la piel a la pared torácica. Estos colgajos dérmicos pueden retener pequeñas cantidades de tejido glandular mamario, en más del 20 % de las pacientes, pues técnicamente es imposible eliminar todo el tejido mamario en la mastectomía<sup>230</sup>.

En el pasado se han discutido las diferentes cantidades de piel a extirpar para evitar la RL postmastectomía. A pesar de los diferentes tipos de mastectomías realizados la RL ha permanecido constante a lo largo de los años. Es decir que el

incremento de la resección dérmica no ha conseguido un mejor control local. La mastectomía consigue mejor control local que la cuadrantectomía y ésta a su vez mejor que la tumorectomía sin radioterapia<sup>66,231</sup>. En todos estos ensayos, la radicalidad del tratamiento quirúrgico en su mayor parte se refieren a la cantidad de tejido mamario eliminado, en lugar de la envoltura dérmica de la mama .

El principal problema oncológico de la MAP está relacionado con la posibilidad de dejar tumor residual en el envoltorio dérmico, que se podría manifestar posteriormente por una recidiva local (RL). Se ha comentado que el plano de la mastectomía es correcto cuando es evidente el plano de la fascia superficial, entre la grasa subcutánea y parénquima mamario. Aunque es difícil de extrapolar a las mastectomías , Beer y cols<sup>232</sup> examinaron los especímenes de mamoplastias de reducción afirmando que ese plano anatómico de disección existe solo en el 60 % de las pacientes.

Debido a las incisiones más pequeñas y al campo quirúrgico más reducido, la MAP es técnicamente más difícil que la ME y requiere motivación extra para el cirujano oncológico pues se invierte más tiempo y esfuerzo en su realización. En la piel de la MAP se encuentra tejido mamario residual en el 60% de las cirugías, pero la cantidad de este tejido mamario representa solamente un 0,02 % del total de tejido mamario extirpado<sup>233</sup>. Con todo esto en mente, debemos preguntarnos si el tejido mamario residual en la MAP es motivo fundado de preocupación, pues la mayoría de los cirujanos con la MAP tratan eliminar el mismo tejido mamario que con una mastectomía estándar<sup>190,230</sup> . Por lo tanto, desde este punto de vista la MAP debería de ser oncológicamente tan segura como la ME.

Con todo ello, se piensa que la RL representa más un componente de la biología tumoral<sup>234</sup> que a un fallo en la técnica operatoria. Ampliar la resecciones dérmicas no parece ofrecer una alternativa terapéutica lógica, ya que para realizar una RI se necesitaría movilizar piel con tejido autólogo de otras partes del cuerpo, en una cantidad semejante a la extirpada, y que al tener diferente color y textura disminuye el resultado estético. No obstante hay que tener en cuenta que los tratamientos locales deberían controlar las recidivas locales, pues se ha calculado

que evitando 4 recidivas locoregionales se reduciría una muerte a los 15 años de seguimiento<sup>204</sup>.

### ***Diagnóstico de la recurrencia***

El seguimiento clínico de la MAP más reconstrucción inmediata se fundamenta en una exploración clínica periódica -cada 4 a 6 meses durante los dos primeros años- pero hay variaciones sobre la periodicidad de las mamografías, ultrasonografías o resonancias magnéticas. En general se recomienda alternar una ecografía o RMN cada 6 meses.

En nuestro trabajo todas las recidivas locales dignosticadas se detectaron mediante examen físico lo que coincide con otros datos publicados<sup>165,235</sup>, pues en la mayoría de las ocasiones se localizan en la piel o cicatriz de la mastectomía (70–75%) y son rápidamente detectables por examen físico. Hay pocos estudios sobre este tema y los que existen analizan pocos pacientes y son retrospectivos pero todos coinciden que la mayoría de las recurrencias están localizadas superficialmente y son fácilmente detectables por exploración física<sup>236,237</sup>. Las recidivas localizadas más profundamente se diagnostican mediante ecografía o RMN<sup>162</sup>. Así pues, la reconstrucción mamaria no interfiere en el diagnóstico de las recidivas<sup>238</sup>, ya que éstas se hacen clínicamente evidentes o se diagnostican mediante ecografía, mamografía o resonancia magnética.

En nuestros casos, el tiempo desde la cirugía hasta la recidiva local varió entre 1,5 y 8 años y en la recidivas regionales varió entre 0,9 y 7 años . Aunque la mayoría de las RL ocurren dentro de los tres primeros años de la MAP<sup>118,239</sup> se deben seguir realizando seguimientos anuales ante la posibilidad de una recidiva loco-regional tardía.

### ***Tratamiento de las recidivas locoregionales***

El tratamiento más eficaz de la recidiva local radica en un diagnóstico precoz que posibilita una cirugía menos agresiva con posteriores terapias adyuvantes. La RL después de una mastectomía ha sido vista generalmente como un signo de mal

pronóstico. No obstante el 60 % de las pacientes que se diagnosticaron mediante RMN de recidiva local después de una MAP no presentan recidivas a distancia<sup>118</sup> y la supervivencia a 10 años de estas pacientes, sin recidiva a distancia, es semejante al grupo sin RLR<sup>118</sup>. En nuestros casos el 75 % (3/4) de las recidivas locales y el 66% (2/3) de las recidivas regionales no presentaron enfermedad sistémica durante el tiempo de seguimiento.

Para el tratamiento de las RL en pocas ocasiones es necesario la extirpación del implante o del tejido autólogo empleado en el proceso reconstructivo, siendo necesario un tratamiento multidisciplinar, incluyendo la resección quirúrgica y radioterapia para el control local y la quimioterapia y hormonoterapia para el tratamiento sistémico<sup>115,207</sup>. Vaughan<sup>235</sup> de las 11 recidivas locales tratadas solo 2 (18% ) necesitaron una cirugía radical. En las pacientes con una RL resecable se realiza una amplia escisión quirúrgica de la mama reconstruida<sup>239</sup>. Las opciones de cierre incluyen el cierre primario, el uso de un colgajo de tejido autólogo, o el uso de un injerto de piel o colgajo locales, dependiendo de la extensión de la enfermedad y del tamaño del defecto originado por la escisión. En tres de nuestras cuatro RL se realizó un extirpación local de la recidiva conservándose la reconstrucción mamaria previa acompañándose de los tratamientos adyuvantes según el caso. En los pacientes MAP+RI y que posteriormente requieren radioterapia debido a una recurrencia local, el resultado estético de la reconstrucción puede verse comprometido<sup>118</sup>.

La terapia sistémica en forma de quimioterapia o terapia hormonal puede limitar la progresión de la enfermedad y se ha asociado con una mejora de la supervivencia libre de enfermedad pero sigue siendo objeto de debate. Un ensayo clínico en curso, NSABP B-37<sup>240</sup>, está tratando de responder a esta pregunta. Una de las pacientes con MAP+RI con CMDA por CD in situ presentó una recidiva local infiltrante a los 30,6 meses y fue exitus 36 meses después de la recurrencia. Presento una recidiva osea sincrónica.

## **Análisis de las Recidivas Locales y Regionales**

La determinación de las verdaderas tasas de recidiva locorregional y a distancia es esencial para permitir una evaluación fiable de la seguridad oncológica de la MAP. El principal objetivo de este trabajo es analizar la incidencia de las recidivas locales, regionales y sistémicas en las MAP+RI realizadas en la UPM del CAUSA y compararlas en primer lugar con las tasas de recidivas publicadas en la bibliografía y en segundo lugar con un grupo de pacientes con ME operadas en la UPM.

### **Análisis Comparativo con la Bibliografía.**

Al inicio de esta serie de pacientes, en el año 2001, los estudios sobre RLR a medio plazo eran escasos pero con resultados esperanzadores<sup>241-243</sup>, motivo por el cual iniciamos este tipo de tratamiento quirúrgico. Posteriormente se han ido publicando otras experiencias confirmándose resultados semejantes (Tabla 105).

No obstante el análisis de las diferentes publicaciones es difícil debido a que incluyen pacientes en diferentes estadios clínicos y que los protocolos de tratamientos sistémicos y radioterapia evolucionan con el tiempo y pueden variar entre los diferentes centros hospitalarios y estos tratamientos reducen sustancialmente las recidivas locales<sup>204,234</sup>. También hay que tener en cuenta el tiempo de seguimiento realizado pues a mayor tiempo de seguimiento más índice de recidivas<sup>115,179,242</sup>.

Otro de los problemas para el análisis de la RLR es que algunos estudios no han definido e incluso no han diferenciado entre recidiva local, regional o locorregional y únicamente comunican unas recidivas acumulativas locoregionales. La tasa de recurrencias locales podría reflejar la calidad de la técnica quirúrgica oncológica de la MAP, mientras que la recurrencia regional proporciona información sobre la calidad de la cirugía axilar, que es especialmente importante en pacientes con moderado o alto riesgo<sup>190</sup>.

Autor	Año	Nº Pacientes	Tiempo sgto (meses)	% RL	Notas
Slavin <sup>168</sup>	1998	51	45	2	26 CDis
Newman <sup>241</sup>	1998	372	26	6,2	T1/T2 Solo RL
Simmons <sup>166</sup>	1999	77	60	3.9	
Toth <sup>95</sup>	1999	50	51,5	0,0	
Kroll <sup>242</sup>	1999	114	72	7	T1/T2.
Rivadeneira <sup>247</sup>	2000	71	49	5.1	
Rubio <sup>106</sup>	2000	95	44	3	CDIS
Foster <sup>108</sup>	2002	25	49	4.0	CMLA
Medina-Franco <sup>184</sup>	2002	176	73	4.5	RL solo
Spiegel <sup>107</sup>	2003	177	118	5.6	
Carlson <sup>105</sup>	2003	539	65	5.5	30.6% CDis. RL solo
Downes <sup>89</sup>	2005	38	53	2.6	Tumores "alto riesgo"
Greenway <sup>250</sup>	2005	225	49	1.7	
Salhab <sup>135</sup>	2006	25	13.5	0	T0-T3
Vaughan <sup>235</sup>	2007	210	58,6	5.3	RL solo
Yano <sup>185</sup>	2007	124	33.6	2.4	NE
Meretoja <sup>246</sup>	2007	196	70	5.1	T0/T3
Garwood <sup>209</sup>	2009	106	13	0,6	Estadios 0-III
Yi <sup>159</sup>	2011	799	55	0.6	Estadios 0-III
Doddi <sup>165</sup>	2011	108	58	2.8	Estadios 0-III
Boneti <sup>200</sup>	2011	227	38	4,6	RLR y RS
Burdge <sup>206</sup>	2013	60	18	11,6	LA
TESIS	2015	134	61	3	Estadios 0-III RL

Tabla 106. Recidivas locales después de MAP en el cáncer de mama (RL: recidiva local; Sgto: seguimiento clínico; CDis: carcinoma ductal in situ; CMLA: cáncer de mama localmente avanzado; RS: recidiva sistémica).

Gran número de los estudios comparativos de las MAP+RI y ME con seguimiento oncológico a largo plazo no informan claramente sobre las recidivas locales y locorregionales<sup>105,107,242,244,245</sup>, y la mayoría no comunican el tamaño del tumor o el estadio clínico<sup>107,171,242,245,246</sup>. Por otra parte, los datos sobre los pacientes de alto riesgo son difíciles de interpretar, pues los grupos de casos fueron pequeños y demasiado seleccionados para realizar una buena interpretación<sup>107,230,242,245</sup>.

En nuestra serie de 134 pacientes con estadios 0-III hemos observado unas recidivas locales de 3 % y unas recidivas en ganglios regionales de 2,2 % cifras que son equiparables a otras publicadas que varían entre el 2 % y

10,4 % con un número de pacientes y tiempo de seguimiento similares<sup>106,138,165,184,185,200,207,235,246</sup>

En las series de Newman y cols y de Kroll y cols<sup>242</sup> con tumores T1 y T2 , hallaron unas incidencias de RL de 6,2 y 7% respectivamente, y en uno de ellos<sup>242</sup> las RL de las mastectomías convencionales fueron similares a las MAP. Medina Franco y cols<sup>184</sup> y Gerber y cols<sup>115</sup> con mayor tiempo de seguimiento describen mayor índice global de RL (8%) pero sin diferencias entre las MAP, MAP total y MRM . En otro reciente metanálisis<sup>179</sup> describen unas recidivas locales entre el 2 y 9,5 % después de MAP más RI siendo similares a las de la mastectomía estándar así como las tasas de supervivencia. En la serie más amplia comparativa de MAP y mastectomía estándar, Yi y cols (2010) presentan una de las más bajas incidencias de recidivas locales y no encuentran diferencias entre las mastectomías estándar (1,4 %) y las MAP (0,6 %) (Tabla 107).

Incidencia de RL después de MAP con RI en estudios con > 100 pacientes					
Autor	Año	Nº Pacientes	Estadio	Tº sgto (meses)	% RL
Newman <sup>241</sup>	1998	372	I-II	50	6,2
Kroll <sup>242</sup>	1999	114	I-II	72	7
Medina-Franco <sup>184</sup>	2002	173	I-III	73	4,5
Spiegel <sup>107</sup>	2003	221	0-IV	118	4,5
Carlson <sup>105</sup>	2003	565	0-IV	65	5,5
Greenway <sup>250</sup>	2005	225	0-II	49	1,7
Meretoja <sup>246</sup>	2007	146	I-II	51	2,7
Vaughan <sup>235</sup>	2007	210	0-IV	58,6	5,3
Carlson <sup>252</sup>	2007	223	0	82,3	5,1
Yi <sup>159</sup>	2011	546	0-IIA	55,5	0,2
Yi <sup>159</sup>	2011	253	IIB o III	54,8	1,6
TESIS	2015	134	0 –III	61	3

Tabla 107. Incidencia de RL después de MAP con RI en estudio con > 100 pacientes y > 4 años de seguimiento.

Así pues, en la bibliografía consultada se observa que la MAP presenta un número de recidivas locales similares a la mastectomía

convencional o estándar sin reconstrucción tanto en tumores invasivos como no invasivos<sup>106,107,144,166,168,207,242,247,248</sup> sugiriéndose que en la RL influye más la biología tumoral y el estadio de la enfermedad en el momento de la cirugía que la técnica quirúrgica empleada para la mastectomía<sup>168,207</sup>. No obstante esta afirmación no está avalada por estudios prospectivos randomizados que comparen la ME con la MAP.

### Análisis Comparativo con la Mastectomía Estándar (ME).

Al igual que muchos estudios clínicos de cirugía, la mayoría de los estudios realizados sobre de reconstrucción postmastectomía son observacionales. Estos estudios, que miden los resultados después de la cirugía, a menudo tienen problemas con sesgos potenciales si no se tienen en cuenta las diferencias entre los grupos de pacientes. El método ideal para reducir el sesgo de selección sería aleatorizar las pacientes. En el caso de la cirugía del cáncer de mama, y en concreto la MAP con reconstrucción inmediata, la elección del tratamiento y la técnica empleada dependen en gran medida de la paciente y las preferencias del cirujano. Por lo tanto, sólo las pacientes que están completamente indecisas se las podrían éticamente asignar al azar por lo que tal estudio sería imposible de realizar<sup>249</sup>.

Así pues, los datos que respaldan los beneficios de la reconstrucción mamaria inmediata postmastectomía se han derivado de estudios de cohortes, que a menudo han comparado la reconstrucción mamaria inmediata con la diferida o la mastectomía estándar más reconstrucción mamaria inmediata con la mastectomía sola<sup>171,238</sup>. Las limitaciones de estos estudios son que las pacientes que eligen someterse a cirugía reconstructiva difieren significativamente de las que no la eligen<sup>87</sup>. Recientes estudios<sup>159 164</sup> observaron que las mujeres que se habían sometido a la reconstrucción eran más jóvenes, de raza blanca, con estadios clínicos más bajos, menor número de carcinomas invasivos, menor afectación ganglionar y menos radioterapia adyuvante con lo cual los resultados son muy difíciles de interpretar.

Aunque las tasas de recidiva local descritas después de MAP oscilan entre el 2 y 10,4% son similares a la tasas de recidiva local después una ME<sup>166,168,179,204,207,235,239,241,242</sup> las cohortes de pacientes son bastante heterogéneas, pues van desde las que incluyen pacientes con enfermedad no invasiva y de bajo riesgo a los que incluyen todo el espectro de pacientes con cáncer de mama. Además existen muy pocas publicaciones que comparen<sup>108,184</sup> las pacientes con MAP+RI y con ME según los datos clínicos, anatomopatológicos y analicen las recidivas, la SLE y la SG.

Aunque nuestras recidivas locales y regionales después de una MAP+RI eran semejantes a otras publicaciones hemos observado que los grupos de pacientes analizados en estos trabajos eran diferentes a nuestra cohorte de pacientes. Para comprobar que la MAP+RI era oncológicamente segura en cuanto a recidivas y supervivencia libre de enfermedad tendríamos que encontrar en nuestra base de datos un grupo de pacientes con ME que fuera lo más comparable posible al grupo de MAP+RI. Al seleccionar el grupo ME, en nuestra base de datos, encontramos que la edad media de las pacientes con ME no reconstruidas era de 70,3 años, muy superior a la encontrada en el grupo de MAP+RI cuya edad media era de 45 años y el 98,5 % de las pacientes tenían  $\leq 60$  años. Teniendo en cuenta este dato seleccionamos a todas las pacientes con mastectomía estándar (ME)  $\leq 65$  años operadas entre 2001 y 2012. Observamos que en esta selección de pacientes solo había un carcinoma ductal in situ por lo que decidimos seleccionar exclusivamente las pacientes con carcinomas infiltrantes y tratadas quirúrgicamente el mismo año para que el tiempo de seguimiento fuera lo más semejante al grupo MAP+RI. Este grupo de pacientes (ME) fue comparado con el grupo MAP+RI para conocer si eran homogéneos en cuanto a las variables clínico-patológicas y el tiempo de seguimiento lo que nos permitiría valorar las recidiva locales, regionales y sistémicas así como las curvas de supervivencia entre ambos grupos.

Al analizar los dos grupos de pacientes, con estadios I-III y  $\leq 65$  años, nuestros resultados coinciden con otros autores observándose marcadas diferencias entre los dos grupos (MAP+RI y ME) con respecto a la edad, el tamaño y los estadios clínicos fundamentalmente. El grupo de pacientes

con ME fue de mayor edad, tanto en media como en la distribución por décadas. La edad media de las pacientes del grupo ME fue 49,5 años, mucho mayor que la del grupo MAP+RI (44,5 años). El 77,4% de las pacientes con MAP+RI fueron < 50 años ( $p < 0,05$ ). En relación a los estadios clínicos, el 70,2% de los tumores del grupo ME fueron estadio avanzado (IIb+III) en comparación con el 46,1% del grupo MAP+RI ( $p < 0,05$ ). Todas estas diferencias podrían actuar como variables de confusión con vistas a comparar las recidivas loco-regionales, sistémicas y SLE y SG.

A pesar de las diferencias en las características clínico-patológicas entre ambos grupos, las tasas de recidivas locales, regionales y loco-regionales no presentaron diferencias estadísticas significativas, sin embargo sí se encontraron en la tasa de recidivas sistémicas, siendo éstas mayores en el grupo ME que en el grupo MAP+RI.

Al intentar comparar nuestros resultados con los pocos estudios publicados que han comparado los dos tipos de mastectomías comprobamos que los grupos de pacientes comparados son diferentes a los nuestros pues en algunos de ellos las pacientes de los dos grupos, MAP y ME, tienen realizada una reconstrucción inmediata<sup>97,242</sup>; en otros se realizó una mastectomía subcutánea que es diferente a la MAP<sup>244</sup>; en otro se incluyeron pacientes con cirugía conservadora previa<sup>97</sup> y en otro se mezclaron pacientes con MAP y mastectomías ahorradoras de piel y pezón<sup>115</sup>. En algunos trabajos se han excluido las pacientes con estadios más avanzados<sup>177,250</sup> y en otros se excluyeron los estadios 0 y los avanzados<sup>242</sup>. Debido a estas circunstancias ha sido difícil contrastar nuestros resultados con estos autores.

Recientemente el grupo de Yi y cols<sup>159</sup> (Department of Surgical Oncology, M. D. Anderson Cancer Center (Houston, Texas) analizan detalladamente la mayor serie publicada de pacientes consecutivas con cáncer de mama con estadios 0 a III y que se sometieron a MAP + RI o ME desde Enero/2000 a Diciembre/2005. En total analizan 1810 pacientes (799 con MAP+RI y 1011 con ME) comparando los resultados entre los dos grupos en cuanto a recidiva local, regional y sistémica. Coincidiendo con

nuestros resultados, no observaron diferencias significativas en las recidivas locales (0,6 y 1,4 %,  $p=0,11$ ) y regionales (1,5 y 1,3 %,  $p=0,70$ ) entre los dos grupos de pacientes MAP + RI y ME. Tampoco encontraron diferencias en cuanto al grado histológico, los receptores hormonales, los subtipos moleculares y el periodo de seguimiento, pero al igual que nosotros encontramos otras diferencias clínico-patológicas como son la edad y los estadios clínicos.

La edad media de sus pacientes fue de 48,3 años (MAP+RI) y 58,3 años (ME) ( $p<0.0001$ ) siendo esta diferencia menor en nuestras pacientes (grupo MAP+RI, 44,5 años y grupo ME, 49.6 años,  $p<0.05$ ). Petit et al<sup>162</sup> observa también grandes diferencias en la edad en sus dos grupos de pacientes siendo más jóvenes las pacientes reconstruidas (< 50 años: 69.3 % con RI vs. 22.0% sin RI). En los estudios iniciales de Carlton y cols<sup>97</sup> y Kroll y cols<sup>242</sup> las edades medias de los dos grupos (MAP/ME) fueron muy semejantes, 48,9/ 47 años<sup>97</sup> y 48.2/ 45.6 años<sup>242</sup> respectivamente y estaría justificada porque en los dos tipos de mastectomías (MAP y ME) realizan reconstrucción inmediata reafirmando que la reconstrucción inmediata se realiza en pacientes más jóvenes.

Con respecto a los estadios clínicos observamos que en los estudios comparativos con más número de casos la proporción de estadios 0 en los grupos analizados, MAP+RI / ME, varían entre el 12.2 / 9.3 %<sup>250</sup>, 29.4/ 13.4 %<sup>159</sup> y 42/54 %<sup>97</sup> (este último autor incluyó mastectomías profilácticas). En nuestra comparación excluimos los estadios 0 para evitar mayores diferencias entre los grupos MAP+RI y ME. Si excluimos los carcinomas in situ del análisis de Yi y cols<sup>159</sup> se siguen observando diferencias en los estadios clínicos pues los carcinomas infiltrantes localmente avanzados ( $\geq$  IIb) son menores en el grupo MAP (45%) que en el ME (61 %). En nuestro estudio fue de 46,1 % en el grupo MAP y 70,2 % en el grupo ME ( $p<0,05$ ).

Resumiendo los resultados del estudio de cohortes (MAP+RI y ME) publicados por Yi y cols<sup>159</sup> tienen el mismo problema que nosotros, pues

encuentran diferencias en la edad, en la proporción de carcinomas invasivos y en la distribución por estadios clínicos por lo que la valoración de sus resultados sobre recidivas locales, regionales y sistémicas pueden estar sesgadas. Por este motivo decidimos realizar técnicas estadísticas de emparejamiento 1:1 y poder conseguir dos grupos de pacientes, MAP+RI y ME, lo más comparables posible.

### Análisis Comparativo con ME por emparejamiento 1:1.

Como comentamos en el apartado anterior los trabajos previamente publicados basan sus resultados en series de casos no controlados y muy heterógeneos y llegan a la conclusión que la MAP+RI es segura en pacientes con cáncer de mama invasivo. Sin embargo, sin un grupo de comparación o control, los datos presentados en sus informes no proporcionan una evidencia necesaria para apoyar sus conclusiones. Han tratado de analizar las tasas de recurrencias sin ajustar las variables de confusión que puedan ser factores de riesgo en la incidencia de recurrencias pues con frecuencia el grupo de pacientes con MAP+RI lo forman pacientes seleccionadas con una enfermedad de características más favorables que el grupo de pacientes con ME.

Según nuestros datos no existen en la actualidad publicaciones que analicen mediante cohortes comparables si la MAP con RI y la ME sin RI son oncológicamente semejantes. Las publicaciones existentes no comparan las MAP+RI con la ME sino que comparan únicamente las mastectomías estándar (ME) con y sin RI mediante cohortes de casos y que han intentado homogeneizar seleccionando las pacientes según diversos criterios<sup>171,213,238,251</sup>. Vandeweyer y cols<sup>251</sup> seleccionaron un grupo de 49 pacientes con ME con reconstrucción inmediata con prótesis y carcinoma de mama en estadios precoces y las compararon con 49 pacientes a las que se les practicó una ME sin reconstrucción inmediata. Los criterios de selección fueron la edad ( $\pm 3$  años), mismo tipo histológico y afectación ganglionar axilar y mismo año de diagnóstico y tratamiento. McCarthy y cols<sup>238</sup> agruparon 309 mujeres a las que se les practicó una ME con

reconstrucción inmediata mediante expansor tisular/ implante y las compararon con otras 309 mujeres que se sometieron a una mastectomía estándar (ME) sin reconstrucción inmediata. Los pacientes fueron emparejados 1: 1 en función de la edad ( $\pm 5$  años) y los estadios clínicos del cáncer de mama (I, II, o III). Eriksen y cols<sup>171</sup> analizaron 300 pacientes con cáncer de mama infiltrante y ME con reconstrucción inmediata con prótesis. El grupo control fueron 300 pacientes con ME sin reconstrucción y las seleccionaron del Registro Regional de Cáncer de Mama de Estocolmo-Gotland. La agrupación de las pacientes se realizó 1: 1 según cuatro variables: la edad ( $\pm 5$  años), el tamaño tumoral (0-20 mm, 21-50 mm, y  $> 50$  mm), el estado ganglionar (0, 1-3,  $>3$ ) y el año de la intervención quirúrgica ( $\pm 3$  años).

Debido a las diferencias clínico-patológicas encontradas entre nuestros grupos MAP+RI y ME comentadas previamente y siguiendo la idea de las publicaciones comentadas en el párrafo anterior realizamos una técnica de emparejamiento 1:1 (matching) según el método estadístico Propensity Score ("*índice de propensión*") con la finalidad de que los grupos fueran lo más homogéneos posibles respecto a las características clínico-patológicas y de seguimiento y así poder comparar y analizar con menos sesgos las tasas de recidivas (locales, regionales y sistémicas) y las curvas de supervivencia entre los dos grupos. El emparejamiento se realizó según la edad, el tamaño tumoral, la existencia de metástasis axilar, el grado histológico, el tipo hormonal y el tiempo de seguimiento. Se consiguieron dos cohortes: una de 102 pacientes con MAP+RI y otra de 102 pacientes con ME sin RI. \_

Al analizar los dos grupos de pacientes hemos observado que aunque hay un moderado desplazamiento a una mayor edad en el grupo ME, no hay diferencias entre ellos cuando la edad está distribuida por décadas ( $\leq 40$ , 41 – 50, 51 – 60, y  $> 60$  años) ( $p > 0.05$ ). Aunque se han homogeneizado los grupos en cuanto a la ausencia o presencia de metástasis axilares (N0 o  $\geq$  N1) ( $p > 0.05$ ) persisten diferencias estadísticas en cuanto al tamaño tumoral, tanto en la mediana como en la distribución por grupos ( $\leq 20$ , 21-50,  $> 50$ ) ( $p = 0.040$  y  $p = 0.034$ ). No obstante cuando analizamos los grupos

por estadios clínicos tempranos y avanzados (I+IIa y IIb+III) vemos que son comparables estadísticamente ( $p > 0.05$ ). No hemos observado diferencias entre los dos grupos al analizar los demás parámetros patológicos como son el tipo histológico, grado histológico, receptores hormonales y los subgrupos moleculares. El tiempo de seguimiento fue semejante entre los dos grupos.

Es decir que con la técnica de emparejamiento estadístico Propensity Score hemos conseguido dos cohortes de pacientes, MAP+RI y ME, con menos diferencias clínico-patológicas entre ellos, lo que nos permite comparar con mayor evidencia científica si hay diferencias en las recidivas y las supervivencias entre los dos tratamientos quirúrgicos.

#### ***Tasas de recidivas loco-regionales.***

En este estudio de cohortes emparejado, no se encontraron diferencias significativas en las tasas de recurrencia local y recurrencia regional entre las pacientes con MAP+RI y las pacientes ME. Presentaron recurrencia local el 2,9% de las pacientes con MAP+RI y el 6% de las pacientes con ME ( $p > 0,05$ ). En cuanto a las recurrencias regionales fueron del 2,9% en el grupo MAP+RI y del 3,9% en el grupo ME.

Esto concuerda con otros estudios de MAP+RI en pacientes con carcinomas invasivos donde describen incidencias de RLR que varían entre 2,4 al 10,1 %<sup>115,166,177,207,242,244,250</sup>. Esta amplia diferencia entre las tasas de recurrencia refleja diferentes criterios de reconstrucción y así como la variabilidad de los criterios patológicos de los grupos de pacientes y de los diferentes tiempos de seguimiento. Una de las fortalezas de este estudio donde no se observan diferencias en la RL entre los grupos MAP+RI y ME es el amplio tiempo de seguimiento y que está realizado entre dos grupos de pacientes muy homogéneos en relación con los factores de riesgo de recurrencia.

Al analizar las recidivas loco-regionales observamos que la edad media de las pacientes con recidiva es menor que la edad media global del grupo tanto en el grupo MAP+RI (37,6 vs 44,9 años) como en el ME (41,8 vs 47,9 años), pero no hay diferencias en la incidencia de recidivas entre los dos grupos si las analizamos por cortes de edad ( $\leq$  y  $>$  de 40, 45 y 50 años). Si agrupamos las recidivas del grupo MAP+RI y ME se aprecia que las recidivas locales y loco-regionales son más frecuentes en pacientes de  $\leq$  45 años ( $p=0,013$ ). Esto confirma el análisis de Sharma y cols<sup>118</sup> que mediante un análisis univariante de 16 recidivas loco-regionales encontró la edad como factor asociado a las RLR.

En nuestro estudio observamos que la suma de las recidivas de ambos grupos (MAP + ME) tanto locales, regionales como loco-regionales no están influenciadas por los estadios tempranos o avanzados ( $p>0,05$ ). A este respecto, en el análisis bibliográfico hay posiciones contrapuestas pues aunque Meretoja y cols<sup>246</sup> no hallaron relación entre la RL y el estadio clínico, Carlson y cols<sup>207</sup> y Yi y cols<sup>159</sup> observaron más recidivas dérmicas a mayor estadio clínico. El índice de recidivas en estadio 0 tiende a ser bajo, variando entre 0<sup>107,149</sup> y 3%<sup>106,252</sup>. En cánceres localmente avanzados Burdge y cols<sup>206</sup> presentan unas recaídas superiores al 10%. Se han publicado varias series de pacientes con estadios IIB-III a las que se les realizó MAP+RI observándose una baja incidencia de RL y semejante a las pacientes no reconstruidas<sup>89,108,109</sup> variando entre 2,6 y 4,6%. Nuestros resultados y los de otros autores<sup>89,108,109,246</sup> están en la línea de Morrow<sup>234</sup> que opina que en un futuro la carga tumoral no va a ser determinante para clasificar a las pacientes de riesgo de recidiva loco-regional y serán las firmas o perfiles genómicos las que determinen la intensidad del tratamiento loco-regional tanto quirúrgico como radioterápico.

Aunque tenemos poca casuística de RLR (6/102, 5,9%), coincidimos con otros autores en que hay una mayor incidencia de RLR en los tumores triple negativos (TN) (25 %, 2 RLR/8 TN). Kneubil y cols<sup>170</sup> analizan 1742 RI después de mastectomías y observan 121 (5,5%) RLR (pared torácica y ganglios) y según los subtipos moleculares el mayor índice de recurrencias se observa en las pacientes TN (10,9 %, 13 RLR/ 121TN). Al realizar un

análisis multivariante observa que las variables asociadas a un incremento en la RLR son: tamaño tumoral > 2 (pT2), índice de masa corporal  $\geq 25$ , y los subtipos moleculares triple negativo y luminal B/ HER2 positivo<sup>170</sup>. Otros autores<sup>118 159</sup> aunque no analizan las RLR según la clasificación molecular si observa mayor incidencia de RLR en las pacientes con R de estrogénos negativos.

Con un seguimiento medio superior a los 5 años observamos que el 66 % (4/6) y el 80% (8/10) de las RLR en el grupo MAP+RI y ME respectivamente ocurrieron antes de los 3 años. El seguimiento oncológico loco-regional después de MAP+RI se centra en el diagnóstico de la recaída temprana, que ocurre sobre todo en los primeros 2-3 años después de la cirugía<sup>253</sup>. Aunque algunos estudios tienen el seguimiento de 5 años, es relativamente raro encontrar recurrencias más allá de ese tiempo, a pesar de que se ha sugerido que las recidivas loco-regionales se pueden detectar durante seguimientos a largo plazo. Eriksen<sup>171</sup> con un seguimiento medio de 12 años presenta recidivas a los 11,9 años. En los estudios publicados con más de 60 meses de seguimiento, se ha descrito tasas de recurrencia local del 0-11,1% y tasas de recidiva locorregional del 1-12,9 %. Estas tasas son algo más altas que los obtenidos con seguimiento más corto.<sup>230</sup> Un ejemplo son los datos publicados por Agrawal y cols<sup>254</sup> donde observan incrementos de las recidivas locales y regionales a mayor tiempo de seguimiento, variando de 4,2 % a los 4 años hasta un 7,0 % cuando el seguimiento superó los 6 años.

#### ***Tasas de recidivas sistémicas(RS) .***

Lanitis y cols<sup>179</sup> en un metaanálisis sobre cinco publicaciones observan una tasa de recaídas sistémicas de 8,5 % en las MAP+RI y un 12 % en las ME cuando analizan exclusivamente pacientes con cáncer de mama invasor y durante un periodo de seguimiento entre 37,5 y 101 meses. Ueda y cols<sup>177</sup> presentan diferencias en las RS de 2 y 9 % entre ambos grupos de pacientes y Gerber y cols<sup>115</sup> observan un 27,1 y 28,5 % de RS en las pacientes con MAP y ME respectivamente después de 101 meses de

seguimiento. Yi y cols<sup>159</sup> encuentran diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) en las recurrencias sistémicas entre los dos grupos de pacientes. En nuestro estudio y después de un seguimiento medio superior a 5 años, existieron unas tasas de recaídas sistémicas del 11,7% (12/102) en las pacientes con MAP+RI y del 28% (28/100) en el grupo ME ( $p < 0,05$ ).

La tasa de metástasis a distancia fue significativamente mayor en el grupo control (ME) posiblemente debido a que, aunque no haya diferencias estadísticas entre los estadios tempranos y avanzados entre los dos grupos de pacientes, en el grupo ME exista un desplazamiento a los estadios más agresivos dentro de los estadios avanzados.

La supervivencia global a los 5 años en el grupo MAP fue del 93,2% disminuyendo al 86% en el grupo ME ( $p < 0,05$ ) lo que estaría relacionado con las recidivas sistémicas. Hay que destacar que en otros trabajos también la supervivencia global de las pacientes reconstruidas es superior significativamente ( $p < 0,03$ ) a las no reconstruidas<sup>159</sup>. Petit y cols.<sup>162</sup> en un amplio grupo de pacientes donde en el 86 % se realizó RI con prótesis directa (posiblemente con MAP) encontraron que la mortalidad era inferior en las pacientes con RI (10,4 vs 16,4 % con un seguimiento de 70 meses) . En otras publicaciones<sup>169,238</sup> donde analizan exclusivamente ME aprecian mayor supervivencia en las pacientes reconstruidas no encontrando una clara justificación y creen que es debido al mayor control oncológico y al menor número de comorbilidades en las pacientes reconstruidas. También hay que tener en cuenta el sesgo de selección pues, por lo general, no se recomienda RI en las pacientes con peores condiciones fisiológicas o de comorbilidad. Con estos datos se puede concluir que la MAP+RI no tiene un impacto negativo en la supervivencia y por tanto, nuestro análisis da tranquilidad a los pacientes y los médicos.





**CONCLUSIONES**





## CONCLUSIONES

Las mastectomías ahorradoras de piel con reconstrucción inmediata realizadas en la UPM del CAUSA con un seguimiento a largo plazo son oncológicamente seguras pues tienen una baja incidencia de recidivas locales, regionales y sistémicas, comparables a las publicadas por otros centros hospitalarios.

Mediante un estudio comparativo entre la mastectomía ahorradora de piel (MAP) y la mastectomía estándar podemos concluir que la mastectomía ahorradora de piel (MAP) es una alternativa segura a la mastectomía estándar ya que tiene similares recurrencias loco-regionales y supervivencias libre de enfermedad.

La MAP mas reconstrucción inmediata presenta un escaso número de complicaciones y reintervenciones.

La MAP mas reconstrucción inmediata no prolonga el intervalo temporal entre la cirugía y el inicio de los tratamientos sistémicos.

La MAP mas reconstrucción inmediata no dificulta la biopsia del ganglio centinela ni la linfadenectomía axilar.

La MAP mas reconstrucción inmediata debe entrar a formar parte de nuestro armamentario terapéutico y debe ser ofrecida a todas las pacientes con cáncer de mama candidatas a mastectomía pues disminuye el número de intervenciones en el proceso reconstructivo y la morbilidad psicológica que causa la mastectomía.



## ÍNDICE DE TABLAS



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama. <i>Clinical Practice Breast Cancer Screening, 2011.</i> .....	4
Tabla 2. Agrupación por estadios. UICC/AJCC .....	18
Tabla 3. Factores pronósticos en el cáncer de mama. Consenso del Colegio Americano de Patólogos, 1999 .....	20
Tabla 4. Grupos de riesgo en pacientes con cáncer de mama y ganglios axilares negativos en función de la presencia o ausencia de otros factores de riesgo.....	20
Tabla 5. Supervivencia libre de enfermedad (%) a los 10 según estadio después de un tratamiento apropiado. ....	21
Tabla 6.- Mortalidad específica por cáncer de mama (%) a los 5 años en función de la afectación ganglionar, según datos del SEER.....	25
Tabla 7. Mortalidad específica por cáncer de mama (%) a los 5 años según TNM y grado histológico (según SEER).....	27
Tabla 8. Correlación de los diferentes subtipos de cáncer de mama con las características inmunohistoquímicas. ....	33
Tabla 9. Teoría sistémica del cáncer de mama según Fisher.....	42
Tabla 10. Supervivencia libre de enfermedad (%) 20 años después de tratamiento quirúrgico, sin tratamiento sistémico adyuvante, y su relación con el tamaño tumoral y con el estado ganglionar. ....	44
Tabla 11. Teoría del espectro de S. Hellman.....	45
Tabla 12. Supervivencia (%) según el tamaño tumoral y grado de afectación ganglionar axilar.....	45
Tabla 13. Ventajas y desventajas de la localización ganglionar mediante colorantes y radiotrazadores. ....	55
Tabla 14. Contraindicaciones de la biopsia del ganglio centinela. ....	56
Tabla 15. Contraindicaciones del tratamiento conservador en el cáncer de mama.....	61
Tabla 16. Ventajas de las técnicas oncoplasticas conservadoras. ....	68
Tabla 17. Contraindicaciones absolutas a la reconstrucción postmastectomía. ....	73
Tabla 18. Clasificación de la contractura capsular modificada de Baker/ Palmer.....	76
Tabla 19. Opciones para la reconstrucción con material autólogo. ....	77
Tabla 20. Tipos de incisiones en la MAP (modificada de Carlson). ....	89
Tabla 21. Complicaciones según el tipo de reconstrucción inmediata .....	111
Tabla 22. Distribución de frecuencias de la variable tipo de RI en el grupo MAP.....	130
Tabla 23. Descriptivos y distribución de frecuencias de la variable edad en el grupo MAP .....	131
Tabla 24. Distribución de frecuencias de los síntomas y signos según el tipo de RI en el grupo MAP (134) .....	132
Tabla 25. Distribución de frecuencias de las imágenes mamográficas en el grupo MAP.....	132
Tabla 26. Distribución de frecuencias de la variable diagnóstico cito-histológico en el grupo MAP .....	133
Tabla 27. Descriptivos y distribución de frecuencias del tamaño tumoral en el grupo MAP.....	133
Tabla 28. Distribución de frecuencias de la afectación axilar según el tipo de RI en el grupo MAP .....	134
Tabla 29. Distribución de frecuencias del grado histológico tumoral en el grupo MAP .....	134
Tabla 30. Distribución de frecuencias de la clasificación molecular en el grupo MAP .....	135
Tabla 31. Distribución de frecuencias de las complicaciones postoperatorias (< 30 días) totales según el tipo de RI en el grupo MAP.....	136
Tabla 32. Distribución de frecuencias del número de complicaciones según el tipo de RI en el grupo MAP.....	136
Tabla 33. Distribución de frecuencias de las reintervenciones en el postoperatorio inmediato según el tipo de RI en el grupo MAP.....	136
Tabla 34. Pérdida de implantes en reintervenciones inmediatas y tardías. Causas y su relación con la RT. *= 1 caso reintervención inmediata.....	137

Tabla 35. Recambio de implantes en reintervenciones tardías. Causas y su relación con la RT.....	137
Tabla 36. Distribución de las frecuencias de la cirugía axilar en el grupo MAP.....	138
Tabla 37. Descriptivos de la variable Nº de ganglios en las BGC (115) que posteriormente se realizó LA (49) en el grupo MAP.....	139
Tabla 38. Descriptivos de la variable Nº de ganglios en la LA (19) en el grupo MAP.....	140
Tabla 39. Distribución de frecuencias de la variable estadio según el tipo de RI en el grupo MAP. ....	140
Tabla 40. Descriptivos de la variable días de hospitalización en el grupo MAP.....	141
Tabla 41. Distribución de frecuencias de la variable radioterapia postmastectomía (RTPM) en el grupo MAP.....	141
Tabla 42. Descriptivos y distribución de frecuencias de la variable tiempo entre la cirugía y el tratamiento sistémico en el grupo MAP (días). ....	142
Tabla 43. Descriptivos de la variable tiempo de seguimiento según el tipo de RI en el grupo MAP (meses).....	142
Tabla 44. Características clínico-patológicas de los exitus en el grupo MAP (O: ósea; V: visceral; RL: recidiva local).....	143
Tabla 45. Distribución de frecuencias de las recidivas en el grupo MAP y comparación según el tipo de RI.....	144
Tabla 46. Características clínicas y patológicas de las recidivas locales en el grupo MAP. *Asoció recidiva sistémica ósea.....	145
Tabla 47. Características clínicas y patológicas de las recidivas regionales en el grupo MAP *Asoció recidiva ósea.....	146
Tabla 48. Características clínicas y patológicas de las recidivas sistémicas en el grupo MAP. *Asoció recidiva regional; **Asoció recidiva local.....	148
Tabla 49. Supervivencia global y libre de enfermedad a los 2, 5, 7 y 10 años en el grupo MAP.....	149
Tabla 50. Resumen del número de recidivas, tiempo entre la MAP y la recidiva y tiempo de seguimiento según las recidivas (meses). ....	149
Tabla 51. Descriptivos y distribución de frecuencias de la variable edad en el grupo ME.....	151
Tabla 52. Descriptivos y distribución de frecuencias de la variable tamaño tumoral en el grupo ME.....	151
Tabla 53. Distribución de frecuencias de la variable ganglios en el grupo ME.....	152
Tabla 54. Distribución de frecuencias de la variable tipo histológico del grupo ME.....	152
Tabla 55. Distribución de frecuencias de la variable grado histológico en el grupo ME.....	152
Tabla 56. Distribución de frecuencias de la variable clasificación molecular del grupo ME.....	153
Tabla 57. Distribución de frecuencias de la variable cirugía axilar del grupo ME.....	153
Tabla 58. Descriptivos de la variable Nº de ganglios en las BGC (51) que posteriormente se realizó LA (33) en el grupo ME.....	155
Tabla 59. Descriptivos de la variable Nº de ganglios en la LA (70) en el grupo ME.....	155
Tabla 60. Distribución de frecuencias de la variable estadio en el grupo ME.....	155
Tabla 61. Distribución de frecuencias de la variable radioterapia postmastectomía (RTPM) y motivo de radioterapia (RT) en el grupo ME.....	156
Tabla 62. Descriptivos y distribución de frecuencias de la variable tiempo cirugía - quimioterapia en el grupo ME.....	157
Tabla 63. Características clínico-patológicas de los exitus en el grupo ME (+R: recidiva asociada).....	158
Tabla 64. Distribución de frecuencias de la variable recidivas (locales, regionales y sistémicas) en el grupo ME.....	159
Tabla 65. Características clínicas y patológicas de las recidivas locales del grupo ME.....	160
Tabla 66. Características clínica y patológicas de las recidivas regionales del grupo ME.....	161
Tabla 67. Características clínico-patológicas de las recidivas sistémicas del grupo ME.....	165
Tabla 68. Resumen del número de recidivas, tiempo entre la ME y la recidiva y tiempo de seguimiento según las recidivas (meses). ....	165
Tabla 69. Supervivencia global y libre de enfermedad a los 2, 5, 7 y 10 años en el grupo ME.....	166

Tabla 70. Comparación, descriptivos y distribución de frecuencias de la variable edad entre los grupos MAP y ME .....	167
Tabla 71. Comparación y distribución de frecuencias de la variable tamaño entre los grupos MAP y ME.....	168
Tabla 72. Comparación y distribución de frecuencias de la variable ganglios entre los grupos MAP y ME.....	169
Tabla 73. Comparación y distribución de frecuencias de la variable tipo histológico entre los grupos MAP y MA.....	170
Tabla 74. Comparación y distribución de frecuencias de la variable grado histológico entre los grupos MAP y ME .....	170
Tabla 75. Comparación y distribución de frecuencias de la variable clasificación molecular entre los grupos MAP y ME.....	171
Tabla 76. Comparación y distribución de frecuencias de la variable estadio de los grupos MAP y ME .....	172
Tabla 77. Comparación y distribución de frecuencias de la variable días de hospitalización de los grupos MAP y ME .....	172
Tabla 78. Comparación y distribución de frecuencias de las variables radioterapia (RT) de los grupos MAP y ME .....	173
Tabla 79. Comparación y distribución de frecuencias de la variable quimioterapia neoadyuvante (QTN) de los grupos MAP y ME.....	173
Tabla 80. Comparación de descriptivos y distribución de frecuencias de la variable tiempo cirugía - quimioterapia de los grupos MAP y ME .....	174
Tabla 81. Resultados del estudio estadístico comparativo de las variables clínico - patológicas entre el grupo MAP+RI y ME.....	174
Tabla 82. Comparación y distribución de frecuencias de la variable edad de los grupos MAP y ME .....	176
Tabla 83. Comparación, descriptivos y distribución de frecuencias del tamaño tumoral del grupo MAP y ME .....	176
Tabla 84. Comparación y distribución de frecuencias de la variable ganglios entre los grupos MAP y ME.....	177
Tabla 85. Comparación y distribución de frecuencias del tipo histológico de los grupos MAP y ME.....	177
Tabla 86. Comparación y distribución de frecuencias del grado histológico de los grupos ME y MAP.....	178
Tabla 87. Comparación y distribución de frecuencias de la variable clasificación molecular entre los grupo MAP y ME .....	179
Tabla 88. Comparación y distribución de frecuencias de la variable estadio entre los grupos MAP y ME .....	180
Tabla 89. Distribución de frecuencias y comparación de los grupos MAP y ME según las características clínico - patológicas.....	181
Tabla 90. Comparación y descriptivos de la variable días de hospitalización entre los grupos MAP y ME.....	182
Tabla 91. Comparación y distribución de frecuencias de la variable radioterapia postmastectomía (RTPM) entre los grupos MAP y ME.....	182
Tabla 92. Comparación y distribución de frecuencias de la variable quimioterapia neoadyuvante (QTN) entre los grupos MAP y ME.....	182
Tabla 93. Comparación, descriptivos y distribución de frecuencias de la variable tiempo cirugía - quimioterapia entre los grupos MAP y ME.....	183
Tabla 94. Resultados del estudio estadístico comparativo de las variables clínico - patológicas entre el grupo MAP y ME.....	183
Tabla 95. Comparación, descriptivos y distribución de frecuencias de la variable recidiva local entre los grupos MAP y ME .....	184

Tabla 96. Comparación, descriptivos y distribución de frecuencias de la variable recidiva regional entre los grupos MAP y ME.....	185
Tabla 97. Comparación y distribución de frecuencias de la variable recidivas loco-regionales entre los grupos MAP y ME.....	186
Tabla 98. Comparación, descriptivos y distribución de frecuencias de las variable recidiva sistémica entre los grupos MAP y ME.....	188
Tabla 99. Distribución de frecuencias de las recidivas (MAP + ME) según el estadio.....	190
Tabla 100. Supervivencia libre de enfermedad para las recidivas (MAP + ME) según el estadio clínico-patológico. ....	191
Tabla 101. Distribución de frecuencias de las recidivas (MAP + ME) según la edad ( $\leq$ ó $>$ 45 años).....	191
Tabla 102. Supervivencia libre de enfermedad para las recidivas (MAP + ME) según edad ( $\leq$ ó $>$ 45 años).....	192
Tabla 103. Descriptivos del tiempo entre la cirugía (MAP o ME) y el exitus. ....	193
Tabla 104. Supervivencia global a los 2, 5, 7 y 10 años de los grupos MAP y ME.....	194
Tabla 105. Resultados comparativos de las supervivencias libres de enfermedad y global entre los grupos MAP y ME. ....	194
Tabla 106. Recidivas locales después de MAP en el cáncer de mama (RL: recidiva local; Sgtº: seguimiento clínico; CDis: carcinoma ductal in situ; CMLA: cáncer de mama localmente avanzado; RS: recidiva sistémica). ....	228
Tabla 107. Incidencia de RL después de MAP con RI en estudio con $>$ 100 pacientes y $>$ 4 años de seguimiento. ....	229

## ÍNDICE DE FIGURAS



## ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Incidencia del cáncer en España en mujeres (estimación para el año 2015). Fuente: GLOBOCAN</i> .....	1
<i>Figura 2.- Mortalidad por cáncer en España en Mujeres (Estimación para el año 2015). Fuente: GLOBOCAN</i> .....	2
<i>Figura 3. Prevalencia a 5 años del cáncer en España en mujeres (estimación para el año 2015). Fuente: Globocan</i> .....	2
<i>Figura 4. Evolución de la supervivencia en España en pacientes con cáncer de mama. Estudio Eurocare.</i> .....	3
<i>Figura 5. Técnica combinada de localización de ganglio centinela (1-4); cirugía conservadora (5) y tumorectomía ecoguiada (6)</i> .....	66
<i>Figura 6. Patrones de mamoplastia en cirugía conservadora: A) Pedículo superior doble rama; B) Pedículo inferior doble rama; C) Pedículo superior rama única; D) Horizontal; E) Lateral; F) Medial; G) Concéntrica circular.</i> .....	72
<i>Figura 7. Reconstrucción con colgajo TRAM unipediculado.</i> .....	81
<i>Figura 8. Colgajo DIEP: extracción e implante en lecho de mastectomía.</i> .....	84
<i>Figura 9. Glandula mamaria con complejo areola pezón y cobertura cutánea tras MAP (los puntos de seda marcan el surco submamario)</i> .....	87
<i>Figura 10. Técnica de reconstrucción con CMDAE después de MAP</i> .....	119
<i>Figura 11. Técnica de reconstrucción inmediata con prótesis después de MAP</i> .....	123
<i>Figura 12. Composición del grupo MAP</i> .....	130
<i>Figura 13. Cirugía axilar según el resultado del ganglio centinela en el grupo MAP</i> .....	138
<i>Figura 14. pN tras BGC, BGC+LA y LA en el grupo MAP</i> .....	139
<i>Figura 15. Supervivencia global a los 5 y 7 años del grupo MAP</i> .....	143
<i>Figura 16. Supervivencia libre de enfermedad para cualquier recidiva a los 5 y 7 años del grupo MAP</i> .....	144
<i>Figura 17. Supervivencia libre de enfermedad para recidiva local a los 5 y 7 años del grupo MAP</i> .....	145
<i>Figura 18. Supervivencia libre de enfermedad para recidiva regional a los 5 y 7 años del grupo MAP</i> .....	146
<i>Figura 19. Supervivencia libre de enfermedad para recidiva loco-regional a los 5 y 7 años del grupo MAP</i> .....	147
<i>Figura 20. Supervivencia libre de enfermedad para recidiva sistémica a los 5 y 7 años del grupo MAP</i> .....	149
<i>Figura 21. Composición del grupo ME</i> .....	150
<i>Figura 22. Cirugía axilar según el resultado del ganglio centinela en el grupo ME</i> .....	154
<i>Figura 23. pN tras BGC, BGC+LA y LA en el grupo ME</i> .....	154
<i>Figura 24. Supervivencia global a los 5 y 7 años del grupo ME</i> .....	159
<i>Figura 25. Supervivencia libre de enfermedad para cualquier recidiva a los 5 y 7 años del grupo ME</i> .....	160
<i>Figura 26. Supervivencia libre de enfermedad para recidiva local a los 5 y 7 años del grupo ME</i> .....	161
<i>Figura 27. Supervivencia libre de enfermedad para recidiva regional a los 5 y 7 años del grupo ME</i> .....	162
<i>Figura 28. Supervivencia libre de enfermedad para recidiva loco-regional a los 5 y 7 años del grupo MAP</i> .....	163
<i>Figura 29. Supervivencia libre de enfermedad para recidiva sistémica a los 5 y 7 años del grupo ME</i> .....	164
<i>Figura 30. Comparación y distribución de frecuencias de la variable edad de los grupos MAP y ME</i> .....	167
<i>Figura 31. Comparación y distribución de frecuencias de la variable tamaño de los grupos MAP y ME</i> .....	168

Figura 32. Comparación y distribución de la variable ganglios (pN0 vs $\geq$ pN1; pN0-pN1-pN2-pN3) de los grupos MAP y ME .....	169
Figura 33. Comparación y distribución de frecuencias de la variable receptores hormonales de los grupos MAP y ME .....	171
Figura 34. Comparación y distribución de frecuencias de la variable subtipos moleculares de los grupos MAP y ME .....	171
Figura 35. Comparación y distribución de frecuencias de la variable estadio (I-II-III; I+IIa vs IIb+III) de los grupos MAP y ME .....	172
Figura 36. Comparación y distribución de frecuencias de la variable radioterapia (RT) de los grupos MAP y ME .....	173
Figura 37. Comparación y distribución de frecuencias de la variable edad para los grupos MAP y ME.....	175
Figura 38. Comparación y distribución de frecuencias de la variable tamaño entre los grupos MAP y ME .....	176
Figura 39. Comparación y distribución de frecuencias de la variable ganglios (pN0 vs $\geq$ pN1) entre los grupos MAP y ME .....	177
Figura 40. Comparación y distribución de frecuencias de la variable receptores hormonales entre los grupos MAP yME .....	178
Figura 41. Comparación y distribución de frecuencias de la variable subtipos moleculares entre los grupos MAP y ME .....	179
Figura 42. Comparación y distribución de frecuencias de la variable estadios entre los grupos MAP y ME .....	180
Figura 43. Supervivencia libre de recidiva local y comparación entre los grupos MAP y ME .....	185
Figura 44. Supervivencia libre de enfermedad para recidivas regionales y comparación entre los grupos MAP y ME .....	186
Figura 45. Supervivencia libre de recidiva loco-regional y comparación entre los grupos MAP y ME .....	187
Figura 46. Supervivencia libre de recidiva sistémica y comparación entre los grupos MAP y ME .....	188
Figura 47. Supervivencia libre de enfermedad para recidiva loco-regional según estadio.....	190
Figura 48. Supervivencia libre de enfermedad para recidiva sistémica según estadio.....	191
Figura 49. Supervivencia libre de enfermedad para recidiva local según edad ( $\leq$ ó $>$ 45 años).....	192
Figura 50. Comparación de supervivencia libre de enfermedad para recidiva loco-regional según edad ( $\leq$ ó $>$ 45 años). .....	192
Figura 51. Supervivencia global y comparación entre los grupos MAP y ME .....	193
Figura 52. Ejemplos de pacientes con MAP + RI con prótesis .....	195
Figura 53. Ejemplos de pacientes con MAP + RI con CMDAE.....	196
Figura 54. Complicaciones precoces (hematoma, seroma, necrosis parcial dérmica. Figuras superiores) y tardías post-RT (Figuras inferiores). .....	197

## **BIBLIOGRAFÍA**



## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer*. 2010;127(12):2893–2917.
2. Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2014.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(1):11–30.
4. Lancis CV, Martínez-Sánchez JM. Breast cancer mortality trend in Spain and its autonomous communities during the Period 1980-2005. *Revista Española de Salud Pública*. 2010; 84(1): 54 - 59.
5. Pollán M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, et al. Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004. *J. Natl. Cancer Inst*. 2009;101(22):1584–1591.
6. Pollán M, Michelena MJ, Ardanaz E, et al. Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programmes. *Annals of Oncology*. 2010;21 Suppl 3(supplement 3):iii97–ii102.
7. Lakhani SR, International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of the Breast. World Health Organization; 2012.
8. Sinn H-P, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care*. 2013;8(2):149–154.
9. Arnone P, Zurrida S, Viale G, et al. The TNM classification of breast cancer: need for change. *Updates Surg*. 2010;62(2):75–81.
10. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of Surgical Oncology*. 2010;17(6):1471–1474.
11. Singletary SE, Allred C, Ashley P, et al. Staging system for breast cancer: revisions for the 6th edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *Surg Clin North Am*. 2003;83(4):803–819.
12. Cserni G, Amendoeira I, Bianchi S, et al. Distinction of isolated tumour cells and micrometastasis in lymph nodes of breast cancer patients according to the new Tumour Node Metastasis (TNM) definitions. *Eur. J. Cancer*. 2011;47(6):887–894.
13. Newman LA, Kuerer HM, Fornage B, et al. Adverse prognostic significance of infraclavicular lymph nodes detected by ultrasonography in patients with locally advanced breast cancer. *The American Journal of Surgery*. 2001;181(4):313–318.
14. Klauber-DeMore N, Bevilacqua JL, Van Zee KJ, Borgen P, Cody HS. Comprehensive review of the management of internal mammary lymph node metastases in breast cancer. *ACS*. 2001;193(5):547–555.

15. Engelhardt EG, Garvelink MM, de Haes JHCJM, et al. Predicting and communicating the risk of recurrence and death in women with early-stage breast cancer: a systematic review of risk prediction models. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(3):238–250.
16. Nicolini A, Ferrari P, Cavazzana A, et al. Conventional and new emerging prognostic factors in breast cancer: an update. *Biomarkers in Medicine*. 2007;1(4):525–540.
17. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2000;124(7):966–978.
18. Murthy V, Chamberlain RS. Recommendation to revise the AJCC/UICC breast cancer staging system for inclusion of proven prognostic factors: ER/PR receptor status and HER2 neu. *Clinical Breast Cancer*. 2011;11(5):346–347.
19. AJCC Cancer Staging Manual. 7th edition: Breast. New York, NY: Springer: NY: Springer; 2010.
20. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998;90(21):1601–1608.
21. Love RR, Duc NB, Dinh NV, et al. Young age as an adverse prognostic factor in premenopausal women with operable breast cancer. *CLBC*. 2002;2(4):294–298.
22. Pourzand A, Fakhree MBA, Hashemzadeh S, Halimi M, Daryani A. Hormone receptor status in breast cancer and its relation to age and other prognostic factors. *Breast Cancer (Auckl)*. 2011;5:87–92.
23. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123(3):627–635.
24. Azim HA, Santoro L, Russell-Edu W, et al. Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer Treat. Rev.* 2012;38(7):834–842.
25. Allred DC, Clark GM, Tandon AK, et al. HER-2/neu in node-negative breast cancer: prognostic significance of overexpression influenced by the presence of in situ carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1992;10(4):599–605.
26. Mersin H, Yildirim E, Bulut H, Berberoğlu U. The prognostic significance of total lymph node number in patients with axillary lymph node-negative breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2003;29(2):132–138.
27. Pogue-Geile KL, Kim C, Jeong J-H, et al. Predicting degree of benefit from adjuvant trastuzumab in NSABP trial B-31. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(23):1782–1788.
28. Noushi F, Spillane AJ, Uren RF, Gebiski V. Internal mammary lymph node metastasis in breast cancer: predictive models to assist with prognostic influence. *Breast*. 2011;20(3):278–283.

29. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(33):5287–5312.
30. Dellapasqua S, Bagnardi V, Balduzzi A, et al. Outcomes of patients with breast cancer who present with ipsilateral supraclavicular or internal mammary lymph node metastases. *Clinical Breast Cancer*. 2014;14(1):53–60.
31. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surgical Oncology*. 1993;2(6):335–9– discussion 340.
32. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Annals of Surgery*. 1994;220(3):391–8– discussion 398–401.
33. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1997;349(9069):1864–1867.
34. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(10):927–933.
35. Mirza AN, Mirza NQ, Vlastos G, Singletary SE. Prognostic factors in node-negative breast cancer: a review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. *Annals of Surgery*. 2002;235(1):10–26.
36. Zhang R, Chen H-J, Wei B, et al. Reproducibility of the Nottingham modification of the Scarff-Bloom-Richardson histological grading system and the complementary value of Ki-67 to this system. *Chin. Med. J.* 2010;123(15):1976–1982.
37. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1992;22(3):207–219.
38. Fong Y, Evans J, Brook D, et al. The Nottingham Prognostic Index: five- and ten-year data for all-cause survival within a screened population. *Annals Of The Royal College Of Surgeons Of England*. 2015;97(2):137–139.
39. Lin P-H, Yeh M-H, Liu L-C, et al. Clinical and pathologic risk factors of tumor recurrence in patients with node-negative early breast cancer after mastectomy. *J. Surg. Oncol*. 2013;108(6):352–357.
40. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Annals of Oncology* 2005.
41. Harris JR, Lippman ME, Osborne CK, Morrow M. Diseases of the Breast. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

42. Mylona E, Alexandrou P, Mpakali A, et al. Clinicopathological and prognostic significance of vascular endothelial growth factors (VEGF)-C and -D and VEGF receptor 3 in invasive breast carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology*. 2007;33(3):294–300.
43. Gilje B, Nordgård O, Tjensvoll K, et al. Mitotic activity and bone marrow micrometastases have independent prognostic value in node positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;128(1):137–146.
44. Grann VR, Troxel AB, Zojwalla NJ, et al. Hormone receptor status and survival in a population-based cohort of patients with breast carcinoma. *Cancer*. 2005;103(11):2241–2251.
45. Hilsenbeck SG, Ravdin PM, de Moor CA, et al. Time-dependence of hazard ratios for prognostic factors in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;52(1-3):227–237.
46. Takashima T, Onoda N, Ishikawa T, et al. Prognostic value of combined analysis of estrogen receptor status and cellular proliferative activity in breast cancer patients with extensive lymph node metastases. *Oncol. Rep*. 2002;9(3):589–594.
47. Lee A, Park WC, Yim HW, et al. Expression of c-erbB2, cyclin D1 and estrogen receptor and their clinical implications in the invasive ductal carcinoma of the breast. *Jpn. J. Clin. Oncol*. 2007;37(9):708–714.
48. Insa A, Lluch A, Prosper F, et al. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat*. 1999;56(1):67–78.
49. Press MF, Pike MC, Chazin VR, et al. Her-2/neu expression in node-negative breast cancer: direct tissue quantitation by computerized image analysis and association of overexpression with increased risk of recurrent disease. *Cancer Research*. 1993;53(20):4960–4970.
50. Tiwari RK, Borgen PI, Wong GY, Cordon-Cardo C, Osborne MP. HER-2/neu amplification and overexpression in primary human breast cancer is associated with early metastasis. *Anticancer Res*. 1992;12(2):419–425.
51. Yasasever V, Dincer M, Camlica H, Duranyildiz D, Dalay N. Serum c-erb B2 oncoprotein levels are elevated in recurrent and metastatic breast cancer. *Clin. Biochem*. 2000;33(4):315–317.
52. Pegram MD, Konecny G, Slamon DJ. The molecular and cellular biology of HER2/neu gene amplification/overexpression and the clinical development of herceptin (trastuzumab) therapy for breast cancer. *Cancer Treat. Res*. 2000;103:57–75.
53. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000.
54. Sørli T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 2001;98(19):10869–10874.

55. Rochefort H, Garcia M, Glondu M, et al. Cathepsin D in breast cancer: mechanisms and clinical applications, a 1999 overview. *Clin. Chim. Acta.* 2000;291(2):157–170.
56. Reyal F, Hajage D, Savignoni A, et al. Long-term prognostic performance of Ki67 rate in early stage, pT1-pT2, pN0, invasive breast carcinoma. *PLoS ONE.* 2013;8(3):e55901.
57. Allred DC, Clark GM, Elledge R, et al. Association of p53 protein expression with tumor cell proliferation rate and clinical outcome in node-negative breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993;85(3):200–206.
58. Bilir A, Ozmen V, Kecer M, et al. Thymidine labeling index: prognostic role in breast cancer. *American Journal of Clinical Oncology.* 2004;27(4):400–406.
59. Meyer JS, Alvarez C, Milikowski C, et al. Breast carcinoma malignancy grading by Bloom-Richardson system vs proliferation index: reproducibility of grade and advantages of proliferation index. *Mod Pathol.* 2005;18(8):1067–1078.
60. Burstein HJ, Griggs JJ, Prestrud AA, Temin S. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Oncol Pract.* 2010;6(5):243–246.
61. Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Annals of Surgery.* 1894;20(5):497–555.
62. Deutsch M, Land S, Begovic M, Sharif S. The incidence of arm edema in women with breast cancer randomized on the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project study B-04 to radical mastectomy versus total mastectomy and radiotherapy versus total mastectomy alone. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008;70(4):1020–1024.
63. Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al. Five-Year Results of a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy and Segmental Mastectomy with or without Radiation in the Treatment of Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 1985;312(11):665–673.
64. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing Radical Mastectomy with Quadrantectomy, Axillary Dissection, and Radiotherapy in Patients with Small Cancers of the Breast. *N. Engl. J. Med.* 1981;305(1):6–11.
65. Fisher B, Fisher ER. The interrelationship of hematogenous and lymphatic tumor cell dissemination. *Surg Gynecol Obstet.* 1966;122(4):791–798.
66. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002;347(16):1233–1241.

67. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002;347(16):1227–1232.
68. Hellman S. Karnofsky Memorial Lecture. Natural history of small breast cancers. *J. Clin. Oncol.* 1994;12(10):2229–2234.
69. Sacks N, Baum M. Primary management of carcinoma of the breast. *Lancet.* 1993;42(8884):1402–1408.
70. Ramos Boyero M, González-Orus JM, Gómez Alonso A. Linfadenectomía axilar y biopsia del ganglio centinela en el tratamiento del cáncer de mama. *Cir Esp.* 1999;66:333–338.
71. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy - analysis of 716 consecutive patients. *Cancer.* 1978;41(3):1170–1178.
72. Buzdar A, Kau S, Hortobagyi G, et al. Clinical course of patients with breast-cancer with 10 or more positive nodes who were treated with doxorubicin-containing adjuvant therapy. *Cancer.* 1992;69(2):448–452.
73. Davies G, Millis R, Hayward J. Assessment of axillary lymph-node status. *Annals of Surgery.* 1980;192(2):148–151.
74. Boova R, Bonanni R, Rosato F. Patterns of axillary nodal involvement in breast-cancer - predictability of level one dissection. *Annals of Surgery.* 1982;196(6):642–644.
75. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003;21(17):3357–3365.
76. Baum M, Haybittle JL, Berstock DA, et al. Cancer research campaign (King's/Cambridge) trial for early breast cancer. A detailed update at the tenth year. Cancer Research Campaign Working Party. *Lancet.* 1980;2(8185):55–60.
77. Joslyn SA, Konety BR. Effect of axillary lymphadenectomy on breast carcinoma survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;91(1):11–18.
78. Krikanova M, Biggar M, Moss D, Poole G. Accuracy of Sentinel Node Biopsy for Breast Cancer Using Blue Dye Alone. *The Breast Journal.* 2010;no–no.
79. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305(6):569–575.
80. McLaughlin SA, Ochoa-Frongia LM, Patil SM, Cody HS, Sclafani LM. Influence of frozen-section analysis of sentinel lymph node and lumpectomy margin status on reoperation rates in patients undergoing breast-conservation therapy. *Journal of the American College of Surgeons.* 2008;206(1):76–82.

81. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody HS III, Macaskill P. Preoperative Ultrasound-Guided Needle Biopsy of Axillary Nodes in Invasive Breast Cancer. *Annals of Surgery*. 2011;254(2):243–251.
82. Cody HS III, Houssami N. Axillary management in breast cancer: What's new for 2012? *The Breast*. 2012;1–5.
83. Orecchia R, Ciocca M, Lazzari R, et al. Intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in early-stage breast cancer. *The Breast*. 2003;12(6):483–490.
84. Intra M, Luini A, Gatti G, et al. Surgical technique of intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in breast cancer: a lesson learned by over 1000 procedures. *Surgery*. 2006;140(3):467–471.
85. Ramos M, Díaz JC, Ramos T, et al. Ultrasound-guided excision combined with intraoperative assessment of gross macroscopic margins decreases the rate of reoperations for non-palpable invasive breast cancer. *The Breast*. 2013;22(4):520–524.
86. Acea Nebril B. Técnicas oncoplásticas para el manejo quirúrgico del cáncer de mama. A Coruña: Fundación Juan Canalejo; 2007.
87. Cordeiro P. Breast reconstruction after surgery for breast cancer. *N. Engl. J. Med*. 2008.
88. Singletary S, Kroll S. Skin-Sparing Mastectomy With Immediate Breast Reconstruction. *Advances In Surgery-Chicago*. 1996;30:39–52.
89. Downes KJ, Glatt BS, Kanchwala SK, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction is an acceptable treatment option for patients with high-risk breast carcinoma. *Cancer*. 2005;103(5):906–913.
90. Benson JR. Skin-sparing mastectomy. *Cancer*. 2004;101(5):1099–1100.
91. Bleicher RJ, Hansen NM, Giuliano AE. Skin-sparing mastectomy. *Cancer*. 2003;98(11):2316–2321.
92. Al-Ghazal SK, Sully L, Fallowfield L, Blamey RW. The psychological impact of immediate rather than delayed breast reconstruction. *European Journal of Surgical Oncology*. 2000;26(1):17–19.
93. Elkowitz A, Colen S, Slavin S, et al. Various methods of breast reconstruction after mastectomy: an economic comparison. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1993;92(1):77–83.
94. Khoo A, Kroll SS, Reece GP, et al. A comparison of resource costs of immediate and delayed breast reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1998;101(4):964–8; discussion 969–70.
95. Toth BAB, Forley BGB, Calabria RR. Retrospective study of the skin-sparing mastectomy in breast reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1999; 104:77–84.
96. Carlson GW. Skin sparing mastectomy: anatomic and technical considerations. *Am Surg*. 1996;62(2):151–155.

97. Carlson GW, Bostwick J, Styblo TM, et al. Skin-sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive considerations. *Annals of Surgery*. 1997;225(5):570–5; discussion 575–8.
98. Hultman CS, Daiza S. Skin-Sparing Mastectomy Flap Complications After Breast Reconstruction: Review of Incidence, Management, and Outcome. *Annals of Plastic Surgery*. 2003;50(3):249.
99. Brady B. Sentinel lymph node biopsy followed by delayed mastectomy and reconstruction. *The American Journal of Surgery*. 2003;185(2):114–117.
100. Skoll PJ, Hudson DA. Skin-sparing mastectomy using a modified Wise pattern. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2002;110(1):214–217.
101. Malata CM, Hodgson ELB, Chikwe J, Canal ACE, Purushotham AD. An Application of the LeJour Vertical Mammoplasty Pattern for Skin-Sparing Mastectomy: A Preliminary Report. *Annals of Plastic Surgery*. 2003;51(4):345–350.
102. Stradling BL, Ahn M, Angelats J, Gabram SGA. Skin-Sparing Mastectomy With Sentinel Lymph Node Dissection: Less Is More. *Archives of Surgery*. 2001;136(9):1069–1075.
103. Meretoja T, Jahkola T, Toivonen T, et al. Sentinel node biopsy with intraoperative diagnosis in patients undergoing skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2007;33(10):1146–1149.
104. Simmons R, Adamovich T. Skin-sparing mastectomy. *Surg Clin North Am*. 2003;83(4):885–899.
105. Carlson G. The use of skin sparing mastectomy in the treatment of breast cancer: The Emory experience. *Surgical Oncology*. 2003;12(4):265–269.
106. Rubio IT, Mirza N, Sahin AA, et al. Role of specimen radiography in patients treated with skin-sparing mastectomy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Annals of Surgical Oncology*. 2000;7(7):544–548.
107. Spiegel AJ, Butler CE. Recurrence following Treatment of Ductal Carcinoma in Situ with Skin-Sparing Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2003;111(2):706–711.
108. Foster RD, Esserman LJ, Anthony JP, Hwang E-SS, Do H. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: a prospective cohort study for the treatment of advanced stages of breast carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2002;9(5):462–466.
109. Lim W, Ko B-S, Kim H-J, et al. Oncological safety of skin sparing mastectomy followed by immediate reconstruction for locally advanced breast cancer. *J. Surg. Oncol*. 2010;102(1):39–42.
110. Disa JJ, Cordeiro PG, Heerdt AH, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate autologous tissue reconstruction after whole-breast irradiation. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2003;111(1):118–124.

111. Cho BCJ, McCready DR. Oncologic Principles in Breast Reconstruction. *Clinics in Plastic Surgery*. 2007;34(1):1–13.
112. Carlson GW, Moore B, Thornton JF, Elliott M, Bolitho G. Breast cancer after augmentation mammoplasty: treatment by skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2001;107(3):687–692.
113. Morrow M, Scott SK, Menck HR, Mustoe TA, Winchester DP. Factors influencing the use of breast reconstruction postmastectomy: a National Cancer Database study. *ACS*. 2001;192(1):1–8.
114. Haid A, Knauer M, Dunzinger S, et al. Intra-operative Sonography: A Valuable Aid During Breast-Conserving Surgery for Occult Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2007;14(11):3090–3101.
115. Gerber B, Krause A, Dieterich M, Kundt G, Reimer T. The Oncological Safety of Skin Sparing Mastectomy with Conservation of the Nipple-Areola Complex and Autologous Reconstruction: An Extended Follow-Up Study. *Annals of Surgery*. 2009;249(3):461–468.
116. Davies K, Allan L, Roblin P, Ross D, Farhadi J. Factors affecting post-operative complications following skin sparing mastectomy with immediate breast reconstruction. *The Breast*. 2011;20(1):21–25.
117. Giacalone PL, Rathat G, Daures JP, et al. New concept for immediate breast reconstruction for invasive cancers: feasibility, oncological safety and esthetic outcome of post-neoadjuvant therapy immediate breast reconstruction versus delayed breast reconstruction: a prospective pilot study. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;122(2):439–451.
118. Sharma R, Rourke LL, Kronowitz SJ, et al. Management of Local-Regional Recurrence following Immediate Breast Reconstruction in Patients with Early Breast Cancer Treated without Postmastectomy Radiotherapy. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2011;127(5):1763–1772.
119. Austin PC. The performance of different propensity-score methods for estimating differences in proportions (risk differences or absolute risk reductions) in observational studies. *Stat Med*. 2010;29(20):2137–2148.
120. Austin PC. The use of propensity score methods with survival or time-to-event outcomes: reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments. *Stat Med*. 2014;33(7):1242–1258.
121. Reeve BB, Smith AW, Arora NK, Hays RD. Reducing bias in cancer research: application of propensity score matching. *Health Care Financ Rev*. 2008;29(4):69–80.
122. d'Agostino RB. Tutorial in biostatistics: propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med*. 1998.
123. Fitzmaurice G. Confounding: propensity score adjustment. *Nutrition*. 2006;22:1214–1216.

124. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal affects. *Biometrika*; 1998.
125. Gerstenblüth M, Pagano JP. Tratamiento de la endogeneidad y métodos de correspondencia en Stata. Montevideo: Universidad de la Republica; 2008.
126. Heinrich C, Maffioli A, Vazquez G. A primer for applying propensity-score matching. 2010.
127. Hadley J, Yabroff KR, Barrett MJ, et al. Comparative effectiveness of prostate cancer treatments: evaluating statistical adjustments for confounding in observational data. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(23):1780–1793.
128. Song C, Song S, Kim J-S, et al. Impact of Postoperative Chemoradiotherapy versus Chemotherapy Alone on Recurrence and Survival in Patients with Stage II and III Upper Rectal Cancer: A Propensity Score-Matched Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0123657.
129. Cochran WG. The effectiveness of adjustment by subclassification in removing bias in observational studies. *Biometrics*. 1968.
130. Painter J. Propensity matching via SPSS. *Retrieved May*. 2004.
131. Churgin S, Isakov R, Yetman R. Reconstruction options following breast conservation therapy. *Cleve Clin J Med*. 2008;75 Suppl 1:S24–9.
132. Clough KB, Nos C, Fitoussi A, et al. Partial reconstruction after conservative treatment for breast cancer: classification of sequelae and treatment options. *Ann Chir Plast Esthet*. 2008;53(2):88–101.
133. Noguchi M, Minami M, Earashi M, et al. Oncologic and cosmetic outcome in patients with breast cancer treated with wide excision, transposition of adipose tissue with latissimus dorsi muscle, and axillary dissection followed by radiotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 1995;35(2):163–171.
134. Donegan WL, Perez-Mesa CM, Watson FR. A biostatistical study of locally recurrent breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*. 1966;122(3):529–540.
135. Simmons RM, Brennan M, Christos P, King V, Osborne M. Analysis of nipple/areolar involvement with mastectomy: can the areola be preserved? *Annals of Surgical Oncology*. 2002;9(2):165–168.
136. Singletary SE, Robb GL. Oncologic safety of skin-sparing mastectomy. *Annals of Surgical Oncology*. 2003;10(2):95–97.
137. Simmons RM, Hollenbeck ST, Latrenta GS. Two-year follow-up of areola-sparing mastectomy with immediate reconstruction. *Am. J. Surg*. 2004;188(4):403–406.
138. Gerber B, Krause A, Reimer T, et al. Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. *Annals of Surgery*. 2003;238(1):120–127.
139. Vyas JJ, Chinoy RF, Vaidya JS. Prediction of nipple and areola involvement in breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 1998;24(1):15–16.

140. McGrath M, Stevens L. A prospective and randomized study, "SVEA," comparing effects of three methods for delayed breast reconstruction on quality of life, patient-defined problem areas of life, and cosmetic result by Yvonne Brandberg, Ph.D., Maj Malm, MD, and Lennart Blomqvist, Ph.D., MD - Discussion. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2000;105(1):75–76.
141. Wilkins EG, Cederna PS, Lowery JC, et al. Prospective analysis of psychosocial outcomes in breast reconstruction: one-year postoperative results from the Michigan Breast Reconstruction Outcome Study. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2000;106(5):1014–25; discussion 1026–7.
142. Robertson S, Wengström Y, Eriksen C, Sandelin K. Breast surgeons performing immediate breast reconstruction with implants – Assessment of resource-use and patient-reported outcome measures. *The Breast*. 2012.
143. Greenall MJ, Smith B. The timing of breast reconstruction. *Annals of the royal college of surgeons of england*. 2007;89(8):754–756.
144. Malata C, McIntosh S. Immediate breast reconstruction after mastectomy for cancer. *British journal of surgery*. 2000; 87: 1455-1472 .
145. Eriksen C and Stark B. The latissimus dorsi flap - still a valuable tool in breast reconstruction: Report of 32 cases. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2008;42(3):132–137.
146. Rowland JH, Desmond KA, Meyerowitz BE, et al. Role of breast reconstructive surgery in physical and emotional outcomes among breast cancer survivors. *J. Natl. Cancer Inst*. 2000;92(17):1422–1429.
147. Joslyn SA. Patterns of care for immediate and early delayed breast reconstruction following mastectomy. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2005;115(5):1289–1296.
148. Reuben BC, Manwaring J, Neumayer LA. Recent trends and predictors in immediate breast reconstruction after mastectomy in the United States. *Am. J. Surg*. 2009;198(2):237–243.
149. Slavin SA, Schnitt RB, Duda MJ et al. Skin-Sparing Mastectomy and Immediate Reconstruction: Oncologic Risks and Aesthetic Results in Patients with Early-Stage Breast Cancer. *Plastic & Reconstructive Surgery*; 1998; 102 (1): 49-62.
150. Alderman AK, Wilkins EG, Lowery JC, Kim M, Davis JA. Determinants of patient satisfaction in postmastectomy breast reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2000;106(4):769–776.
151. Kronowitz SJ, Kuerer HM. Advances and surgical decision-making for breast reconstruction. *Cancer*. 2006;107(5):893–907.
152. Stevens LA, McGrath MH, Druss RG, et al. The psychological impact of immediate breast reconstruction for women with early breast cancer. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1984;73(4):619–628.

153. Noone RB, Frazier TG, Hayward CZ, Skiles MS. Patient acceptance of immediate reconstruction following mastectomy. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1982;69(4):632–640.
154. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N. SEER Cancer Statistics Review 1975–2007. 2010.
155. Musgrave KJ, Bochner M, Kollias J. Surgical Decision-making in Immediate Breast Reconstruction. *World J Surg*. 2010;34(12):3029–3035.
156. Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, Agarwal J. An Analysis of Immediate Postmastectomy Breast Reconstruction Frequency Using the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *The Breast Journal*. 2011;17(4):352–358.
157. Albornoz CR, Cordeiro PG, Pusic AL et al. Diminishing Relative Contraindications for Immediate Breast Reconstruction: A Multicenter Study. *ACS*. 2014;219(4):788–795.
158. Rainsbury RM. Skin-sparing mastectomy. *Br J Surg*. 2006;93(3):276–281.
159. Yi M, Kronowitz SJ, Meric-Bernstam F, et al. Local, regional, and systemic recurrence rates in patients undergoing skin-sparing mastectomy compared with conventional mastectomy. *Cancer*. 2011;117(5):916–924.
160. Ananthakrishnan P, Lucas A. Options and considerations in the timing of breast reconstruction after mastectomy. *Cleve Clin J Med*. 2008;75 Suppl 1:S30–3.
161. Simmons R. Skin-sparing mastectomies. *The American Journal of Surgery*. 2000;180:290–293.
162. Petit JY, Gentilini O, Rotmensz N, et al. Oncological results of immediate breast reconstruction: long term follow-up of a large series at a single institution. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;112(3):545–549.
163. Munhoz AM, Gemperli R, Filassi JR. Immediate reconstruction with implants in women with invasive breast cancer does not affect oncological safety in a matched cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2011.
164. Wang J, Kollias J, Boulton M, et al. Patterns of Surgical Treatment for Women with Breast Cancer in Relation to Age. *The Breast Journal*. 2010;16(1):60–65.
165. Doddi S, Singhal T, Kasem A, Desai A. A single institution experience with skin sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Annals Of The Royal College Of Surgeons Of England*. 2011;93(5):382–384.
166. Simmons RM, Fish SK, Gayle L, et al. Local and distant recurrence rates in skin-sparing mastectomies compared with non-skin-sparing mastectomies. *Annals of Surgical Oncology*. 1999;6(7):676–681.
167. Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, et al. Feasibility of immediate breast reconstruction for locally advanced breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 1999;6(7):671–675.

168. Slavin SA, Schnitt SJ, Duda RB, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risks and aesthetic results in patients with early-stage breast cancer. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1998;102(1):49–62.
169. Agarwal S, Liu JH, Crisera CA, Buys S, Agarwal JP. Survival in Breast Cancer Patients Undergoing Immediate Breast Reconstruction. *The Breast Journal*. 2010;16(5):503–509.
170. Kneubil MC, Brollo J, Botteri E, et al. Breast cancer subtype approximations and loco-regional recurrence after immediate breast reconstruction. *European Journal of Surgical Oncology*. 2013;39(3):260–265.
171. Eriksen C, Frisell J, Wickman M, et al. Immediate reconstruction with implants in women with invasive breast cancer does not affect oncological safety in a matched cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127(2):439–446.
172. Veronesi P, De Lorenzi F, Ballardini B, et al. Immediate breast reconstruction after mastectomy. *The Breast*. 2012;20:S104–S107.
173. Alderman AK, Collins ED, Schott A, et al. The impact of breast reconstruction on the delivery of chemotherapy. *Cancer*. 2010;116(7):1791–1800.
174. Klauberdemore N, Calvo B, Hultman C, et al. Staged sentinel lymph node biopsy before mastectomy facilitates surgical planning for breast cancer patients. *The American Journal of Surgery*. 2005;190(4):595–597.
175. Pomahac B, Recht A, May JW, Hergrueter CA, Slavin SA. New Trends in Breast Cancer Management. *Annals of Surgery*. 2006;244(2):282–288.
176. Christante D, Pommier SJ, Diggs BS, et al. Using complications associated with postmastectomy radiation and immediate breast reconstruction to improve surgical decision making. *Arch Surg*. 2010;145(9):873–878.
177. Ueda S, Tamaki Y, Yano K, et al. Cosmetic outcome and patient satisfaction after skin-sparing mastectomy for breast cancer with immediate reconstruction of the breast. *Surgery*. 2008;143(3):414–425.
178. Sharma R, Bedrosian I, Lucci A, et al. Present-Day Locoregional Control in Patients with T1 or T2 Breast Cancer with 0 and 1 to 3 Positive Lymph Nodes After Mastectomy Without Radiotherapy. *Annals of Surgical Oncology*. 2010;17(11):2899–2908.
179. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, et al. Comparison of Skin-Sparing Mastectomy Versus Non–Skin-Sparing Mastectomy for Breast Cancer. *Annals of Surgery*. 2010;251(4):632–639.
180. Taylor CW, Horgan K, Dodwell D. Oncological aspects of breast reconstruction. *The Breast*. 2005;14(2):118–130.
181. Cicchetti S, Leone M, Franchelli S, Santi P. One-stage breast reconstruction using McGhan Style 150 biodimensional expanders: A review of 107 implants with six years experience\*. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2006;59(10):1037–1042.

182. Mortenson MM, Schneider PD, Khatri VP, et al. Immediate breast reconstruction after mastectomy increases wound complications: however, initiation of adjuvant chemotherapy is not delayed. *Arch Surg.* 2004;139(9):988–991.
183. NMBRA. National Mastectomy and Breast Reconstruction Audit 2011. 2011;1–66.
184. Medina-Franco H, Vasconez LO, Fix RJ, et al. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *Annals of Surgery.* 2002;235(6):814–819.
185. Yano K, Hosokawa K, Masuoka T, et al. Options for immediate breast reconstruction following skin-sparing mastectomy. *Breast Cancer.* 2007;14(4):406–413.
186. Rifaat MA, Amin A, Bassiouny M, Nabawi A. The extended latissimus dorsi flap option in autologous breast reconstruction: A report of 14 cases and review of the literature. *Indian Journal of Plastic Surgery.* 2008;41(1):24–33.
187. Balduzzi A, Leonardi MC, Cardillo A, et al. Timing of adjuvant systemic therapy and radiotherapy after breast-conserving surgery and mastectomy. *Cancer Treat. Rev.* 2010;36(6):443–450.
188. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2006;24(30):4888–4894.
189. Zhong T, Hofer SOP, McCready DR, et al. A comparison of surgical complications between immediate breast reconstruction and mastectomy: the impact on delivery of chemotherapy—an analysis of 391 procedures. *Annals of Surgical Oncology.* 2012;19(2):560–566.
190. van Mierlo DRJ, Penha TRL, Schipper RJ, et al. No increase of local recurrence rate in breast cancer patients treated with skin-sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction. *The Breast.* 2013;22(6):1166–1170.
191. Caffo O, Cazzolli D, Scalet A, et al. Concurrent adjuvant chemotherapy and immediate breast reconstruction with skin expanders after mastectomy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2000;60(3):267–275.
192. Allweis TM, Boisvert ME, Otero SE, et al. Immediate reconstruction after mastectomy for breast cancer does not prolong the time to starting adjuvant chemotherapy. *Am. J. Surg.* 2002;183(3):218–221.
193. Wilson C, Brown I, Weiller-Mithoff E. Immediate breast reconstruction does not lead to a delay in the delivery of adjuvant chemotherapy. *European journal of ....* 2004.
194. Taylor CW, Kumar S. The effect of immediate breast reconstruction on adjuvant chemotherapy. *The Breast.* 2005;14(1):18–21.

195. Kontos M, Lewis RS, Lüchtenborg M, Holmberg L, Hamed H. Does immediate breast reconstruction using free flaps lead to delay in the administration of adjuvant chemotherapy for breast cancer? *European Journal of Surgical Oncology*. 2010;36(8):745–749.
196. Schusterman MA, Kroll SS, Weldon ME. Immediate breast reconstruction: why the free TRAM over the conventional TRAM flap? *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1992;90(2):255–61– discussion 262.
197. Gouy S, Rouzier R, Missana M-C, et al. Immediate reconstruction after neoadjuvant chemotherapy: effect on adjuvant treatment starting and survival. *Annals of Surgical Oncology*. 2005;12(2):161–166.
198. Deutsch MF, Smith M, Wang B, Ainsle N, Schusterman MA. Immediate breast reconstruction with the TRAM flap after neoadjuvant therapy. *Annals of Plastic Surgery*. 1999;42(3):240–244.
199. Sultan MR, Smith ML, Estabrook A, Schnabel F, Singh D. Immediate breast reconstruction in patients with locally advanced disease. *Annals of Plastic Surgery*. 1997;38(4):345–9– discussion 350–1.
200. Boneti C, Yuen J, Santiago C, et al. Oncologic Safety of Nipple Skin-Sparing or Total Skin-Sparing Mastectomies With Immediate Reconstruction. *ACS*. 2011;212(4):686–693.
201. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J. Clin. Oncol*. 1994;12(3):447–453.
202. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. *N. Engl. J. Med*. 1995;333(22):1444–1455.
203. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *LANCET*. 2000;355(9217):1757–1770.
204. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *LANCET*. 2005;366(9503):2087–2106.
205. McCormick B, Wright J, Cordero P. Breast reconstruction combined with radiation therapy: long-term risks and factors related to decision making. *Cancer J*. 2008;14(4):264–268.
206. Burdge EC, Yuen J, Hardee M, et al. Nipple skin-sparing mastectomy is feasible for advanced disease. *Annals of Surgical Oncology*. 2013;20(10):3294–3302.
207. Carlson GW, Styblo TM, Lyles RH, et al. Local Recurrence After Skin-Sparing Mastectomy: Tumor Biology or Surgical Conservatism? *Annals of Surgical Oncology*. 2003;10(2):108–112.

208. Bezuhly M, Wang Y, Williams JG, Sigurdson LJ. Timing of Postmastectomy Reconstruction Does Not Impair Breast Cancer-Speci. *CLBC*. 2015;1–8.
209. Garwood ER, Moore D, Ewing C, et al. Total Skin-Sparing Mastectomy. *Annals of Surgery*. 2009;249(1):26–32.
210. Forman D, Chiu J, Restifo R, Ward B. Breast reconstruction in previously irradiated patients using tissue expanders and implants: a potentially unfavorable result. *Annals of Plastic Surgery*. 1998;40(3):360–363.
211. Tarantino I, Banic A, Fischer T. Evaluation of late results in breast reconstruction by latissimus dorsi flap and prosthesis implantation. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006;117(5):1387–1394.
212. Vandeweyer E, Deraemaeker R. Radiation therapy after immediate breast reconstruction with implants. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2000;106(1):56–60.
213. Hazard L, Miercort C, Gaffney D, Leavitt D, Stewart JR. Local-Regional Radiation Therapy After Breast Reconstruction: What Is the Appropriate Target Volume? *American Journal of Clinical Oncology*. 2004;27(6):555–564.
214. Hunt KK, Baldwin BJ, Strom EA, et al. Feasibility of postmastectomy radiation therapy after TRAM flap breast reconstruction. *Annals of Surgical Oncology*. 1997;4(5):377–384.
215. Kronowitz SJ, Hunt KK, Kuerer HM, et al. Delayed-Immediate Breast Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2004;113(6):1617–1628.
216. Eriksson M, Anveden L, Celebioglu F, et al. Radiotherapy in implant-based immediate breast reconstruction: risk factors, surgical outcomes, and patient-reported outcome measures in a large Swedish multicenter cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;142(3):591–601.
217. Tran NV, Chang DW, Gupta A, Kroll SS, Robb GL. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2001;108(1):78–82.
218. Soong IS, Yau TK, Ho CM, et al. Post-mastectomy radiotherapy after immediate autologous breast reconstruction in primary treatment of breast cancers. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2004;16(4):283–289.
219. Pinsolle V, Grinfeder C, Mathoulinpelissier S, Faucher A. Complications analysis of 266 immediate breast reconstructions\*. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2006;59(10):1017–1024.
220. Spear SL, Onyewu C. Staged breast reconstruction with saline-filled implants in the irradiated breast: recent trends and therapeutic implications. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2000;105(3):930–942.
221. Behranwala K, Dua R, Ross G, et al. The influence of radiotherapy on capsule formation and aesthetic outcome after immediate breast reconstruction using bidimensional anatomical expander implants\*. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2006;59(10):1043–1051.

222. Cordeiro PG, Albornoz CR, McCormick B, Hu Q, Van Zee K. The Impact of Postmastectomy Radiotherapy on Two-Stage Implant Breast Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2014;134(4):588–595.
223. Cordeiro PG, Pusic AL, Disa JJ, McCormick B, VanZee K. Irradiation after Immediate Tissue Expander/Implant Breast Reconstruction: Outcomes, Complications, Aesthetic Results, and Satisfaction among 156 Patients. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2004;113(3):877–881.
224. Patani N, Devalia H, Anderson A, Mokbel K. Oncological safety and patient satisfaction with skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Surgical Oncology*. 2008;17(2):97–105.
225. Kronowitz SJ. Delayed-Immediate Breast Reconstruction: Technical and Timing Considerations. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2010;125(2):463–474.
226. Fine NA, Hirsch EM. Keeping Options Open for Patients with Anticipated Postmastectomy Chest Wall Irradiation: Immediate Tissue Expansion Followed by Reconstruction of Choice. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2009;123(1):25–29.
227. McCarthy CM, Pusic AL, Disa JJ, et al. Unilateral Postoperative Chest Wall Radiotherapy in Bilateral Tissue Expander/Implant Reconstruction Patients: A Prospective Outcomes Analysis. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2005;116(6):1642–1647.
228. Benediktsson K, Perbeck L. Capsular contracture around saline-filled and textured subcutaneously-placed implants in irradiated and non-irradiated breast cancer patients: Five years of monitoring of a prospective trial. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2006;59(1):27–34.
229. Shen J. Implications of postmastectomy radiation therapy on optimal timing and approach for breast reconstruction. *Community Oncology*. 2011;7(12):548–560.
230. Romics L Jr, Chew BK, Weiler-Mithoff E, et al. Ten-year follow-up of skin-sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction. *Br J Surg*. 2012;99(6):799–806.
231. Mariani L, Salvadori B, Marubini E, et al. Ten year results of a randomised trial comparing two conservative treatment strategies for small size breast cancer. *European Journal of Cancer*. 1998;34(8):1156–1162.
232. Beer GM, Varga Z, Budi S, Seifert B, Meyer VE. Incidence of the superficial fascia and its relevance in skin-sparing mastectomy. *Cancer*. 2002;94(6):1619–1625.
233. Torresan RZ, Santos dos CC, Okamura H, Alvarenga M. Evaluation of residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(12):1037–1044.
234. Morrow M. Rethinking the Local Therapy of Breast Cancer: Integration of Biology and Anatomy. *Annals of Surgical Oncology*. 2015.

235. Vaughan A, Dietz JR, Aft R, et al. Patterns of local breast cancer recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *The American Journal of Surgery*. 2007;194(4):438–443.
236. Slavin SA, Love SM, Goldwyn RM. Recurrent breast cancer following immediate reconstruction with myocutaneous flaps. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1994;93(6):1191–204– discussion 1205–7.
237. Noone RB, Frazier TG, Noone GC. Recurrence of breast carcinoma following immediate reconstruction: a 13-year review. *Plastic and ...* 1994.
238. McCarthy CM, Pusic AL, Sclafani L, et al. Breast Cancer Recurrence following Prosthetic, Postmastectomy Reconstruction: Incidence, Detection, and Treatment. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2008;121(2):381–388.
239. Fersis N, Hoenig A, Relakis K, Pinis S, Wallwiener D. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: incidence of recurrence in patients with invasive breast cancer. *The Breast*. 2004;13(6):488–493.
240. Wapnir IL, Aebi S, Gelber S, et al. Progress on BIG 1-02/IBCSG 27-02/NSABP B-37, a Prospective Randomized Trial Evaluating Chemotherapy after Local Therapy for Isolated Locoregional Recurrences of Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2008;15(11):3227–3231.
241. Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, et al. Presentation, treatment, and outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Annals of Surgical Oncology*. 1998;5(7):620–626.
242. Kroll SS, Khoo A, Singletary SE, et al. Local recurrence risk after skin-sparing and conventional mastectomy: a 6-year follow-up. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1999;104(2):421–425.
243. Carlson GW, Losken A, Moore B. Results of immediate breast reconstruction after skin-sparing mastectomy. *Annals of Plastic Surgery*. 2001;46 (3):222–228.
244. Horiguchi J, Iino JHY, Takei H, et al. A comparative study of subcutaneous mastectomy with radical mastectomy. *Anticancer Res*. 2001;21(4B):2963–2967.
245. Woerdeman LAE, Hage JJ, Smeulders MJC, Rutgers EJT, van der Horst CMAM. Skin-Sparing Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction by Use of Implants: An Assessment of Risk Factors for Complications and Cancer Control in 120 Patients. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2006;118(2):321–330.
246. Meretoja TJ, Rasia S, Smitten von KAJ, et al. Late results of skin-sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction. *Br J Surg*. 2007;94(10):1220–1225.
247. Rivadeneira DE, Simmons RM, Fish SK, et al. Skin-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction: a critical analysis of local recurrence. *Cancer J*. 2000;6(5):331–335.

248. Cunnick GH, Mokbel K. Oncological considerations of skin-sparing mastectomy. *Int Semin Surg Oncol*. 2006;3:14.
249. Munhoz AM, Gemperli R, Filassi JR. Effects of breast cancer surgery and surgical side effects on body image over time. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;126(1):261–2; author reply 263–4.
250. Greenway RM, Schlossberg L, Dooley WC. Fifteen-year series of skin-sparing mastectomy for stage 0 to 2 breast cancer. *The American Journal of Surgery*. 2005;190(6):933–938.
251. Vandeweyer E, Hertens D, Nogaret JM, Deraemaeker R. Immediate breast reconstruction with saline-filled implants: no interference with the oncologic outcome? *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2001;107(6):1409–1412.
252. Carlson GW, Page A, Johnson E, et al. Local recurrence of ductal carcinoma in situ after skin-sparing mastectomy. *ACS*. 2007;204(5):1074–8– discussion 1078–80.
253. Mansell J, Monypenny IJ, Skene AI, et al. Patterns and predictors of early recurrence in postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;117(1):91–98.
254. Agrawal A, Sibbering DM, Courtney C-A. Skin sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: A review. *European Journal of Surgical Oncology*. 2013;39(4):320–328.