



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

**INFLUENCIA MULTIFACTORIAL EN EL
DESARROLLO
DE CONTRACTURA CAPSULAR, ROTURA
PROTÉSICA
Y COMPLICACIONES MENORES DE LAS
PRÓTESIS-EXPANSORAS EN LA
RECONSTRUCCIÓN DE MAMA**

*TESIS DOCTORAL
ANTONIO TABOADA SUÁREZ*

Julio, 2012

El Profesor Dr. Francisco Barreiro Morandeira del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela

CERTIFICA

Que el trabajo de Tesis Doctoral titulado "*Influencia multifactorial en el desarrollo de contractura capsular, rotura protésica y complicaciones menores de las prótesis-expansoras en la reconstrucción de mama*" presentado por **D. Antonio Taboada Suárez**, ha sido realizado bajo mi dirección y cumple los requisitos legales para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente para aspirar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Lo que se hace constar a los efectos oportunos en Santiago de Compostela a seis de Julio de dos mil doce.

Prof. Dr. Francisco Barreiro Morandeira



UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE
COMPOSTELA

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

*“INFLUENCIA MULTIFACTORIAL EN EL DESARROLLO DE
CONTRACTURA CAPSULAR, ROTURA PROTÉSICA Y
COMPLICACIONES MENORES DE LAS PRÓTESIS-
EXPANSORAS EN LA RECONSTRUCCIÓN DE MAMA”*

Memoria para optar al grado de DOCTOR
Presentada por

Antonio Taboada Suarez

Bajo la dirección del profesor Francisco Barreiro Morandeira

Santiago, 2012

*A mi hermana:
“El cariño que me tenías
esta dentro de mi corazón”*

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor **Francisco Barreiro**, director de esta tesis, por todo su apoyo y por las facilidades que me ha dado para poder desarrollar este trabajo.

A **mis padres** por todo el esfuerzo que han hecho para darles la mejor educación a sus hijos.

A mi mujer **Loli** y a mis hijas **Dolores y Cristina** por todo su apoyo y comprensión con mis manías

A mi hermano **Gabriel** por apoyar todas mis decisiones

Al Dr. **Eduardo González**, mi jefe de Servicio, mi padre en el trabajo y sobre todo mi amigo.

Al Dr. **Jacobo Máiz**, en paz descansa, mi maestro, por ser un ejemplo de orden y coherencia en la metodología de trabajo.

Al Profesor **Fernando Magán** por el máster de estadística que desinteresadamente nos ha impartido.

Al Dr. **Iván Couto** por su disponibilidad en todo momento.

Y gracias muy especiales a mi buena amiga la Dra. **Beatriz Brea** por su paciencia con mi torpeza informática y estadística y por todas las horas de trabajo que hemos compartido mezclando el trabajo con una dosis de positividad, lo que hizo que este trabajo nunca resultase pesado y sí muy gratificante y reconfortante.

ÍNDICE

► <u>INTRODUCCIÓN</u>	15
· Embriología y desarrollo mamario en la mujer	17
· Fisiología de la mama	21
· Histología y anatomía quirúrgica de la mama	24
· Malformaciones mamarias	31
· Cáncer de mama	35
Etiología del cáncer de mama	37
Diagnóstico precoz-screening	43
Radiología. Patrones radiológicos	61
Radiología de la mama reconstruida con implantes	67
Anatomía patológica	69
Clasificación TNM	70
Estadajes AJCC	75
Grado histológico	76
Biología tumoral. Inmunoquímica	76
Manejo quirúrgico del cáncer de mama	85
Tipos de mastectomía	90
Cirugía para el carcinoma mamario invasivo	91
Cirugía para el carcinoma mamario no invasivo	96
Manejo quirúrgico actual del cáncer de mama	99
Manejo quirúrgico de los ganglios axilares	102
Recomendaciones para el carcinoma lobulillar infiltrante	103
Radioterapia en el cáncer de mama	104
Quimioterapia en el cáncer de mama	117
Hormonoterapia en el cáncer de mama	126
Pronóstico	128
· Reconstrucción mamaria	131
Evolución histórica de la reconstrucción mamaria	133
Implantes de silicona	136
Tipos de prótesis mamarias	138
Expansores mamarios	141
Reconstrucción autóloga	145
Reconstrucción microquirúrgica	148
Reconstrucción con grasa autóloga	151

· Cirugía oncoplásticas conservadora del carcinoma de mama	155
▶ <u>JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO</u>	165
· Hipótesis	169
· Objetivos	170
▶ <u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	171
· Material	173
Datos relacionados con las pacientes	175
Datos relacionados con el cáncer de mama	178
Datos relacionados con la cirugía reconstructiva	182
Datos relacionados con los expansores	184
Datos relacionados con la evolución	186
· Definición de las complicaciones	187
· Análisis de los datos	188
· Técnica quirúrgica	190
▶ <u>RESULTADOS</u>	197
· Estudio de la supervivencia	254
▶ <u>DISCUSIÓN</u>	261
· Reconstrucción inmediata/diferida y con implantes/autóloga	263
· Discusión de los resultados	267
· Discusión de la supervivencia de los implantes	292
▶ <u>FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN</u>	297
▶ <u>CONCLUSIONES</u>	301
▶ <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	305

INTRODUCCIÓN

EMBRIOLOGÍA Y DESARROLLO MAMARIO EN LA MUJER

La mama puede considerarse un anexo cutáneo de origen ectodérmico. Alrededor de la 4ª semana existen dos rebordes mamarios que van desde la axila hasta la región inguinal, que son las llamadas líneas lácteas. Entre la 7ª y la 10ª semana estas líneas involucionan en los humanos quedando dos engrosamientos, remanentes del reborde mamario, con acúmulos celulares que empiezan su diferenciación del resto de las células ectodérmicas en estrecha relación con el vestigio de la fascia superficial del músculo pectoral mayor. En la mayor parte de los mamíferos, los primordios mamarios persisten en mayor o menor medida, lo que explica la gran variabilidad en el número de mamas entre las diferentes especies animales. Si alguno de estos vestigios no involucionan dan lugar, en los humanos, a las mamas supernumerarias, que pueden aparecer localizadas en cualquier nivel de estas líneas lácteas.

En la semana 20ª comienzan a desarrollarse entre 14 y 24 cordones de células ectodérmicas que crecen en profundidad hacia el mesodermo. Próximo al momento del nacimiento, esta estructura es sustituida por un patrón tubular muy ramificado. En su crecimiento hacia el mesodermo, el tejido mamario ectodérmico es infiltrado y recubierto por un tejido mesodérmico, del cual se originan la dermis, el estroma glandular y la aponeurosis superficial.

Al principio del desarrollo mamario la estimulación hormonal no provoca ninguna influencia, pero alrededor de la 15ª semana comienza un proceso de sensibilización a la testosterona que explica el crecimiento hacia el mesodermo de la capa ectodérmica. En las mujeres, la falta de una estimulación constante con testosterona permite un proceso de canalización de los conductos epiteliales hacia la semana 20ª-24ª, hasta la aparición de los conductos galactóforos, y entre las semanas 32ª-40ª, se puede ver un sistema tubular totalmente desarrollado, que pudiera presentar un aspecto histológico secretor por la estimulación de prolactina y estrógenos placentarios o procedentes de la madre.

En la última semana de gestación, e incluso en los primeros momentos de vida, la parte terminal de los túbulos mamarios comienza a desarrollar su estructura alveolar como consecuencia de la intensa estimulación hormonal

transplacentaria. Sin embargo, el cese brusco de dicha estimulación después del nacimiento produce, una actividad secretoria capaz de manifestarse por el pezón, para luego involucionar y adoptar nuevamente su estructura tubular con fondo ciego, típica de la infancia.

Durante el desarrollo embrionario de la mama, en el área correspondiente al pezón se forma una excavación denominada fovea mamaria que persiste hasta el momento del nacimiento, de tal forma que, en el recién nacido, el pezón se encuentra deprimido e incluso se palpa una zona reblandecida por detrás de él. En los primeros meses tras el nacimiento, se produce una acelerada proliferación del tejido conectivo, aumentando la pigmentación de la piel de la areola y desarrollándose fibras de músculo liso a partir de las células mesenquimales vecinas.

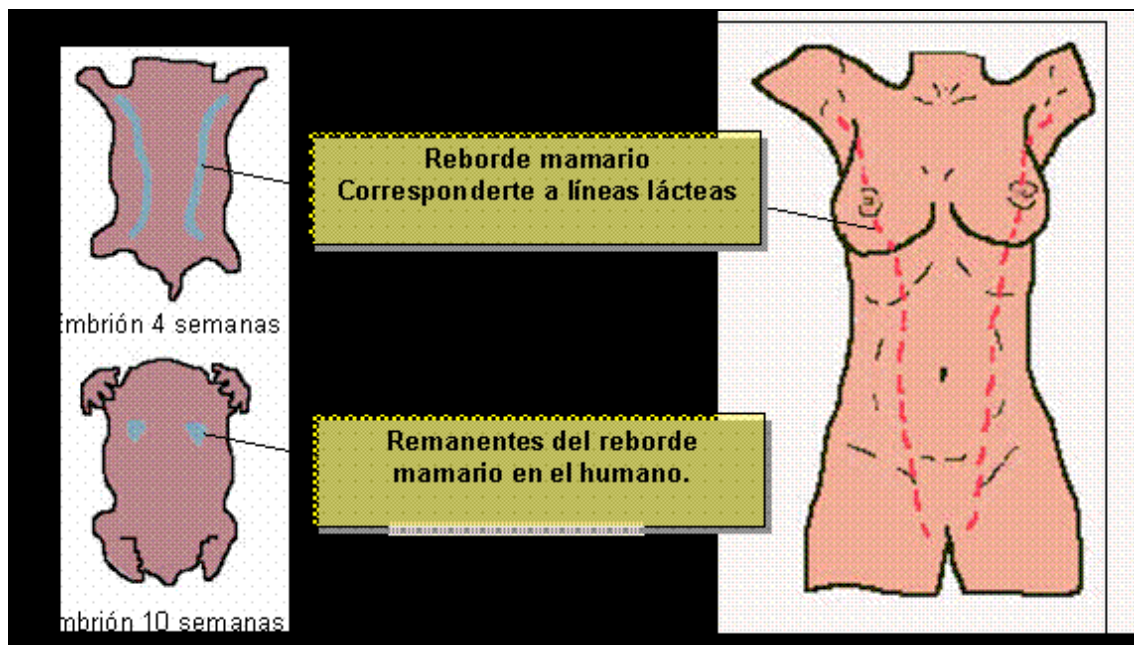


Figura 1.- Reborde mamario y líneas lácteas. A lo largo de estas líneas se pueden presentar alteraciones pigmentarias, pezones o mamas supernumerarias. En otros mamíferos, a lo largo de este reborde aparecen mayor cantidad de glándulas mamarias.

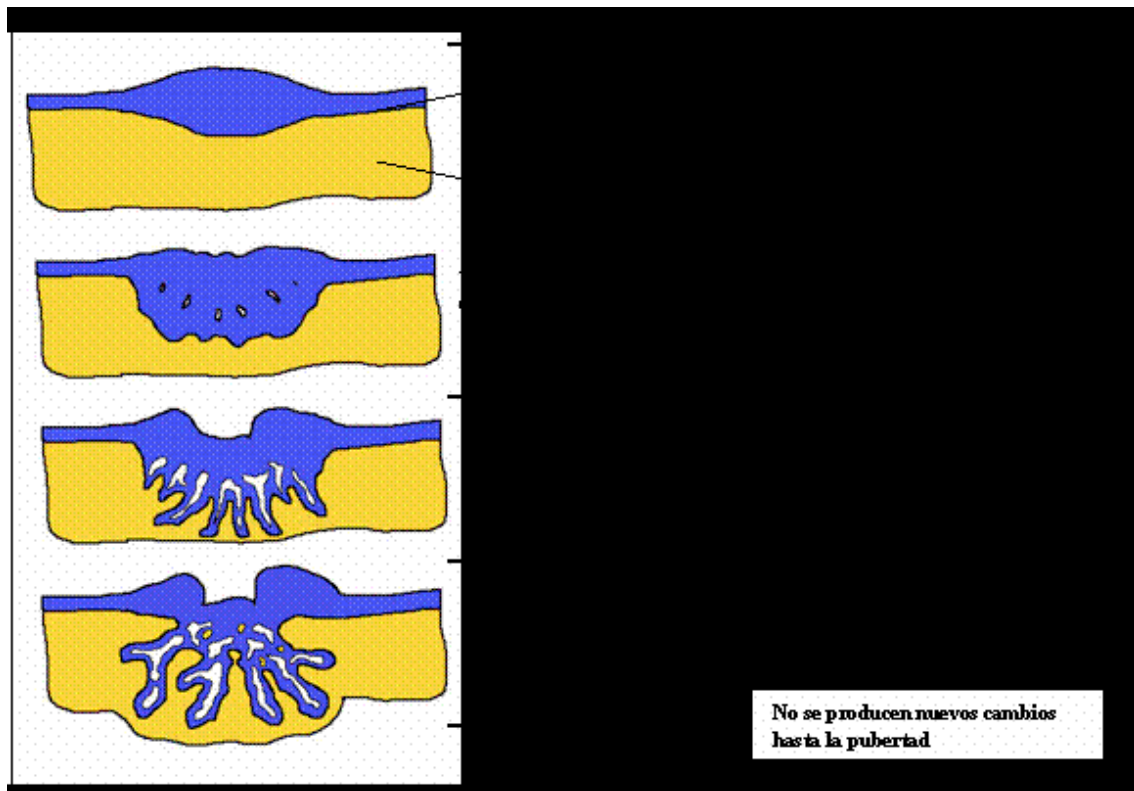


Figura 2.- Desarrollo embrionario de la glándula mamaria.

Inmediatamente después del nacimiento las mamas del recién nacido pueden segregar leche debido al alto nivel de hormonas que circulan por la sangre de la madre, actividad que posteriormente cesa hasta la pubertad. En casos de pubertad precoz pueden aparecer problemas en el desarrollo de la mama, provocando en estas niñas problemas psicológicos y emocionales. En estos casos debe aconsejarse, tanto a la joven como a sus padres, la espera a que finalice el desarrollo para proceder a algún tipo de corrección estética de algún posible trastorno en el desarrollo, tipo hipomastia o hipertrofia mamaria, que se traduzca en asimetría mamaria. Al comienzo de este período aparece el **botón mamario** como un engrosamiento justo por debajo del pezón, situado en el 4º espacio intercostal. Este engrosamiento es duro, firme e incluso a veces demasiado sensible. En ocasiones se convierte en motivo de consulta, y en esas circunstancias deben tranquilizarse tanto a la niña como a la madre. Están descritas deformaciones parciales e incluso ausencia de la glándula mamaria por biopsias hechas en ese momento, pensando que el botón mamario podría tratarse de algún tipo de tumor.

Normalmente entre los 9 y los 13 años se inicia el desarrollo simultáneo de ambas mamas en la mujer. En ocasiones este crecimiento no es simultáneo

y puede ser normal un cierto grado de asimetría, que generalmente se corrige con el tiempo.

En casos de hipoplasia, aplasia unilateral o en el Síndrome de Poland, la asimetría empeora con el tiempo. También en ocasiones se desarrolla un pliegue inframamario o una protusión tubular del centro de la mama que puede traducirse en una mama tubular, que requiera corrección estética.

Además de hipomastia y amastia, después del inicio de la pubertad puede desarrollarse hipertrofia mamaria, generalmente con pruebas endocrinas normales.

FISIOLOGÍA DE LA MAMA

La función principal de la glándula mamaria es la producción de leche, característica fundamental de los mamíferos. En todas las especies la histología de la mama es similar, presentando un parénquima glandular (compuesto de alvéolos y conductos) y un estroma de soporte. Cada célula alveolar se comporta como una unidad de secreción, produciendo leche completa, sintetizando y transportando desde el plasma sanguíneo proteínas, grasas, hidratos de carbono, sales, anticuerpos y agua. El proceso de síntesis y secreción celular es similar en todos los mamíferos, pero la composición química de la leche y la disposición anatómica del sistema de almacenamiento y evacuación de la leche varía entre las distintas especies.

Durante el desarrollo puberal en la niña, entre los 10-12 años comienza el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Los folículos ováricos comienzan la secreción de estrógenos que, sumados a la hormona de crecimiento, estimulan el crecimiento de los brotes epiteliales y la maduración de la mama. Posteriormente, con los ciclos ovulatorios, se inicia la producción cíclica de progesterona que, sumándose a los estrógenos, determinan un nuevo crecimiento de la glándula, con formación de los primeros alvéolos⁷⁹.

Durante el ciclo menstrual el desarrollo mamario se caracteriza por cambios cíclicos que reflejan las variaciones hormonales. Los estrógenos estimulan la proliferación del parénquima con la formación y ramificación de los conductos. La progesterona en la fase lútea favorece la dilatación de los conductos y la diferenciación de las células alveolares. Estos cambios no regresan con la menstruación, lo que permite a la mama continuar su desarrollo durante la edad adulta.

Durante el embarazo, se elevan los niveles de progesterona, prolactina y lactógeno placentario, que estimulan la expansión de los lobulillos en forma de racimos.

Durante el período inicial del embarazo, existe una gran proliferación de los elementos epiteliales y del sistema de conductos. Entre la 5ª y la 8ª semana las mamas aumentan de tamaño, se intensifica la pigmentación del complejo areola-pezón y se dilatan las venas superficiales. Después de la semana 20ª,

cesa la proliferación del epitelio alveolar y las células inician su actividad secretoria.

Hacia el final de la gestación, los alvéolos muestran en su interior una sustancia compuesta por células epiteliales descamadas y leucocitos, pudiéndose además detectar lactosa en la sangre y en la orina de la madre. La excreción de lactosa por la orina comienza entre la 15ª y la 20ª semana. Esta capacidad de la mama de sintetizar los componentes de la leche se le denomina Lactogénesis I¹⁰⁹. Cox y col.¹⁰⁸ observaron que durante el embarazo el aumento de lactosa en la orina de la madre se correlaciona con el aumento de prolactina en el plasma, lo que sugiere que la prolactina juega un papel en la diferenciación celular, en la formación de galactocitos y en el desarrollo de la mama durante la gestación. Por otra parte, el aumento del volumen de la mama se relaciona con el aumento de lactógeno placentario plasmático. El crecimiento del pezón se relaciona con el nivel de prolactina y el crecimiento de la areola con el nivel de lactógeno placentario¹⁰⁷.

Hasta el momento del parto, la producción de grandes volúmenes de leche o Lactogénesis II, está inhibida por los esteroides placentarios, fundamentalmente por la progesterona. Esta inhibición es tan poderosa que aún pequeños restos placentarios retenidos pueden retrasar el proceso de producción de leche en el postparto. El efecto inhibitor de los estrógenos sobre la lactogénesis no está muy claro, pero se sabe que disminuyen la cantidad de prolactina incorporada a las células del alvéolo mamario, impidiendo el aumento de receptores de prolactina que normalmente ocurre durante la lactancia¹⁸³. La prolactina dentro de la célula alveolar estimula la síntesis de lactoalbúmina y por tanto la síntesis y secreción de la lactosa. Durante la lactancia, los receptores para progesterona desaparecen de la glándula mamaria, lo que explica por qué la progesterona no tiene un efecto supresor de la lactancia una vez que el proceso está establecido¹⁴⁹.

El período de la lactancia se inicia después del parto. El nivel de progesterona en la sangre de la madre baja progresivamente y se suprime la acción inhibitoria que tiene sobre la síntesis de la leche, iniciándose la secreción de leche 30 a 40 horas después de la expulsión de la placenta.

La secreción de leche por la mama depende de un control endocrino, regulado por la prolactina y la oxitocina, y de un control autocrino, regulado por el vaciamiento de la mama y por el feedback inhibitor de lactación.

El reflejo liberador de prolactina es controlado por las neuronas dopaminérgicas del hipotálamo. El estímulo del pezón produce una inhibición de la secreción de dopamina. La cantidad de dopamina que alcanza a las células lactotropas de la hipófisis anterior, determina la cantidad de dopamina secretada por ellas. El estímulo del pezón inhibe la secreción de dopamina y permite, por tanto, la liberación de prolactina. Las drogas que impiden la síntesis de dopamina o bloquean su acción producen hiperprolactinemia, pero solo aumentan la producción de leche cuando existe un adecuado reflejo eyectolácteo y un vaciamiento de la mama. Los dopaminérgicos, como la bromocriptina, disminuyen los niveles plasmáticos de prolactina y, por tanto, inhiben la secreción de leche.

La leche no fluye espontáneamente hacia los conductos y se hace necesario que éstos sean exprimidos por las células mioepiteliales que los rodean. La contracción de estas fibras es producida por la liberación de oxitocina por la hipófisis posterior. Las fibras mioepiteliales de la mama y el útero tienen receptores para la oxitocina y estos receptores aumentan en el tercer trimestre del embarazo, especialmente en los 5 primeros días después del parto.

HISTOLOGÍA Y ANATOMÍA QUIRÚRGICA DE LA MAMA

La mama es una glándula modificada localizada en la cara anterior y lateral del tórax, que limita cranealmente con la 2ª costilla, caudalmente con el 6º cartílago costal, medialmente con el esternón y lateralmente con la línea media axilar. El complejo areola-pezón (CAP) está situado entre la 4ª y 6ª costilla.

En la figura puede verse la organización del sistema ductal y lobular, así como las enfermedades que pueden encontrarse en estas estructuras.

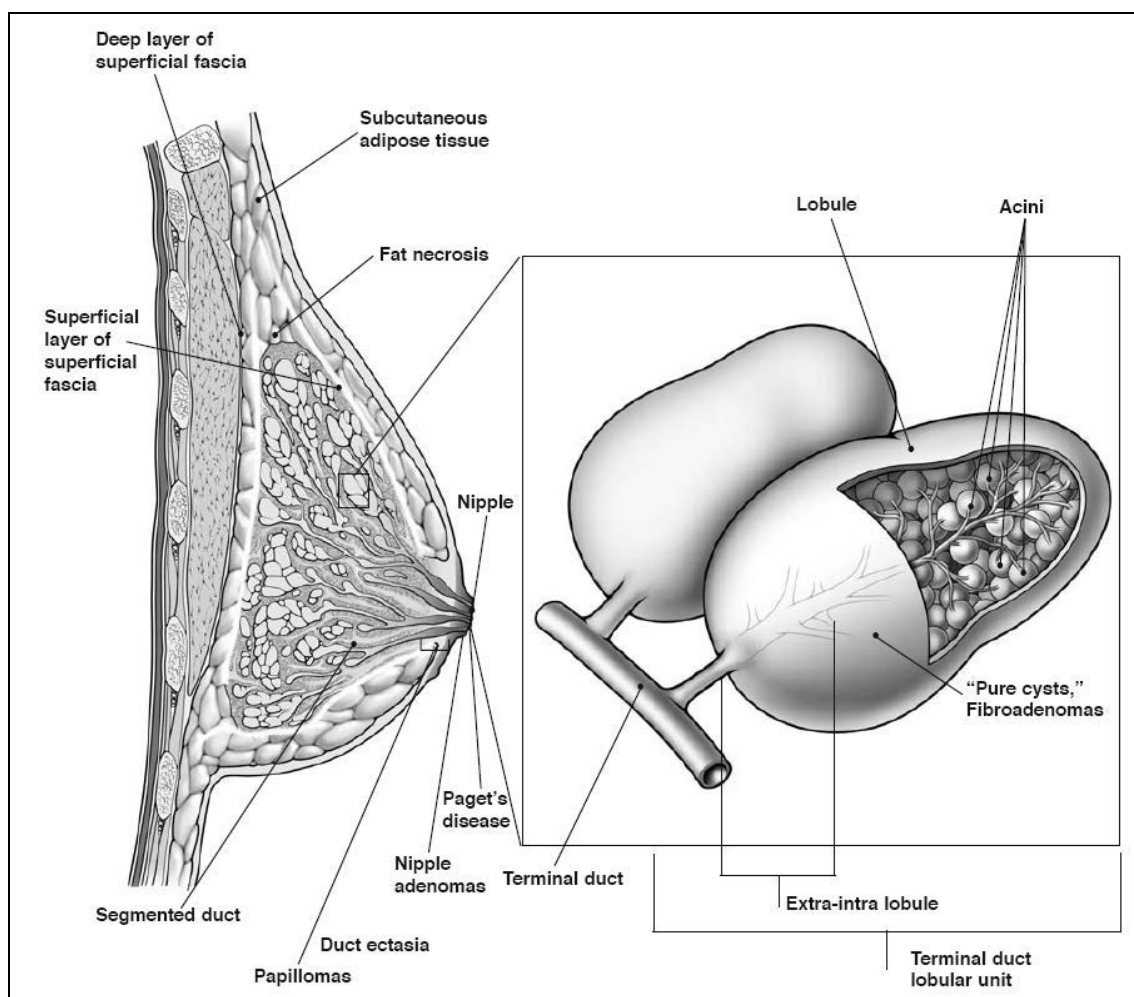


Figura 3.- Estructura de la glándula mamaria. Ilustraciones tomadas del Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY. Atlas of Breast Surgery. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006

Según esta estructura histológica, los carcinomas de mama pueden ser lobulillares o ductales, según asienten en los lóbulos o en los conductos.

En cuanto a la vascularización de la mama, esta deriva de la arteria mamaria interna y de la arteria torácica lateral.

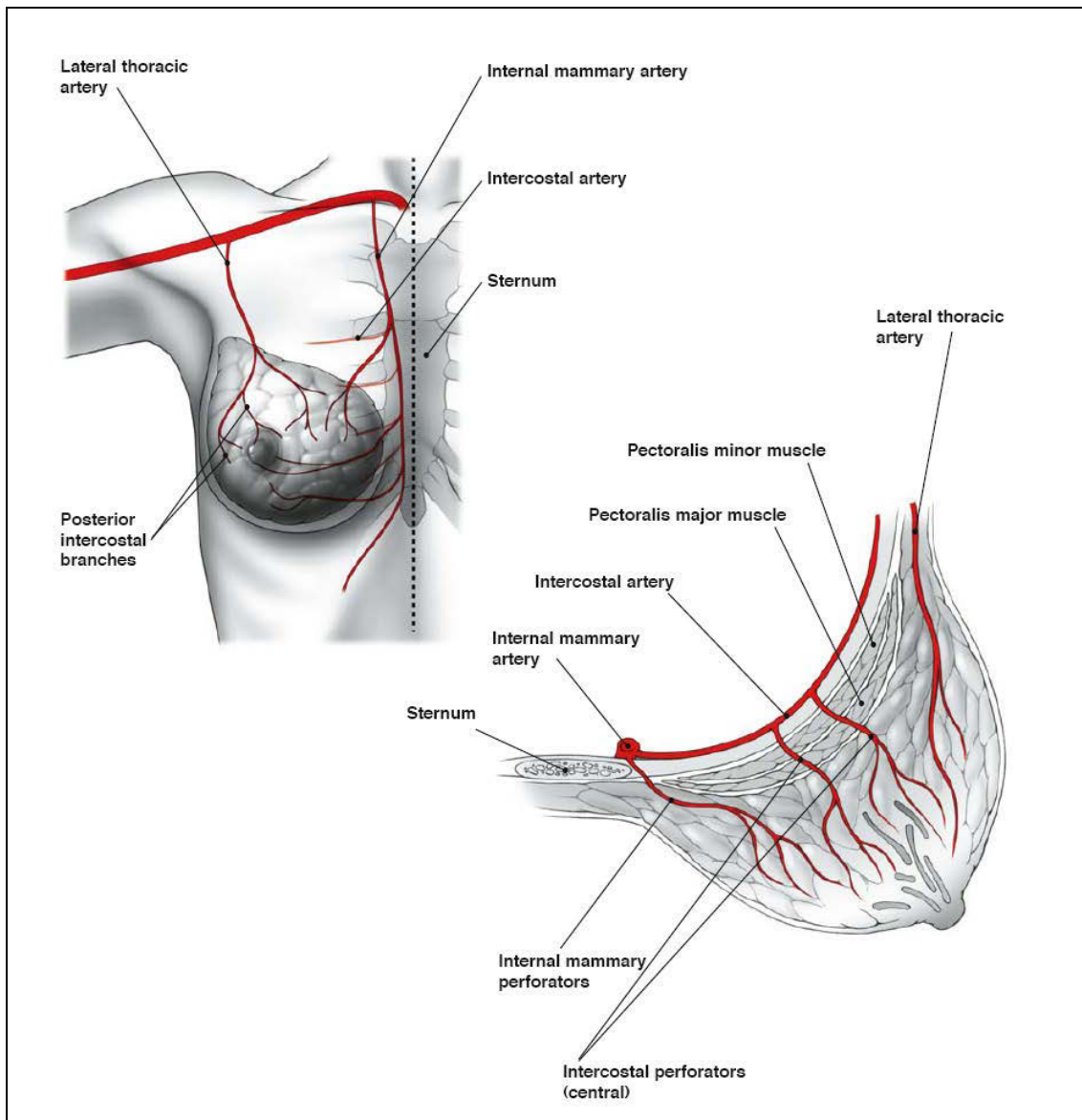


Figura 4.- Vascularización de la glándula mamaria. Ilustraciones tomadas del Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY. Atlas of Breast Surgery. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006

Incluyo un esquema de la anatomía quirúrgica del músculo dorsal ancho y del recto anterior del abdomen por su implicación en la cirugía reconstructiva de la mama (figura 5).

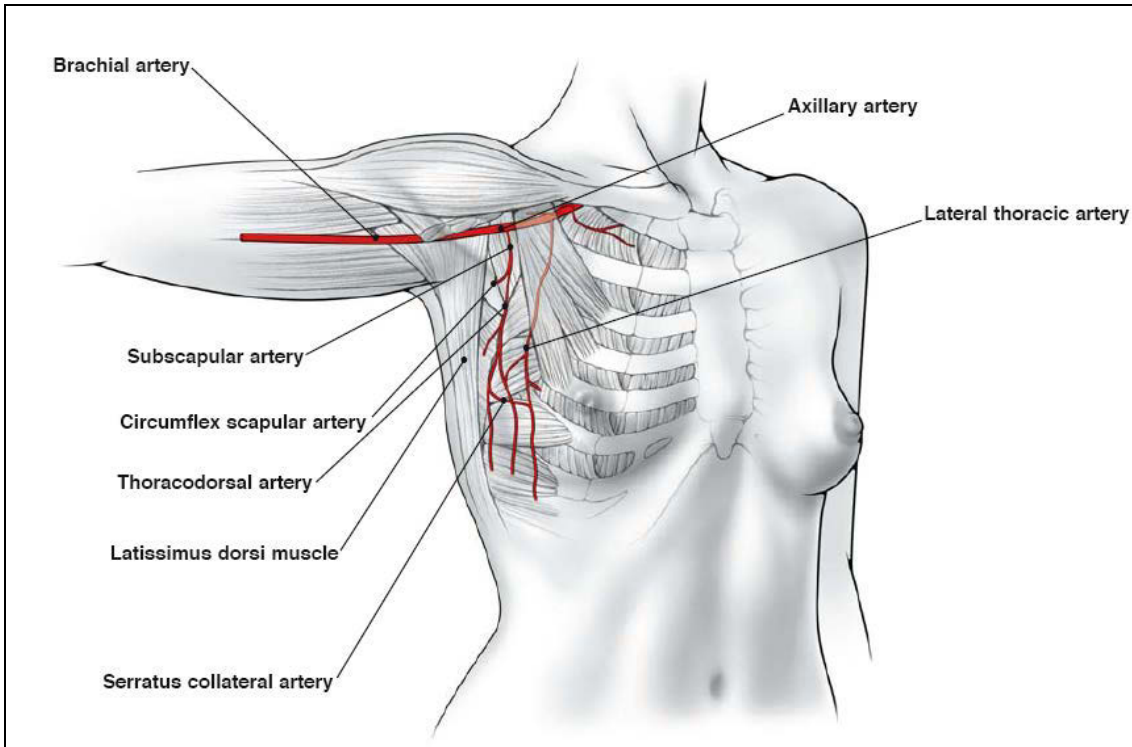


Figura 5.- Vascularización dependiente de la arteria subescapular. Ilustraciones tomadas del Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY. Atlas of Breast Surgery. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006

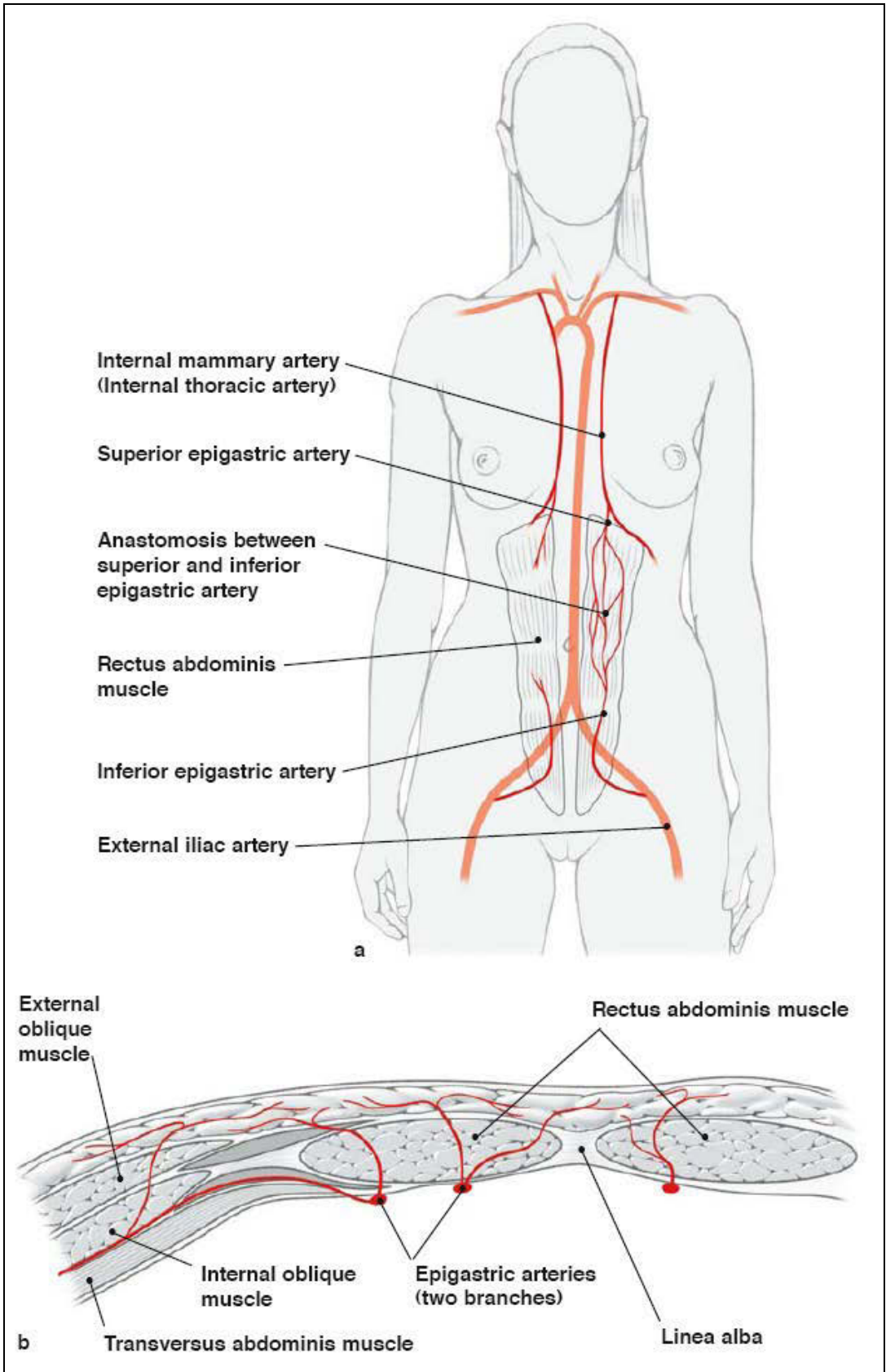


Figura 6.- Vascularización de los músculos rectos abdominales. Ilustraciones tomadas del Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY. Atlas of Breast Surgery. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006

En relación con la anatomía de la axila, cabe destacar que existen 3 niveles ganglionares en función de la relación del tejido axilar con el músculo pectoral menor. Estos niveles tienen especial significado cuando se hace un vaciamiento axilar para el tratamiento del cáncer de mama. El tejido axilar lateral al borde lateral del pectoral menor corresponde al nivel I axilar. Entre el borde lateral y medial del músculo y en su cara posterior estaría el nivel II, y el tejido medial al borde medial correspondería al nivel III.

Entre el pectoral mayor y menor están los ganglios interpectorales o nódulos de Rotter, situados en la cara posterior del músculo pectoral mayor.

En cuanto a las estructuras nerviosas que hay que tener en cuenta durante la disección axilar están:

- El *nervio pectoral lateral*, que discurre a lo largo de la cara posterior del pectoral mayor. Su lesión produciría una atrofia de dicho músculo.
- El *nervio intercostobraquial* (2º intercostal anterolateral), que se localiza aproximadamente a 1 cm de la vena axilar y discurre en dirección latero-medial.
- El *nervio torácico largo*, que inerva el serrato anterior se localiza justo por detrás del intercostobraquial, en el 2º espacio intercostal, y discurre a lo largo del serrato anterior hasta que penetra en él a nivel de la 4ª-5ª costilla. La lesión del torácico largo produce la llamada escápula alada.
- Por último hay que identificar también el *nervio toracodorsal* que inerva el músculo dorsal ancho (Figura 7).

La anatomía muscular relacionada con la cirugía de la mama y su vascularización pueden apreciarse en las figuras 7 y 8.

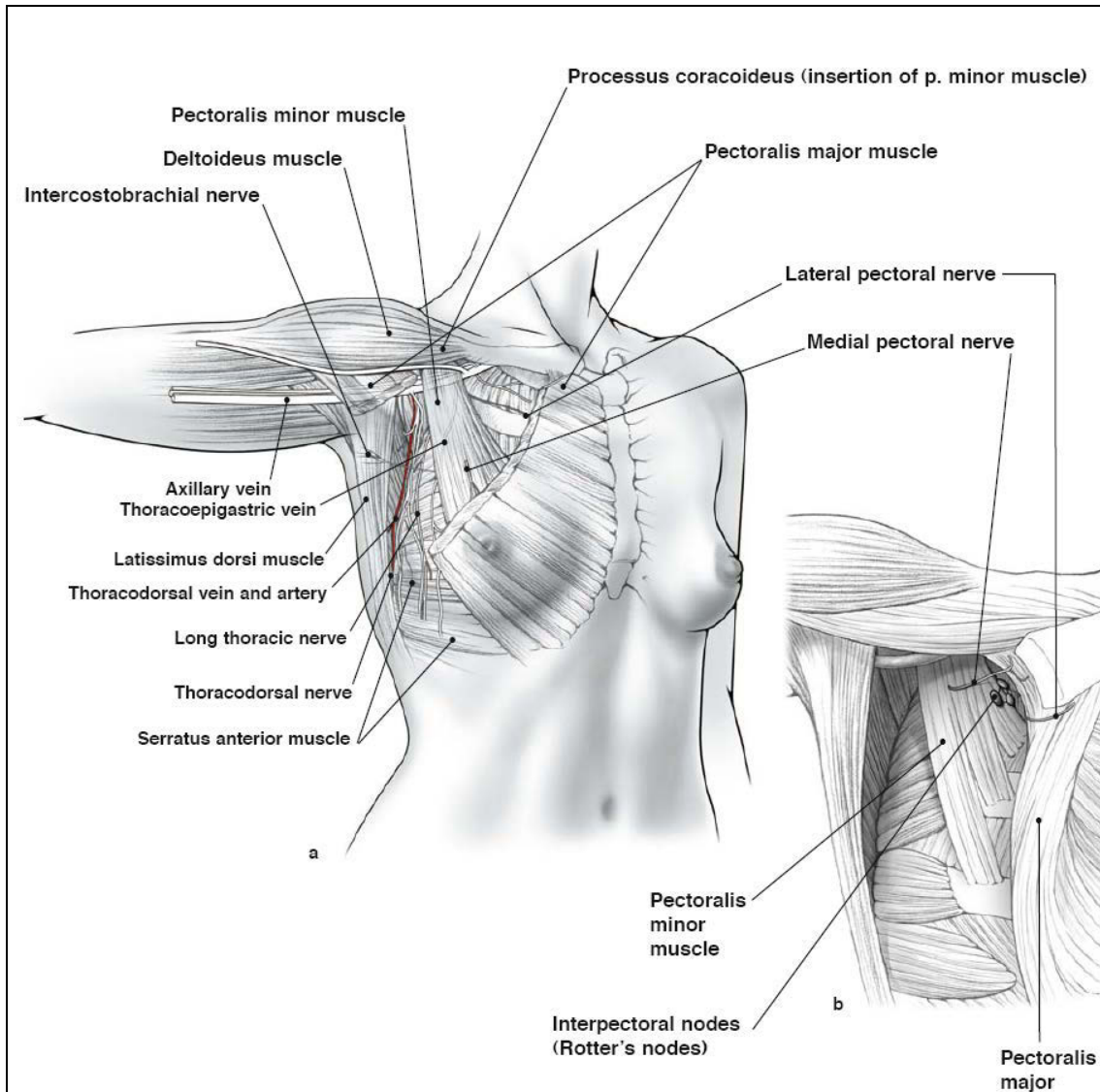


Figura 7.- Anatomía quirúrgica de la región axilar. Ilustraciones tomadas del Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY. Atlas of Breast Surgery. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006.

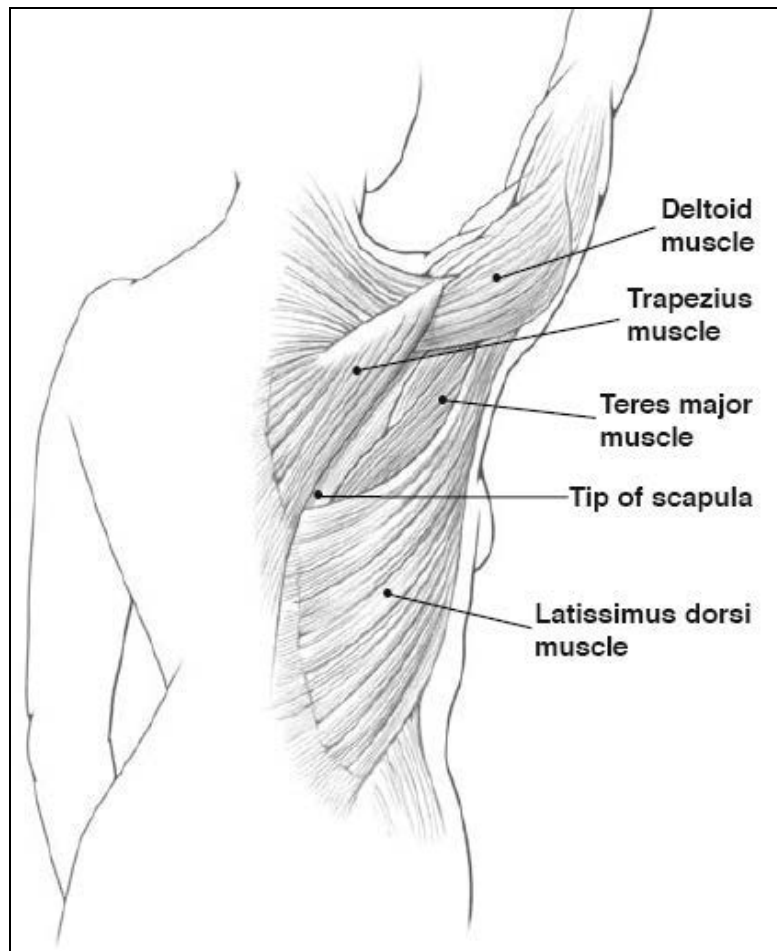


Figura 8.- Anatomía de la región dorsal. Ilustraciones tomadas del Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY. Atlas of Breast Surgery. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006.

MALFORMACIONES MAMARIAS

ASIMETRÍAS MAMARIAS

Las pequeñas diferencias de forma o volumen de la mama son casi la norma y habitualmente son bien aceptadas por las mujeres. Sin embargo, las diferencias grandes (anisomastias) causan problemas físicos y psicológicos importantes. Los tipos de asimetría mamaria son, según la clasificación de Bostwick⁵⁹:

- *Hipoplasia bilateral asimétrica*: ambas mamas son hipoplásicas, pero asimétricas.



Figura 9.- Hipoplasia bilateral asimétrica.

- *Hipoplasia unilateral*: existe una mama con un desarrollo normal, pero otra es francamente hipoplásica.



Figura 10.- Hipoplasia unilateral.

- *Hipertrofia bilateral asimétrica*: ambas mamas son hipertróficas, pero con asimetría evidente.



Figura 11.- Hipertrofia bilateral asimétrica.

- *Hipertrofia/ptosis unilateral con hipoplasia contralateral:* hay una mama hipoplásica asociada a otra hipertrófica/ptósica.

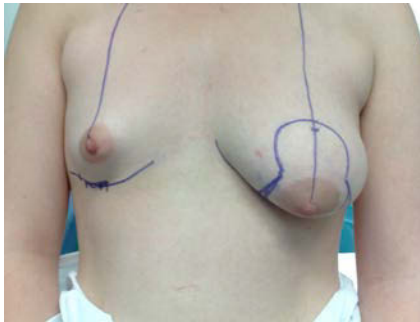


Figura 12.- Hipoplasia derecha asociada a ptosis izquierda.

- *Otras asimetrías* (Figs. 13 y 14).

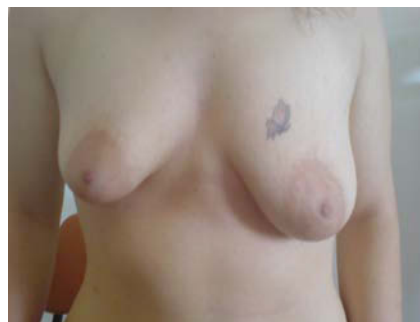


Figura 13.- Ptosis tuberosa bilateral asimétrica.



Figura 14.- Hipertrofia unilateral asimétrica.

Sus causas pueden ser congénitas (por una alteración en el desarrollo embriológico de la mama) o adquiridas (por traumas, quemaduras, radiaciones, cirugía, etc.).

El manejo quirúrgico de la asimetría mamaria puede requerir prótesis, mastopexias y/o mamoplastias de reducción. En ocasiones es difícil valorar cuál es la mama pequeña, susceptible de una prótesis, y la mama grande, susceptible de reducción. El tratamiento generalmente recomendado en función del tipo de asimetría es:

- *Hipertrofia unilateral:* reducción de la mama hipertrófica.
- *Hipertrofia bilateral asimétrica:* técnicas de reducción bilateral, ajustando la cantidad de tejido resecado para conseguir la simetría.
- *Hipomastia unilateral:* con la colocación de una prótesis se puede conseguir la simetría si la mama contralateral es normal.
- *Hipomastia e hipertrofia o ptosis contralateral:* es, en nuestra experiencia, cuando es más difícil conseguir la simetría. En estos casos la utilización de un expansor tipo Becker nos permite jugar con un margen de diferencias de volumen de más o menos 70 cc para lograr mamas simétricas, que es en definitiva, el objetivo básico a conseguir en este tipo de pacientes.

SÍNDROME DE POLAND

Es una malformación congénita autosómica recesiva, que asocia diversos grados de anomalías torácicas y del miembro superior homolateral. Su menor expresión correspondería con la ausencia del músculo pectoral mayor en su porción esternocostal. Se asocia en mayor o menor grado con: hipoplasia o agenesia del pezón (atelia), hipoplasia o agenesia de la mama (amastia), hipoplasia del tejido celular subcutáneo, ausencia de cartílagos costales (2º, 3º y 4º ó 3º,4º y 5º), y hipoplasia de la porción proximal de las costillas. Ocasionalmente se relaciona también con deficiencias de los músculos latissimus dorsi, deltoides, supraespinoso e infraespinoso. Se presenta en aproximadamente 1 de cada 25000 nacimientos, y la proporción varón:mujer es de 1:3. La corrección quirúrgica se hace en base a la deformidad estética torácica que produce, pudiendo ser corregida con un implante mamario en los casos más leves. En casos más complicados puede ser necesaria la realización de colgajos locales, regionales o a distancia.

CÁNCER DE MAMA

ETIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

Actualmente se desconoce la causa que desencadena un cáncer de mama, pero cada día se sabe más acerca de multitud de factores que influyen en su desarrollo. Son pocos los factores de riesgo que tienen una prevalencia más alta del 10-15%, aunque se ha visto que alguno de ellos, pese a tener una prevalencia baja, se asocia a la aparición de este tipo de tumores. Además, hay que tener en cuenta que solo el 30% de los cánceres pueden atribuirse a factores de riesgo conocidos.

FACTORES DE RIESGO

Muchos factores se han asociado con un aumento en la incidencia de cáncer de mama: vida sexual larga, menarquia precoz, menopausia tardía, nulípara, primer embarazo por encima de los 35 años, no lactancia, mastopatía de alto riesgo, obesidad, antecedentes familiares directos de neoplasia, tabaco²⁸⁹, alcohol, contaminación, traumatismos y dieta rica en grasas.

1.- Factores hormonales.

El cáncer de mama aumenta exponencialmente con la edad, y este aumento se ralentiza después de la menopausia, por la disminución de los estrógenos circulantes. El papel de los estrógenos se ha atribuido a su capacidad de estimular la proliferación celular, favorecer la estimulación de células G0, y reducir la duración de la fase G1 y del ciclo celular.

Los estudios epidemiológicos han identificado de forma consistente una serie de factores de riesgo relacionados con la exposición estrogénica: menarquia precoz, menopausia tardía, y nuliparidad o primer embarazo tardío^{214,228,270,276}. Se ha argumentado que la continua división y proliferación celular resultante de los múltiples ciclos ovulatorios (principalmente entre la menarquia y el primer embarazo) incrementaría la susceptibilidad del tejido mamario a determinados factores carcinogénicos del medio ambiente. De esta forma, en aquellas mujeres que tienen su primer embarazo después de los 30 años de edad, el riesgo de cáncer de mama es casi el doble que las que lo

tienen a los 20 años¹¹⁹. Se puede afirmar que a mayor vida menstrual, mayor incidencia de cáncer de mama. También parece que la lactancia materna disminuye el riesgo de cáncer de mama. Se calcula un descenso del riesgo relativo de presentar cáncer de mama del 12% por cada 12 meses de lactancia. Además, a este descenso habría que sumarle la disminución del riesgo añadida por la paridad⁹⁶.

Los anticonceptivos parecen incrementar el riesgo⁴⁴, pero tras su retirada se ve una disminución progresiva del mismo, hasta desaparecer 10 años después de su retirada.

En las mujeres postmenopausicas, el uso de terapia hormonal sustitutiva aumenta el riesgo de desarrollar un cáncer de mama, aunque este también disminuye cuando se retira esta terapia.

2.- Factores asociados al estilo de vida y a la dieta.

Se han observado variaciones en la incidencia de cáncer de mama en países cuyas costumbres alimentarias son diferentes. Mujeres nativas de países con baja incidencia, como China y Japón, al emigrar a países de alta incidencia, como Estados Unidos y Canada, aumentaron significativamente su incidencia, aproximándose a la del país de adopción¹⁵⁷.

La estatura elevada y el índice de masa corporal (IMC), ambos ligados a una buena alimentación, apoyan la hipótesis de la relación entre cáncer de mama y dieta. La primera, porque se sabe que un aporte de proteínas temprano aumenta la hormona de crecimiento, la cual induce la síntesis hepática de factor de crecimiento similar a la insulina tipo I, que es un factor de crecimiento para las células tumorales. Con respecto al IMC, las mujeres obesas tienen un riesgo 50% mayor de padecer cáncer de mama, y esto es debido a la mayor expresión de aromatasa en el tejido adiposo, que provoca la formación de altas concentraciones de estrona, la cual estimula la aparición del tumor.

Se ha demostrado una asociación entre dieta rica en grasas y cáncer de mama. Parece que el consumo de una dieta rica en verduras con fruta fresca y baja en calorías, así como el aumento de ejercicio físico disminuye el riesgo, debido, probablemente, a un descenso del índice de masa corporal^{264,398}.

Existen muchos estudios que sugieren el efecto protector de los ácidos omega 3²²⁶, ya que no solo aportan una toxicidad directa sobre las células tumorales, sino que además potencian el efecto quimioterápico de algunas sustancias como el paclitaxel³⁷⁹ o el trastuzumab (en este caso mediante la regulación de la proteína HER 2²⁶²).

En mujeres asiáticas consumidoras de soja existe baja incidencia. Parece que los fitoestrógenos que contiene la soja actuarían como antagonistas estrogénicos al actuar como inhibidores de la aromatasasa¹²⁶.

Existe una clara relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de mama⁵⁷. Esta viene motivada porque el alcohol aumenta los niveles de estrógenos circulantes y, además, uno de los metabolitos del alcohol (el acetaldehído) es un carcinógeno.

El ejercicio físico parece ser protector⁶⁹ del desarrollo de cáncer de mama, ya que disminuye el número de ciclos ovulatorios, los niveles de estrógenos y previene la obesidad.

3.- Factores ambientales.

La exposición a las radiaciones ionizantes aumenta el riesgo, sobre todo en mujeres jóvenes⁵⁰.

4.- Factores familiares.

La historia familiar de cáncer de mama es un conocido factor de riesgo. La magnitud de este riesgo varía dependiendo del número de familiares con cáncer de mama²³⁶, del grado de parentesco y de la edad en el momento del diagnóstico. El riesgo relativo de cáncer de mama en pacientes con familiares directos afectados es de 1.5 cuando es la abuela, 1.8 cuando es la madre, 2.3 cuando es la hermana y del 14.0 cuando es la madre y la hermana.

Un 20% de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama presentan historia familiar de la enfermedad y solo el 5-10% tienen una verdadera predisposición hereditaria.

5.- Otros factores

La presencia de un patrón mamográfico denso, así como la patología mamaria benigna, aumentan el riesgo de desarrollo de un cáncer de mama,

sobre todo en lesiones proliferativas que cursan con atipia, como la hiperplasia ductal atípica y la hiperplasia lobulillar atípica³⁹⁷.

6.- Predisposición hereditaria²⁴¹

Un 5-10% de los cánceres de mama son resultado de una alteración genética³⁴¹.

a.- *Cáncer de mama hereditario de inicio temprano y síndrome de cáncer mamario ovárico*. Está asociado con la presencia del BRCA-1, que es una anomalía genética del brazo largo del cromosoma 17 (17q21). Una mutación del BRCA-1 es responsable del 45% de los cánceres de mama hereditarios. Las mujeres con una mutación del BRCA-1 tienen una probabilidad de desarrollar cáncer de mama de un 40-87%, con una edad media de inicio a los 45 años y un riesgo aumentado de cáncer contralateral hasta los 70 años. Las mutaciones del BRCA-1 en varones no parecen aumentar el riesgo de cáncer de mama, aunque pueden transmitir un alelo de alto riesgo a sus descendientes³⁵³. Se identificó también el BRCA-2 (13q12-13), cuya presencia es responsable del 35% de los cánceres de mama hereditarios.

Las mutaciones del BRCA son la causa del síndrome de cáncer de mama y ovario, un síndrome familiar con herencia autosómica dominante.

Los cánceres de mama con mutaciones del BRCA, presentan un grado histológico mayor, suelen ser receptores de estrógeno y progesterona negativos, el HER2 tiene menos expresión y a nivel molecular se observa una frecuencia alta de mutaciones de la p53. Todos ellos son datos desfavorables con respecto al pronóstico.

Las mujeres que presentan un riesgo aumentado de cáncer de mama (identificado mediante una adecuada historia y confirmado a través de estudios genéticos) podrían ser candidatas a la incorporación a ensayos clínicos de nuevos fármacos de quimioprevención (aunque actualmente no se recomienda quimioprofilaxis rutinaria con tamoxifeno para estas pacientes), y a mastectomía subcutánea profiláctica.

Existen estudios²⁶³ que indican que la mastectomía profiláctica reduce el riesgo de cáncer de mama entre un 85% y un 100% en mujeres portadoras de mutaciones. Con respecto a la técnica quirúrgica de elección hay que tener en

cuenta que, a mayor cantidad de tejido resecaado, mayor prevención. Por otro lado, la eliminación completa de todo el tejido mamario es casi imposible, por lo que persiste la necesidad de seguimiento. Además, debe realizarse una reconstrucción inmediata de la mama.

Los tipos de mastectomía profiláctica³⁴⁵ que pueden llevarse a cabo son: la mastectomía subcutánea, la mastectomía total y la mastectomía conservadora de piel.

Otro tipo de cirugía que disminuye el riesgo en estas pacientes es la salpingo-ooforectomía bilateral. Algunos estudios indican que proporciona una reducción del 50% para el cáncer de mama y del 90% para el cáncer de ovario. Esta intervención tiene, sin embargo, como efectos colaterales la menopausia precoz, el aumento del riesgo cardiovascular y la osteoporosis.

En pacientes portadoras de mutaciones en el BRCA es conveniente iniciar mamografías entre los 25 y los 30 años. Existen estudios que han demostrado que la resonancia magnética es más sensible que la mamografía y la ecografía en la detección del cáncer de mama en mujeres con predisposición hereditaria.

b.- *Síndrome de Li-Fraumeni*³⁸³. Es un raro desorden genético en el que existe un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama, tumores cerebrales, laríngeos, leucemias, sarcomas de tejido blando, osteosarcomas y cáncer corticosuprarrenal (siendo el cáncer de mama la manifestación más frecuente). Parece deberse a una mutación en la línea germinal del gen TP53. El TP53 codifica una fosfoproteína nuclear, de cuyo funcionamiento normal depende la interrupción del ciclo celular o apoptosis ante un daño del ADN. La ausencia de este efecto inhibitorio contribuye a la acumulación de mutaciones en el ADN.

c.- *Síndrome de Muir-Torre*. Cursa con tumores cutáneos y adenocarcinomas de vías urinarias y gastrointestinales. Las mujeres tienen un 12% de probabilidad de desarrollar cáncer de mama.

d.- *Enfermedad de Cowden*. Es una patología de herencia autosómica dominante, debida a una mutación de un gen del cromosoma 10 conocido

como PTEN. Se asocia con lesiones hamartomatosas, macrocefalia y un mayor riesgo de cáncer de mama, tiroides y endometrial.

e.- *Síndrome de Peutz-Jeghers*. Esta patología que presenta una herencia autosómica dominante, y se manifiesta con poliposis hamartomatosa del tubo digestivo y manchas de melanina en los labios y la mucosa bucal. El cáncer de mama generalmente es bilateral y ocurre entre los 20 y los 40 años.

f.- *Mutación del gen CHEK2*. Se considera responsable del 5% de los cánceres hereditarios.

7.- ¿Etiología viral?

Desde el comienzo de la virología se ha buscado una etiología viral para el cáncer de mama. Se ha aislado el llamado *murine mammary tumor virus* (MMTV), que se sabe produce cáncer de mama en ratas. No se han encontrado, por el momento, conclusiones definitivas para hablar de una etiología viral en el cáncer de mama en humanos.

DIAGNÓSTICO PRECOZ-SCREENING

Un screening o cribado consiste en realizar una prueba a una población asintomática, pero cuyos miembros pertenecen a un grupo de riesgo para desarrollar una determinada enfermedad.

Para evaluar los resultados de los programas de screening, se utiliza frecuentemente la comparativa de la supervivencia entre la población sometida al cribado y la población general. Sin embargo, no es un método adecuado debido al denominado “sesgo del adelanto diagnóstico”, que impide un verdadero efecto sobre el tiempo de evolución de la enfermedad. Para controlar este sesgo, es esencial que los programas de screening se valoren mediante estudios controlados y randomizados, que hayan sido diseñados con la muerte como resultado.

En el caso del cáncer de mama existen diversos métodos de screening, con diferente especificidad, para mejorar la detección del mismo y su tratamiento de forma precoz.

1.-Autoexploración mamaria.

La autoexploración de la mama ha sido recomendada desde 1930 como el primer paso para la detección precoz del cáncer de mama. Sin embargo, no existen estudios que determinen definitivamente que la autoexploración resulte útil para el diagnóstico de tumores de mama en estadíos precoces, ni que esto resulte en una disminución de la mortalidad.

Un estudio en 120.310 mujeres rusas concluyó, en 1999, que el autoexamen no producía ningún beneficio³²⁹. Sin embargo, la mayoría de las asociaciones profesionales recomiendan un autoexamen mensual en mujeres por encima de los 20 años. Esta recomendación está basada en que es una exploración sin riesgo, de bajo coste que puede ofrecer algunos beneficios.

2.-Examen clínico de la mama.

El valor del examen clínico de la mama ha sido documentado repetidamente, pero su contribución exacta es difícil de evaluar debido a la

variación de la habilidad del examinador y al hecho de que siempre debe de ir acompañado de una mamografía.

El beneficio del examen clínico es mayor en mujeres jóvenes, dónde las mamografías son menos sensibles.

En nuestra sociedad, se recomienda hacer una exploración médica anual entre los 30 y los 40 años. A partir de esa edad, además de una autoexploración física mensual, se recomienda hacer una exploración física médica y una mamografía anual. Dado el actual aumento de la esperanza media de vida, se recomienda que las mujeres mayores de 65 años continúen con un seguimiento mamográfico.

3.-Mamografías.

El papel principal de la mamografía consiste en detectar precozmente el cáncer de mama en mujeres asintomáticas, siendo capaz de detectar de 2 a 10 carcinomas de mama por cada 1000 exploraciones realizadas.

La mamografía es capaz de detectar la mayoría de los cánceres de mama, aunque algunos, a pesar de ser palpables, no son detectados debido a que la sensibilidad diagnóstica de esta prueba disminuye en las mamas muy densas. En estos casos, una mamografía combinada con una ecografía es más efectiva en la detección del cáncer de mama. De hecho, en un estudio realizado por Kolb y col.²¹⁸, la mamografía por si sola detectó un 48% de cánceres en mamas densas, mientras que junto con una ecografía se detectaron un 97%.

El sistema de informes y registro de datos de imagen (BI-RADS)¹⁵, del American College of Radiology (ACR), es una herramienta que ayuda al control de calidad, diseñado para estandarizar los informes mamográficos y reducir la confusión en la interpretación del diagnóstico por imagen, además de facilitar el posterior control de las pacientes.

El BI-RADS se divide en 6 secciones:

- *Sección I.- Léxico de mama:* Si existiese algún cambio en la terminología, este debe ser remitido a la ACR para su revisión y posterior aprobación por parte del comité.

- *Sección II.- Sistema de informes:* Se ha diseñado para efectuar una aproximación ordenada a la interpretación de imágenes e informes. Este informe debería estar estructurado en: indicación del estudio, composición de la mama, hallazgos, comparación con estudios previos y valoración global.
- *Sección III.- Seguimiento y monitorización de resultados:* Describe los datos que deben ser recogidos y utilizados para calcular los datos relevantes y que permitan a cada radiólogo valorar sus propias interpretaciones radiográficas.
- *Sección IV.- Capítulo de orientación.*
- *Sección V.- Recogida de datos.*
- *Sección VI.- Apéndices:* Incluyen códigos para el marcaje de las proyecciones mamográficas del ACR, formulario de datos para la estadificación del cáncer de mama, diccionario de datos del atlas BI-RADS, que incluye datos del centro radiológico, datos demográficos del paciente, examen y datos previos del estudio mamográfico (incluidos aquí datos sobre si la paciente es portadora o no una prótesis mamaria o ha sido sometida a alguna intervención tipo reducción mamaria), etc.

Sección I.- Léxico de mama

- **NÓDULO:** Se define como una lesión ocupante de espacio y ha de ser visualizada en dos proyecciones diferentes. Se deben determinar los siguientes datos:
 - Morfología (redondeada, ovalada, lobulada, irregular)
 - Márgenes (circunscritos, microlobulados, ocultos, borrosos, espiculados)
 - Densidad (alta, isodensa, baja)
- **CALCIFICACIONES:** Pueden ser:
 - Típicamente benignas (grandes, redondeadas, bordes lisos)
 - Típicamente malignas (pequeñas, finas, se ven mal)
 - De sospecha intermedia (amorfas, heterogéneas groseras)
 - Patrones de distribución (difusas, regionales, en cúmulos, lineales, segmentarias).

- DISTORSIÓN DE LA ARQUITECTURA
 - o Estructura tubular asimétrica
 - o Ganglios linfáticos intramamarios
 - o Asimetría global
 - o Asimetría focal
- HALLAZGOS ASOCIADOS
 - o Retracción cutánea
 - o Retracción del pezón
 - o Engrosamiento cutáneo
 - o Engrosamiento trabecular
 - o Lesión cutánea
 - o Adenopatías axilares
- LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN (cuadrantes, retroareolar, central o axilar, y profundidad, anterior, media o posterior).

Sección II.- Categorías de evaluación

- Categoría 0.- Se necesitan pruebas adicionales de imagen y/o mamografías previas para comparar. BI-RADS 0

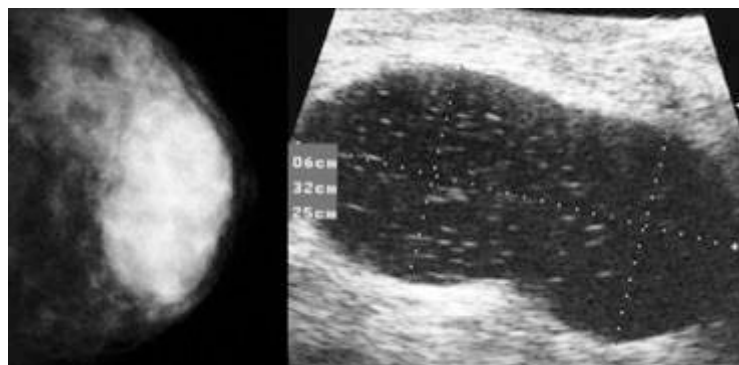


Figura 15.- BI-RADS 0. Tomado de American College of Radiology Breast Imaging and Reporting Data System, 2003.

- Categoría 1.- Negativa. BI-RADS 1.

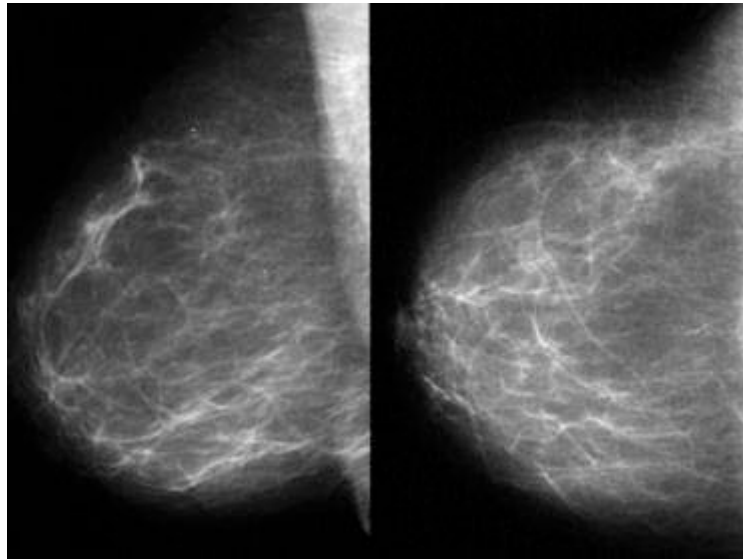


Figura 16.- BI-RADS 1. Tomado de American College of Radiology Breast Imaging and Reporting Data System, 2003.

- Categoría 2.- Hallazgos benignos. BI-RADS 2

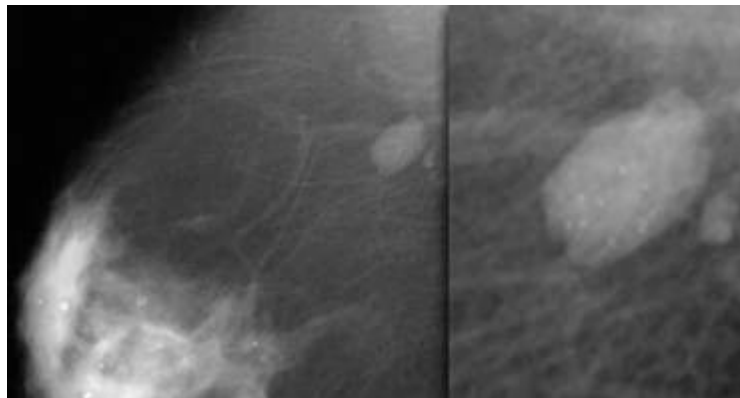


Figura 17.- BI-RADS 2. Tomado de American College of Radiology Breast Imaging and Reporting Data System, 2003.

- Categoría 3.- Hallazgos probablemente benignos. Se sugiere efectuar un control avanzado a corto plazo. BI-RADS 3

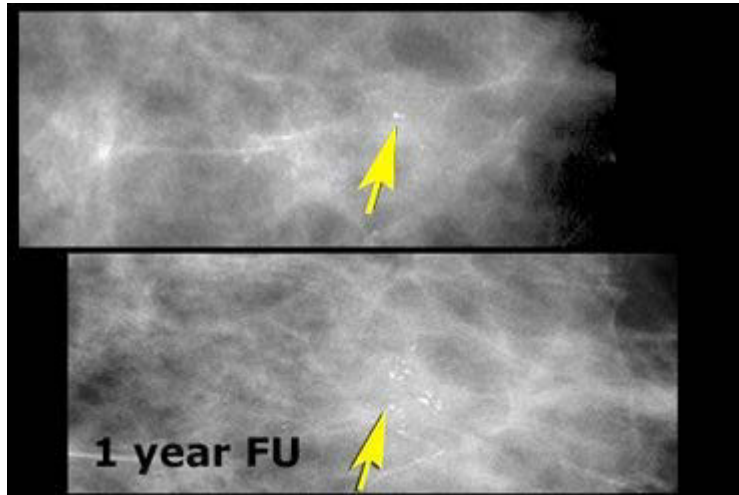


Figura 18.- BI-RADS 3. Tomado de American College of Radiology Breast Imaging and Reporting Data System, 2003.

- Categoría 4.- Sospechosa. Debe considerarse realizar una biopsia. BI-RADS 4

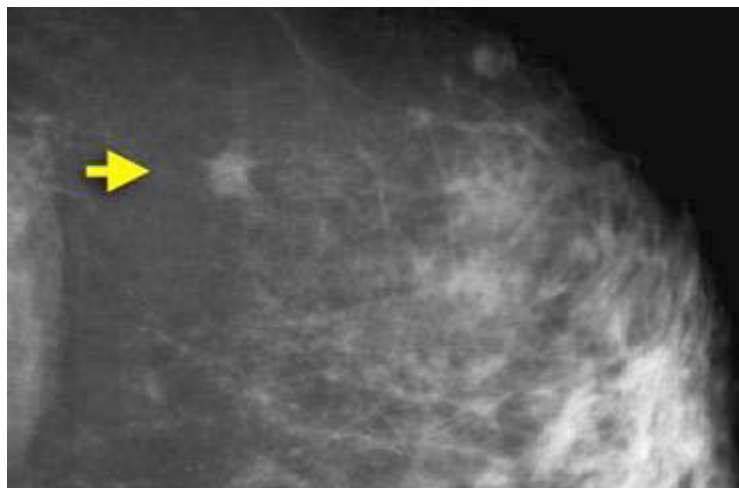


Figura 19.- BI-RADS 4. Tomado de American College of Radiology Breast Imaging and Reporting Data System, 2003.

- Categoría 5.- Altamente sugestiva de malignidad. BI-RADS 5

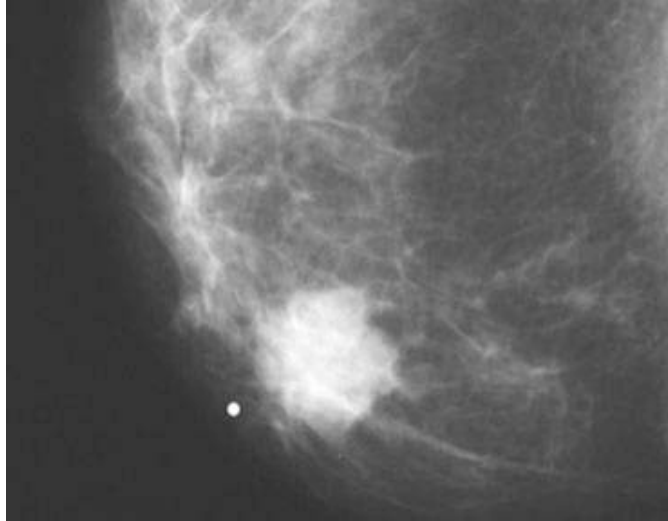


Figura 20.- BI-RADS 5. Tomado de American College of Radiology Breast Imaging and Reporting Data System, 2003.

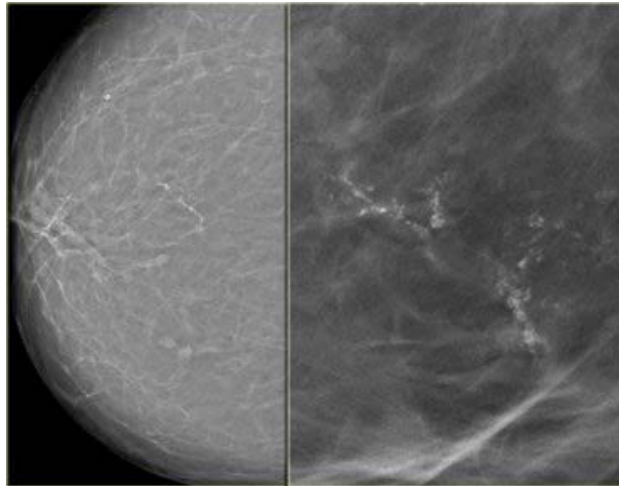


Figura 21.- BI-RADS 5. Tomado de American College of Radiology Breast Imaging and Reporting Data System, 2003.

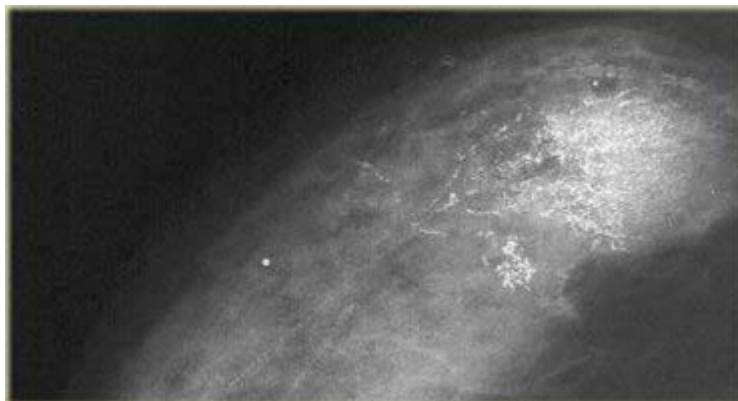


Figura 22.- BI-RADS 5. Tomado de American College of Radiology Breast Imaging and Reporting Data System, 2003.

- Categoría 6.- Malignidad comprobada por biopsia. Se considera la conducta terapéutica más adecuada. BI-RADS 6

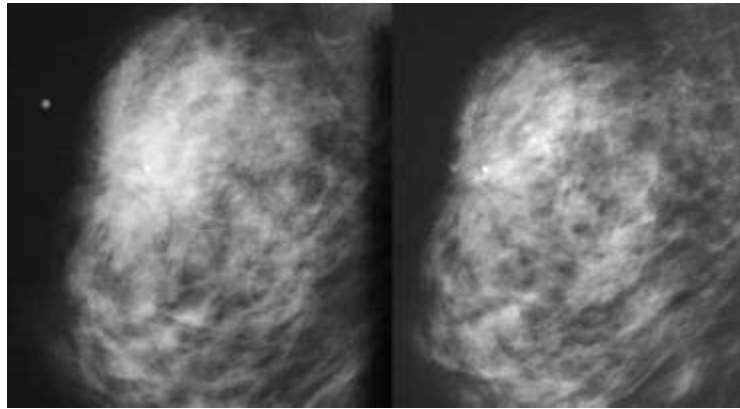


Figura 23.- BI-RADS 6. Tomado de American College of Radiology Breast Imaging and Reporting Data System, 2003.

Sección III.- Seguimiento y monitorización de resultados

Se presentan a continuación un resumen de términos estadísticos que se emplean para la realización de una auditoría básica y completa en un centro de mamografía.

- Mamografía de cribado (screening).- Es la que se realiza a una mujer asintomática para la detección precoz de un cáncer de mama clínicamente no sospechoso
- Mamografía diagnóstica.- Es aquella que se hace a una mujer con signos o síntomas que sugieren un cáncer de mama
- Diagnóstico histológico.- Citología por punción – aspiración con aguja fina, gruesa, biopsia incisional o exéresis quirúrgica
- Un examen de cribado positivo es aquel que comienza por una recitación de la paciente (bi-rads 0), o cuando requiere diagnóstico histológico (bi-rads 4 y 5)
- Un examen diagnóstico positivo es aquel que requiere un estudio histológico (bi-rads 4 y 5)
- Un examen de cribado negativo es aquel que es negativo o que tiene hallazgos benignos (bi-rads 1,2 ó 3)
- El examen diagnóstico negativo es cuando coincide con un hallazgo benigno o posiblemente benigno (bi-rads 1,2 ó 3)

- Cáncer.- diagnóstico histológico de carcinoma ductal in situ o de cualquier tipo de cáncer primario de mama
- Verdadero-positivo (VP).- Diagnóstico anatomopatológico de cáncer en el término de un año tras un examen positivo (bi-rads 0, 4 ó 5, en estudios de cribado o bi-rads 4 ó 5 en estudios diagnósticos)
- Verdadero-negativo (VN).-No hay un diagnóstico AP de cáncer en el término de un año tras un examen negativo (bi-rads 1 ó 2 en estudios de cribado, o bi-rads 1, 2 ó 3 en estudios diagnósticos)
- Falso negativo (FN).- Diagnóstico AP de cáncer en el término de un año tras un examen negativo (bi-rads 1,2,3 en estudios diagnósticos)
- Falso positivo (FP).-
 - o FP 1.- No hay diagnóstico AP conocido de cáncer en el término de un año tras un examen de cribado positivo (bi-rads 0,4 ó 5)
 - o FP 2.- No hay un diagnóstico AP conocido de cáncer en un año tras haber recomendado una biopsia o biopsias quirúrgicas en base a un examen positivo (bi-rads 4 ó 5)
 - o FP 3.- Diagnóstico AP benigno en el término de un año tras haber recomendado una biopsia en base a un examen positivo (bi-rads 4 ó 5)
- Valor predictivo positivo (VPP)
 - VPP 1.- (hallazgos anormales en el estudio de cribado). Es el porcentaje de todos los exámenes de cribado (bi-rads 0,4 y 5) que tienen un diagnóstico AP de cáncer en el término de un año. Una valoración inicial de un estudio de cribado como categoría 4 ó 5 es poco frecuente, pero posible
 - $VPP\ 1 = VP$ (nº de exámenes de cribado positivos)
 - $VPP\ 1 = VP / (VP + FP1)$
 - VPP2.- (biopsia recomendada). Es el porcentaje de todos los estudios de cribado o de todos los exámenes diagnósticos recomendados para biopsia o biopsia quirúrgica (bi-rads 4 y 5) que en el término de un año tuvieron un diagnóstico AP de cáncer
 - $VPP2 = VP$ (nº de exámenes de cribado y diagnóstico recomendados por biopsia)
 - $VPP2 = VP / (VP + FP2)$

-VPP3.- (biopsia ya realizada). Es el porcentaje de todas las biosias realizadas como consecuencia de un resultado positivo en un estudio de cribado o bien diagnóstico o en estudios adicionales de imagen en exámenes de cribado positivos (bi-rads 4 y 5) que dieron un resultado AP de cáncer en el término de un año. VPP3, se conoce también como tasa de malignidad o bien tasa de biopsia positiva (TBP).

$$VPP3=VP \text{ (n}^\circ \text{ de biopsias)}$$

$$VPP3:VP/(VP+FP3)$$

- Sensibilidad.- Es la probabilidad de detectar un cáncer cuando este existe o bien es el número de cánceres diagnosticados gracias a la mamografía en un grupo de población, en el término de un año de las pruebas de imagen, dividido por todos los cánceres en este mismo grupo de población en el mismo período de tiempo.

$$\text{Sensibilidad} = VP / VP + FN$$

- Especificidad.- Es la probabilidad de interpretar un estudio como negativo cuando no hay cáncer; o bien el número de mamografías verdaderas-negativas en una población, dividida por todos los casos negativos reales (que no tienen un diagnóstico AP de cáncer al cabo de un año de haberse realizado la mamografía) en ese grupo de población.

- o Especificidad = $VN / (VN + FP)$

- Tasa de detección de cáncer.- Es el número de cánceres correctamente detectados mediante mamografía por cada 1000 pacientes examinadas con mamografía

- o Este es de gran valor cuando se calcula solamente en exámenes de cribado o bien cuando se calculan por separado los estudios de cribado y los diagnósticos.

- o También se puede calcular separando los cánceres PREVALENTES (encontrados en la primera mamografía realizada) y los cánceres INCIDENTES (encontrados en las siguientes momografías de cribado, realizados en los intervalos recomendados o bien cerca de estos)

- o También se puede calcular por grupos de edad (40-49 años, 50-59 años, etc)

- Tasa de interpretación anormal.- Es el porcentaje de exámenes interpretados como positivos. Para la mamografía de cribado, los exámenes positivos incluyen las categorías bi-rads 0,4 y 5. Para las mamografías diagnósticas, los exámenes positivos incluyen los bi-rads categoría 4 y 5.

Con respecto a las mamografías de screening debemos de tener en cuenta una serie de consideraciones:

- En primer lugar, es importante destacar que la mayoría de las mamografías de screening son negativas.

- Cuando se observa una lesión en una sola proyección es probable que dicha imagen corresponda a una superposición de tejido mamario. En este caso puede estar indicado completar el estudio de screening (BI-RADS 0).

- Es posible identificar un aumento focal asimétrico de densidad en la región anterior y superior de la mama. También está indicado completar el estudio de dicha imagen (BI-RADS 0). Es útil hacer una ecografía.

- La detección de un hallazgo benigno en la prueba de screening (calcificaciones en palomita de maíz) hace innecesario continuar el estudio.

- La presencia de tres o más hallazgos iguales sugiere benignidad, aunque el cáncer puede coexistir junto con lesiones de tipo benigno.

- La presencia de múltiples densidades redondeadas casi siempre corresponde a un proceso benigno.

- Una densidad focal asimétrica en dos proyecciones, como una masa irregular especulada suele corresponder a un carcinoma ductal infiltrante (BIRADS 5).

- Las calcificaciones constituyen el hallazgo más precoz de un cáncer de mama (BIRADS 4).

- Las calcificaciones en el seno de un cáncer de mama no siempre indican que se trate de una lesión precoz.

- El cáncer puede manifestarse en forma de calcificaciones, densidad focal asimétrica, masa verdadera o como una distorsión de la arquitectura.

- No solo es importante realizar el screening. Un tiempo demasiado largo entre las pruebas de screening puede originar que el cáncer sea demasiado grande para ser curado.

- Las calcificaciones en paralelo situadas en las paredes de una estructura vascular nunca son secundarias a cáncer. Cuando son en forma de varilla también suelen ser benignas.

- Las calcificaciones grandes y de morfología irregular casi siempre corresponden a fibroadenomas involucionados. Las que son grandes en “palomitas de maíz” siempre son benignas.

- Las calcificaciones puntiformes, redondeadas y regulares suelen ser benignas, aunque es razonable llevar a cabo un seguimiento a corto plazo ya que la probabilidad de un cáncer es < del 2% .

- Las de centro reluciente o de centro claro, casi siempre son benignas, al igual que las que son en “cáscara de huevo”.

- Cuando son en anillo asociadas a una masa intraductal próximas al pezón probablemente correspondan a un papiloma intraductal benigno.

- Calcificaciones indeterminadas e inespecíficas: Amorfos, que se asocian casi siempre a microquistes

- Calcificaciones probablemente malignas son cuando son pequeñas y de aspecto pleomórfico. Se localizan casi siempre en el componente intraductal. A veces son finas lineales y ramificadas y sobre todo presentan un patrón discontinuo. Calcificaciones de distribución segmentaria.

4.- Ecografía.

La ecografía puede llegar a mejorar la especificidad de la mamografía en cuanto a la caracterización de nódulos y es, con frecuencia, la técnica de elección a la hora de realizar procedimientos intervencionistas.

Algunos hallazgos que nos encontramos ante una ecografía de mama son exclusivos de esta, como la orientación y la ecogenicidad. Otros, como la morfología y los márgenes, son imprescindibles para interpretar las lesiones mamarias.

Utilizando un método similar al empleado en el BI-RADS de mamografía, un grupo de expertos de la ACR y un subcomité llegaron a un acuerdo

consensuado para el desarrollo de un léxico ecográfico y de las categorías de evaluación del BI-RADS de ecografía:

- Ecoestructura circundante (homogénea: grasa, fibroglandular, heterogenea focal o difusa)
- Nódulos
 - o Morfología (ovalada, redondeada, irregular)
 - o Orientación (paralela, no paralela)
 - o Márgenes (circunscritos o bien definidos, no circunscritos o mal definidos que pueden ser borrosos, angulados, microlobulados, espiculados)
 - o Límites de la lesión (interfase abrupta, halo ecogénico, que es una característica asociada a algunos carcinomas y abscesos)
 - o Patrón ecogénico (anecoico o sin ecos internos, como en los quistes, hiperecoico, complejo o mixto, hipoecoico, isoecoicos)
 - o Hallazgos acústicos posteriores (sin refuerzo posterior, con refuerzo posterior como en los quistes, sombra acústica, típica de fibrosis, cicatrices postquirúrgicas, mastopatía fibroquística y neoplasias con reacción desmoplásica, patrón combinado o mixto)
 - o Tejido circundante (conductos de calibre y/o ramificación anormal, cambios en los ligamentos de Cooper, edema, distorsión de la arquitectura, engrosamiento cutáneo, retracción o irregularidad cutánea)
- Calcificaciones
 - o Microcalcificaciones (fuera de un nódulo, dentro de un nódulo).
- Casos especiales
 - o Microquistes agrupados. Suelen ser benignos
 - o Quistes complicados
 - o Nódulos en o sobre piel
 - o Cuerpos extraños
 - o Ganglios linfáticos intramamarios, axilares
- Vascularización

5.- Resonancia magnética.

La RNM con contraste tiene una gran sensibilidad en la detección del cáncer de mama, sobre todo en los carcinomas infiltrantes.

Los criterios morfológicos, tales como las características de los márgenes de las lesiones (espiculados en los cánceres y bien delimitados en las lesiones benignas) en las secuencias de alta resolución, mejoran la especificidad de detección del cáncer de mama. Los estudios dinámicos con contraste habitualmente muestran una captación precoz y un lavado rápido en el cáncer y una captación prolongada y continua en los fibroadenomas.

El American College of Radiology creó un léxico mamográfico como el creado por el Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS).

- Focos.- Un foco es un pequeño punto de realce de menos de 5mm. A veces son múltiples
- Nódulos.- Es una lesión ocupante de espacio
 - o Morfología (redondeada, ovalada, lobulada, irregular)
 - o Márgenes (bien delimitados, irregulares, espiculados)
 - o Realce interno (homogéneo, heterogéneo, en anillo, con septos internos hipointensos, con septos que se realzan)
- Realce no nodular.- Corresponde a un área sin que se defina un nódulo
 - o Distribución (área focal, realce lineal, ductal, segmentario, regional, con múltiples regiones de realce, difuso)
 - o Patrones de realce interno (homogéneo, heterogéneo, puntiforme, en empedrado, reticular)
 - o Simétrico o asimétrico
- Hallazgos asociados
 - o Retracción o inversión del pezón
 - o Hiperseñal ductal precontraste
 - o Retracción cutánea
 - o Engrosamiento cutáneo
 - o Infiltración cutánea
 - o Edema
 - o Adenopatías
 - o Invasión músculo pectoral

- Invasión de la pared torácica
- Hematomas y sangrado
- Artefactos
- Quistes
- Localización de la lesión y profundidad
- Valoración de las curvas cinéticas durante la administración del contraste

UTILIDAD DE LOS PROGRAMAS DE SCREENING

Existe una clara disminución de los índices de mortalidad en mujeres sometidas a un programa de screening de cáncer de mama¹²⁷. El riesgo que supone la exposición a la radiación debe de ser tenido en cuenta, pero existen estudios que muestran que las mujeres de edades comprendidas entre los 50 y los 70 años screeneadas anualmente, tienen 100 veces más beneficio para la detección precoz del cáncer que riesgo de malignidad inducida por la radiación.

El beneficio del screening mamográfico ha sido bien documentado en varios ensayos clínicos randomizados^{18,147,267,311,331,357} que incluyen más de 500.000 mujeres. Todos estos estudios muestran una disminución significativa (entre el 20-30%) del índice de mortalidad de mujeres sometidas a screening por encima de los 50 años. El intervalo entre las mamografías en estos estudios varía entre 12 y 33 meses.

En mujeres entre 40-49 años el beneficio del screening mamario está más controvertido. Algunos estudios sugieren que mientras 270 mujeres entre 50-69 deben de ser screeneadas para salvar una vida por cáncer de mama, en el grupo entre 40-49 años deben de hacerse 2500 estudios para salvar una vida³²². En este grupo de mujeres se presentan más falsos positivos. Sin embargo, actualmente se dice que el screening en estas edades disminuye la mortalidad en un 16%. En estas mujeres, la mamografía digital es más sensible que la convencional. No podemos olvidarnos que las mamas más jóvenes son más densas radiológicamente que las mamas de gente adulta, en quienes el tejido mamario es sustituido por grasa.

En mujeres con riesgo aumentado de cáncer de mama el estudio de screening debe de iniciarse a edades más tempranas. Algunos autores

recomiendan una mamografía anual para las pacientes con BRCA1 y BRCA2 a partir de los 25-35 años⁷². Sin embargo, también parece que estas mujeres con riesgo genético alto, son más sensibles a padecer tumores radioinducidos¹²³.

El cáncer de mama en mujeres jóvenes es relativamente infrecuente, aunque existe un dramático incremento de cánceres de mama en mujeres premenopáusicas en casi todas las partes del mundo. En el año 2005, la Sociedad Americana del Cáncer estimó 1600 casos de carcinoma in situ, 9510 de carcinoma invasivo y 1110 muertes por cáncer de mama en mujeres por debajo de los 40 años¹⁴.

El diagnóstico de cáncer de mama en mujeres jóvenes presenta algunas características específicas, por varios motivos, tejido mamario más denso, menos screenings de rutina, presentaciones atípicas, con diagnósticos en estadios más altos y peor pronóstico que en pacientes mayores^{164,392}.

El cáncer de mama en mujeres jóvenes se asocia con historia familiar de cáncer de mama y/o ovario, y riesgo alto de mutaciones, particularmente de BRCA^{233,268}.

En estas mujeres con riesgo elevado son útiles los test genéticos y la RNM para el diagnóstico precoz. Un estudio reciente³²³ demostró que, en estos casos, el autoexamen detecta el 71% de los tumores, la mamografía detecta el 86%, la RNM detecta el 96%, y la asociación de mamografía y RMN detecta más del 98%.

El resumen más reciente de todos los datos obtenidos después de un periodo de 15 años de observación de un programa llevado a cabo en Estados Unidos con un total de 280.000 mujeres a las que se le practicó mamografía en dos proyecciones, en combinación con exploración física, refleja una reducción de la mortalidad en mujeres de 40-49 años, en comparación con las mujeres de edades entre 50 y 59 años. De ahí que cada vez existan más partidarios de extender el screening de mama a partir de los 40 años y hasta los 65.

Parece claro que son motivos económicos los que hacen que no se incluyan a mujeres entre 40 y 49 años en los programas de screening, ya que esto supondría incluir a un 33% de mujeres más, con el consiguiente aumento de los costes. Sin embargo, en un análisis reciente sobre la tasa de mortalidad en España desde 1981 a 2005 presentado en el II Congreso de la Sociedad Iberoamericana de Imagen mamaria (celebrado en el año 2008 en Viña del

Mar, Chile), se observó una disminución de la tasa de mortalidad del cáncer de mama a partir del año 1993. Probablemente esto sea consecuencia de la puesta en marcha, en el año 1990, de los programas de detección precoz en nuestro país.

Realizando un análisis por décadas de edad, existe una reducción significativa en las décadas 30-39, 40-49 y 50-59, pero no en la década 60-69. Parece, entonces, lógico indicar que la mortalidad de las mujeres a partir de los 65 años no estaría afectada por el cáncer de mama, falleciendo por otras causas. Por lo tanto, la tendencia a aumentar la edad del screening por encima de los 65 años en algunos programas de detección precoz no es rentable, siendo más rentable reducir la edad de comienzo del screening mamario al menos a la década de los 40-49 años.

En cuanto a las proyecciones mamográficas del screening, la realización de una sola proyección produce un aumento en el número de llamadas, aumenta la ansiedad de las pacientes, produce desplazamientos innecesarios y alarga el tiempo de respuesta. Parece que el beneficio radica más en la reducción del porcentaje de recitaciones (especificidad) que en la mejoría de los niveles de detección (sensibilidad). Cuando se realizan dos proyecciones, se diagnostican un 24% más de cánceres y se disminuyen las llamadas en un 15%, incrementándose los costes únicamente en un 0,3%.

Los intervalos entre la realización de las mamografías deberían ser los más cortos posible. Lo ideal es realizarlos anualmente, ya que de esta forma podríamos detectar una mayor tasa de carcinomas de mama en fase curable, y esto repercutiría en el éxito del programa. El intervalo anual es el idóneo, y sobre todo en el grupo de pacientes entre 40-49 años, donde el crecimiento del cáncer es más rápido.

Para valorar la calidad de un programa de detección precoz existen unos índices recomendados por las autoridades europeas:

- Tasa de llamadas. Un porcentaje por debajo del 10% es aceptable, siendo el ideal el 5%.
- Tasa bruta de detección del cáncer. No debe de ser menor del 5/1000 de mujeres con cáncer de mama.

- Tasa de detección de cáncer mínimo e in situ. El estándar del Reino Unido indica que un programa de screening detecta 1,5 cánceres invasivos de menos de 10mm por 1000.
- Tasa de cáncer de intervalo. Cuanto mayor sea el intervalo mayor número de cánceres de intervalo.
- Valor predictivo por la recomendación de biopsias quirúrgicas. Es del orden de menos del 50% en el screening inicial y aumenta en las rondas siguientes.

RADIOLOGIA. PATRONES RADIOLÓGICOS

La imagen normal de la mama que vemos en una mamografía es:

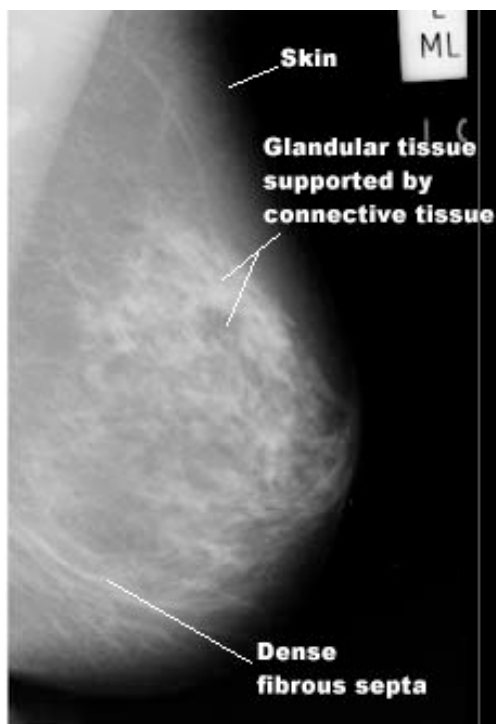


Figura 24.- Imagen mamográfica de una mama normal. Tomado de American College of Radiology Breast Imaging and Reporting Data System, 2003.

Según el patrón radiológico podemos dividir el cáncer de mama en 5 subgrupos radiológicos⁶⁷:

- *Tipo A:* Masa espiculada con o sin calcificaciones.

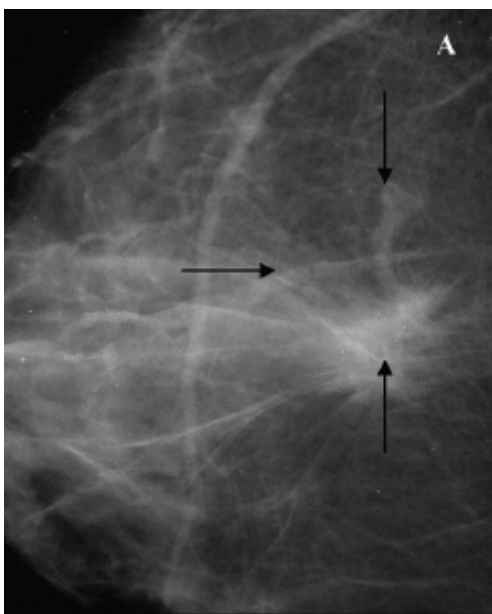


Figura 25.- Patrón radiológico tipo A. Tomado de American College of Radiology Breast Imaging and Reporting Data System, 2003.

- *Tipo B:* Cambios estructurales difusos en la densidad del parénquima con o sin microcalcificaciones sospechosas.

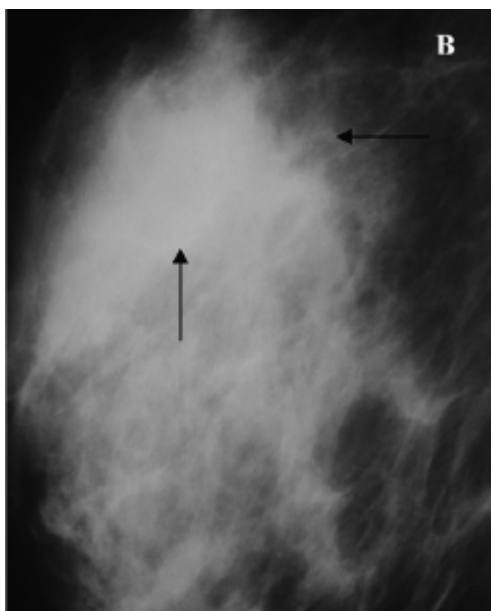


Figura 26.- Patrón radiológico tipo B. Tomado de American College of Radiology Breast Imaging and Reporting Data System, 2003.

- *Tipo C*: Masa evidente con calcificaciones.

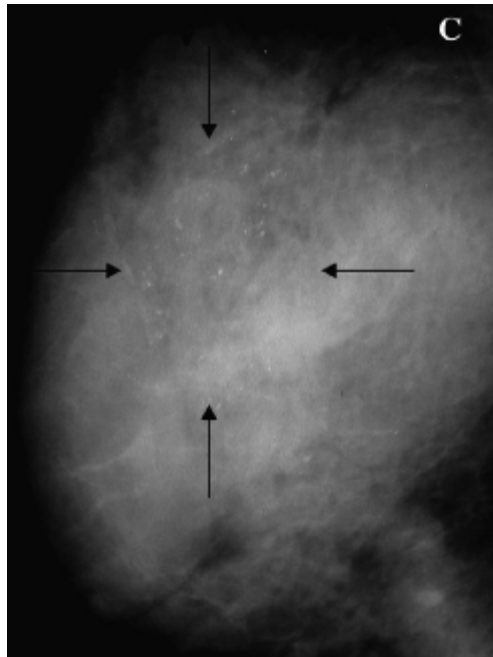


Figura 27.- Patrón radiológico tipo C. Tomado de American College of Radiology Breast Imaging and Reporting Data System, 2003.

- *Tipo D*: Lesiones circunscritas con o sin calcificaciones.

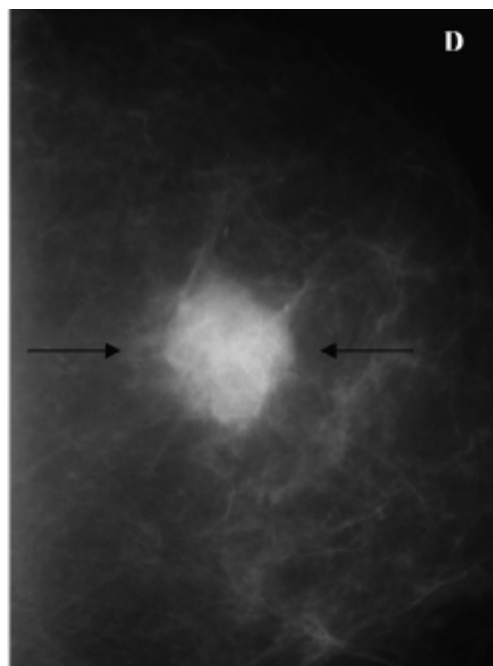


Figura 28.- Patrón radiológico tipo D. Tomado de American College of Radiology Breast Imaging and Reporting Data System, 2003.

- *Tipo E*: No visible radiologicamente.

Existen descritas asociaciones entre alguno de estos tipos radiológicos y determinadas características clínico-patológicas. En un estudio realizado en 411 pacientes²⁰², se obtuvieron los siguientes datos:

- El patrón radiológico tipo A se encontró en el 57% de las pacientes, el tipo B representaba el 11%, el tipo C también el 11%, el D el 17%, y el E el 4%.
- El 37,8% presentaban calcificaciones.
- El tipo A era más frecuente en mujeres postmenopáusicas, eran tumores bien diferenciados y presentaban niveles más altos de ER+, pS2 y tPA.
- El tipo B se detectó en un alto porcentaje de mujeres premenopáusicas, con tumores más grandes, ganglios positivos y pobre diferenciación. El tipo B y la ausencia de calcificaciones fueron factores significativamente asociados con alto riesgo de recaída.
- Además, cuando existen carcinomas contralaterales, el patrón radiológico suele ser similar en los dos tumores¹⁷⁵.

◆ LOCALIZACIÓN DE LESIONES OCULTAS USANDO RADIOTRAZADORES

En casos de lesiones no palpables es necesario el uso de técnicas de marcado para poder acceder a su extirpación completa con márgenes adecuados, cuando tenemos confirmación histológica de malignidad. Los avances de la ecografía y la esterotaxia digital han conseguido este objetivo con gran exactitud, aunque no están exentas de complicaciones.

Mientras que para el diagnóstico de las lesiones no palpables de la mama se han desarrollado multitud de técnicas (punción con aguja fina radiodirigida o ecodirigida, punción con aguja gruesa, mamatomo, etc), para la extirpación quirúrgica completa de una lesión no palpable de aspecto maligno según la

clasificación BIRADS o con confirmación diagnóstica previa, existen dos modelos de marcado: los metálicos y los de carbono al 4%.

En 1998 el Instituto de tumores de Milán publicó una nueva técnica para la localización de lesiones no palpables mediante la inyección intralesional de radiofármacos (ROLL: radioguided occult lesion localisation). El radioisótopo usado es el Tc99 que emite radiación gamma. La técnica es similar al ganglio centinela.

En el 2002, el Instituto Europeo de Oncología publicó los resultados con esta técnica en 812 pacientes con lesión no palpable¹¹⁷. La colocación del radiotrazador fue correcta en el 94,6% de los casos, lo que permitió la extirpación completa con márgenes adecuados.

Otros autores han obtenido resultados similares que se pueden resumir en un total de 1230 procedimientos, de los cuales un 12,7% se trataba de patología benigna y en un 80,8% de tumores malignos. La resección completa del tumor se consiguió en conjunto en el 88,4% de los casos.

◆ TOMOGRAFIA POR EMISIÓN DE POSITRONES EN EL CANCER DE MAMA (PET)

La tomografía por emisión de positrones con F-Fluor-Desoxiglucosa se ha incorporado a la cartera de servicios comunes del sistema nacional de salud establecida por Real Decreto en 2006, pudiéndose emplear en todas las indicaciones oncológicas recogidas en el prospecto del radiofármaco.

La PET se realiza en los servicios de medicina nuclear y se basa en la inyección de un isótopo con glucosa, que penetra en las células corporales de forma similar a la glucosa. El uso de este isótopo en oncología se basa en la mayor avidéz de las células tumorales por la glucosa, debido a su reprogramación metabólica. Una vez que se ha inyectado intravenoso, se espera un tiempo a que se distribuya y luego se inicia la exploración en una cámara PET. Si la cámara lleva incorporado un TAC, se realizan ambas exploraciones a la vez, lo que nos proporciona doble información; morfológica por el TAC y metabólica por el PET, disminuyendo los falsos positivos y negativos.

La cantidad de radiofármaco captado por las células tumorales depende del tamaño del tumor, el grado histológico, la expresión del Ki67, la negatividad para los receptores de estrógeno y el tipo histológico¹⁶⁰.

La PET no es una técnica de elección en el diagnóstico primario de cáncer de mama, ni tampoco es útil como screening. Se puede plantear la posibilidad de realizar un PET para valorar la extensión de la enfermedad cuando ya se conoce el diagnóstico. Hay que hacer notar que no sustituye a la técnica del ganglio centinela para evaluar la afectación ganglionar axilar.

Los pacientes que más se benefician de una PET son aquellas que tienen enfermedad localmente avanzada, pues se evidencia la extensión de la enfermedad fuera de la axila y a distancia. También permite seguir la evolución y la respuesta al tratamiento en función del comportamiento de la actividad metabólica de las lesiones, que varía de acuerdo con la eficacia del fármaco usado y de esta manera sabemos que pacientes responden a un tratamiento y cuales no. También es útil para valorar las metástasis en hígado, huesos (sobre todo lesiones osteolíticas) y ganglios.

◆ LOCALIZACIÓN LESIONES MAMARIAS NO PALPABLES

1.- Guías metálicas o arpones.

Son radioopacas y se utiliza la vía radiológica o ecográfica para su colocación. Cuando la lesión es solo visible por Resonancia, se precisa esta para la colocación. Finalmente se debe de confirmar la localización final del arpón mediante dos radiografías, lateral y craneocaudal.

2.- Inyección de una solución de carbón

3.- Inyección de un radiotrazador (ROLL)

4.- Punción aspiración con aguja fina (PAFF)

5.- Punción biopsia con aguja gruesa (BAG)

6.- Biopsia asistida por vacío (BAV)

7.- Biopsia excisional percutánea (BEP)

8.- Galactografía

RADIOLOGÍA DE LA MAMA RECONSTRUIDA CON IMPLANTES

La Resonancia Magnética Nuclear es la técnica de elección en el estudio de la integridad de las prótesis de mama. Estas pueden tener una única cámara (de suero o de silicona), dos o tres. Los expansores utilizados para reconstrucción mamaria pueden ser puros (totalmente de suero) o tipo Becker, con una cámara central que contiene salino y otra periférica llena de silicona.

La localización de los implantes mamarios puede ser subglandular o subpectoral. Se encuentran rodeados por una cápsula periprotésica, cuyo espesor normal es de 1-2 mm.

Se consideran hallazgos radiológicos **normales** los siguientes:

- Fuga de silicona.
- Pliegues radiales: Son invaginaciones de la cubierta del implante que se manifiestan como líneas hipodensas curvilíneas, que pueden ser seguidas secuencialmente en imágenes consecutivas.
- Herniación capsular: A través de la cápsula del implante

Existen otros hallazgos radiológicos habituales que se consideran patológicos:

◆ **Rotura protésica.**- Puede ser:

- Intracapsular: la más frecuente. El implante está roto pero la silicona no sale de la cápsula periprotésica. En caso de prótesis bicamerales se pueden observar gotas de silicona dentro del suero, lo que se conoce como el “signo del aceite de ensalada”.

- Extracapsular: el gel de silicona proveniente del implante roto se desplaza a los tejidos adyacentes a través de la cápsula fibrosa, formando siliconomas o granulomas de silicona.

◆ **Contractura capsular**

Aunque el diagnóstico es fundamentalmente clínico, si se mide el diámetro transversal de la prótesis y resulta ser inferior al doble del diámetro anteroposterior es probable que exista contractura capsular.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Podríamos clasificar los diferentes tipos histológicos de cáncer de mama en la siguiente tabla:

TIPO HISTOLÓGICO	SUBTIPO	CARACTERÍSTICAS
Carcinoma NOS		No especificado de otra manera
	Intraductal	Es un carcinoma ductal in situ
Ductal	Infiltrante, con predominio intraductal	El carcinoma ductal es el tipo más frecuente de cáncer de mama
	Infiltrante NOS	
	Comedo	
	Inflamatorio	
	Medular con infiltrado linfocítico	
	Mucinoso (coloide)	
	Papilar	
	Escirroso	
	Tubular	
	Otro	
Lobulillar	In situ	Es menos frecuente que el ductal y, en ocasiones, bilateral
	Infiltrante con predominio de componente in situ	
Areolar – Enfermedad de Paget	Infiltrante ³⁹⁴	
	NOS	
Otros	Con carcinoma intraductal	
	Con carcinoma ductal invasivo	
Indiferenciado		

Tabla 1.- Clasificación histológica del cáncer de mama.

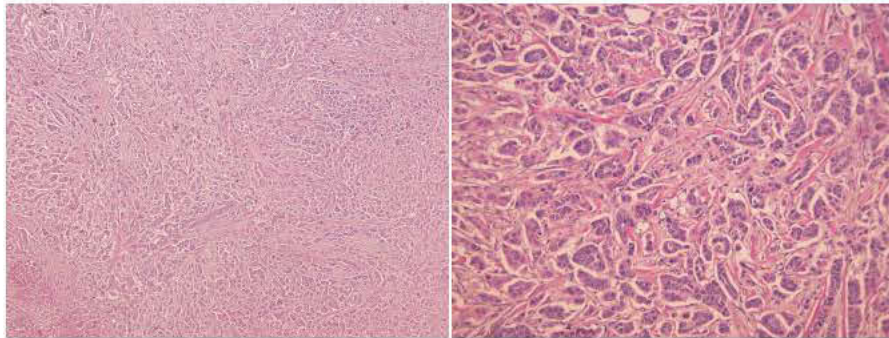


Figura 29.- Imagen a bajo y alto aumento de carcinoma ductal.

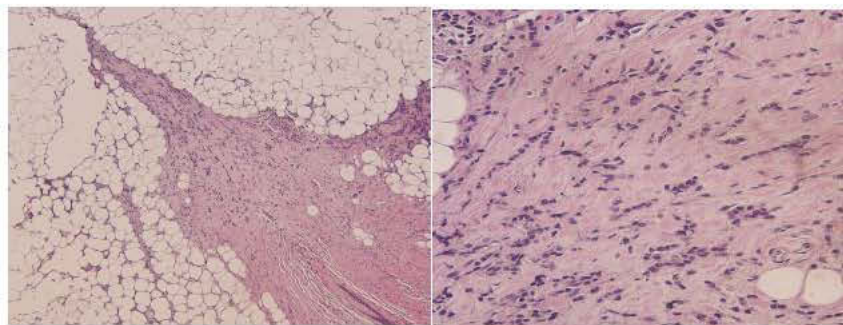


Figura 30.- Imagen microscópica a bajo y alto aumento del carcinoma lobulillar.

El carcinoma ductal infiltrante es el tipo histológico más frecuente, representando el 70-80% de todos los casos. Hablamos de “cáncer de mama infiltrante” cuando las células malignas atraviesan la membrana basal de los conductos o los alvéolos. Además, en la mama se encuentran otras células que no pertenecen a la estructura de lóbulos y conductos, pero que pueden degenerar de forma maligna dando lugar a linfomas, sarcomas e incluso melanomas. Es importante decir también que el carcinoma ductal in situ está aumentando su frecuencia debido al empleo de la mamografía como técnica de diagnóstico precoz. La mayoría de estos tumores no producen sintomatología alguna (salvo ocasionalmente que producen emisión sanguinolenta por el pezón), y su diagnóstico se realiza por la observación de microcalcificaciones en las mamografías.

CLASIFICACIÓN TNM

El American Joint Comité on Cancer (AJCC) establece una clasificación TNM y un estadiaje^{64,337,392}, con implicaciones pronósticas y terapéuticas. Las

decisiones terapéuticas se toman de acuerdo al estadiaje, aunque primariamente se tiene en cuenta el tamaño del tumor, el estado ganglionar, los niveles tumorales de receptores de estrógeno y progesterona, el estado del HER2/neu, el estado pre o post menopáusico y las condiciones generales del paciente.

T.- Tumor primario

- Tx: El tamaño del tumor primario no puede ser medido
- To: No evidencia de tumor primario
- Tis: Carcinoma intraductal o lobulillar “in situ”, o enfermedad de Paget de la areola sin invasión asociada del tejido mamario normal
 - . Tis (DCIS): carcinoma ductal in situ
 - . Tis (LCIS): carcinoma lobulillar in situ
 - . Tis (Paget)
- T1: Tumor de menos de 2 cm.
 - . T1 mic: Microinvasión < 0.1cm
 - . T1a: 0.1cm-0.5cm
 - . T1b: 0.5cm-1cm
 - . T1c: 1cm-2cm
- T2: Tumores de tamaño 2 – 5 cm.
- T3: Tumores de más de 5 cm de tamaño.
- T4: Tumor de cualquier tamaño que presente invasión de la pared torácica o de la piel.
 - . T4a.- extensión a la pared torácica sin afectación del músculo pectoral
 - . T4b.- presencia de edema, incluida piel de naranja o ulceración de la piel o nódulos satélites en la misma mama
 - . T4c.- T4a+T4b
 - . T4d.- carcinoma inflamatorio

N.- ganglios linfáticos regionales

- Nx: Los ganglios no pueden ser testados.
- No: No existen ganglios regionales.
- N1: Presencia de ganglios móviles en la axila ipsilateral.

- N2: Ganglios fijos ipsilaterales o ganglios en la mamaria interna clínicamente aparentes* en ausencia de metástasis ganglionares clínicamente evidentes

. N2a: ganglios ipsilaterales fijos uno a otro o a otras estructuras

. N2b: metástasis clínicamente aparentes en la mamaria interna y en ausencia de ganglios clínicamente evidentes

- N3: Metástasis infraclaviculares ipsilaterales con o sin gánglios axilares o gánglios clínicamente aparentes en la mamaria interna ipsilateral y en presencia de metástasis linfáticas axilares clínicamente evidentes; o metástasis supraclaviculares ipsilaterales con o sin inclusión de gánglios axilares o mamaros internos.

. N3a: metástasis infraclaviculares ipsilaterales.

. N3b: metástasis ipsilaterales en la mamaria interna y ganglios axilares.

. N3c: metástasis linfáticas supraclaviculares ipsilaterales.

- Nota: Clínicamente aparentes esta definida cuando son detectados por imagen (excluyendo linfoscintigrafía) o por examinación clínica groseramente visible patológicamente.

La p delante de la clasificación significa que el estadiaje fue hecho después del estudio anatomopatológico.

*Clasificación Patológica**

- pNX: Los gánglios linfáticos regionales no pueden ser testados porque no fueron resecados para estudio patológico o fueron resecados previamente

- pN0: No metástasis linfáticas regionales histológicamente y no examen adicional para células tumorales aisladas (ITC). Estas células son definidas como pequeñas células gruper < de 0.2 mm , detectadas por inmunohistoquímica o métodos moleculares pero que pueden ser verificadas por tinción de hematoxilina-eosina. Estas células generalmente no muestran actividad maligna por ejemplo proliferación o reacción estromal.

. pN0 (i-): no ganglios linfáticos histologicamente, inmunohistoquímica negativa

- . pN0 (i+): no ganglios linfáticos histológicamente, IHQ + y no IHQ cluster mayor de 0.2 mm
- . pN0 (mol -): no ganglios linfáticos regionales histológicamente y hallazgos moleculares negativos (RT-PCR) (reverse transcriptase-polymerase chain reaction).
- . pN0 (mol +): RT-PCR +
- Nota: Esta clasificación está basada en la disección linfática axilar con o sin disección del ganglio centinela. La clasificación basada solamente sobre la disección del ganglio centinela sin disección axilar es designada (sn) para ganglio centinela, por ejemplo pN0(i+)(sn)
- pN1: Metástasis en 1-3 ganglios axilares y/o en ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por disección del ganglio centinela pero no aparente clínicamente
 - . pN1mi: micrometástasis (entre 0.2 mm y 2 mm)
 - . pN1a: metástasis en 1-3 ganglios
 - . pN1b: metástasis en ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por disección del ganglio centinela pero no aparente clínicamente
 - . pN1c: metástasis en 1-3 ganglios axilares y en ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por disección del ganglio centinela pero no clínicamente aparente (si se asocia con más de 3 ganglios axilares + los ganglios mamaros internos son clasificados como pN3b para reflejar el incremento de la carga tumoral)
- pN2: Metástasis en 4-9 ganglios axilares o clínicamente aparentes en ganglios linfáticos mamaros internos en ausencia de metástasis axilares ipsilaterales fijadas una a otra o a otras estructuras.
 - . pN2a: metástasis en 4-9 ganglios axilares (al menos un depósito tumoral >2 mm)
 - . pN2b: metástasis en ganglios mamaros internos clínicamente aparentes en ausencia de ganglios axilares.
- pN3: Metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios linfáticos infraclaviculares o en ganglios mamaros internos ipsilaterales clínicamente aparentes en presencia de uno o más ganglios linfáticos

axilares; o en más de 3 ganglios axilares clínicamente negativos con metástasis microscópicas en ganglios linfáticos mamaros internos; o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

. pN3a: metástasis en 10 o más ganglios axilares (al menos un depósito tumoral mayor de 2 mm; o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares.

. pN3b: metástasis en ganglios mamaros internos ipsilaterales clínicamente aparentes en presencia de uno o más ganglios axilares; o en más de tres ganglios axilares y en ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por disección del ganglio centinela pero no clínicamente aparente.

. pN3c: metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

M.- Metástasis a distancia

- Mx: La presencia de metástasis a distancia no puede ser testada.
- M0: No existen metástasis a distancia.
- M1: Presencia de metástasis a distancia.

ESTADIAJE SEGÚN AJCC

- Estadio 0
 Tis,N0,M0
- Estadio 1
 T1(incluye T1 mic),N0,M0
- Estadio IIA
 T0,N1,M0
 T1,N1,M0
 T2,N0,M0
- Estadio IIB
 T2,N1,M0
 T3,N0,M0
- Estadio IIIA
 T0,N2,M0
 T1,N2,M0
 T2,N2,M0
 T3,N1,M0
 T3,N2,M0
- Estadio IIIB
 T4,N0,M0
 T4,N1,M0
 T4,N2,M0
- Estadio IIIC*
 Cualquier T,N3,M0
- Estadio IV
 Cualquier T, Cualquier N, M1

*Nota.- El estadio IIIC, incluye cualquier T con pN3. Los pacientes con pN3a y pN3b son considerados operables. Pacientes con pN3c son considerados inoperables.

GRADO HISTOLOGICO

Es muy frecuente la clasificación del grado histológico del tumor según la clasificación de Scarf-Bloom-Richarsson⁵³, que establece tres grados histológicos (con implicaciones pronósticas) de acuerdo con una serie de características anatomopatológicas:

Diferenciación	Regularidad nuclear	Hipercromasia y actividad mitótica	Total	Grado	Pronóstico
(1,2,3)	(1,2,3)	(1,2,3)			
1	1	1	3	I	BUENO
1	1	2	4	I	BUENO
2	2	1	5	I	BUENO
2	1	3	6	II	MEDIO
3	3	1	7	II	MEDIO
3	2	3	8	III	MALO
3	3	3	9	III	MALO

Tabla 2.- Clasificación de Scarf-Bloom-Richarsson.

BIOLOGÍA TUMORAL. INMUNOHISTOQUÍMICA

Las células tumorales se caracterizan por un metabolismo glucídico diferente al de los tejidos normales. En condiciones normales prevalece la glucólisis aerobia, sin embargo, en situaciones de hipoxia aumenta la glucólisis anaeróbica, que produce 18 veces menos ATP por molécula de glucosa y se asocia a una mayor proliferación e inflamación. En los tumores predomina la glucólisis anaeróbica y su ineficacia energética se compensa con un mayor flujo de glucosa. Una captación de glucosa aumentada o la vía anaeróbica constituyen una ventaja para el crecimiento de la célula tumoral²²². Esto se explica por varios motivos, pero sobre todo porque las células tumorales generan ácido láctico, que es el principal producto final de la glucólisis anaeróbica. Este microambiente ácido favorece la autosuficiencia en las señales de crecimiento tumoral, la evasión de la apoptosis (hecho fundamental

para la transformación tumoral), y la resistencia a la quimioterapia. Por otro lado, existe un aumento del potencial replicativo ilimitado por mutación de la p53 (gen inductor de la senescencia celular), aumento de la angiogénesis por sobreexpresión del VEGF, invasión tumoral, metástasis y disminución del sistema inmune, por inhibición de los linfocitos T y las células NK. Mientras tanto, se atraen células inflamatorias del tipo de los macrófagos que participan en la progresión tumoral, potencian la angiogénesis y promueven la migración celular local y ejercen efectos inmunosupresores locales.

La proteinquinasa B o Akt es la oncoproteína más frecuentemente activada en el cáncer mamario, fundamentalmente como consecuencia de la pérdida de la función del gen tumor supresor PTEN y la activación de la subunidad catalítica de la P13K. Es un regulador crítico del metabolismo, crecimiento y proliferación celular, y la activan ciertos oncogenes (ras) y factores de crecimiento (erbB2 y erbB3). Su estimulación contribuye a la génesis del cáncer, preferentemente por inhibición de la apoptosis e incremento de la proliferación celular. Esta íntimamente ligada al efecto Warburg descrito en la célula tumoral⁶⁸.

Los efectos de la acidez son similares a los de la hipoxia: metastatización, invasión y mutación. Muchos autores creen que la acidez es una consecuencia de la hipoxia, de tal forma que una mayor utilización de la glucólisis anaeróbica determinaría una mayor concentración tisular de ácido láctico, pero desde los trabajos de Warburg sabemos que una mayor glucólisis tumoral también ocurre en presencia de suficiente oxígeno. Así pues, la acidez tumoral es una propiedad intrínseca de una mala vascularización, de un metabolismo celular alterado y ocurre independientemente de la hipoxia³³⁹.

La hipoxia tumoral se relaciona directamente con la agresividad, progresión y resistencia a ciertos quimioterápicos.

Especial interés fisiopatológico tiene la interrelación angiogénesis-hipoxia. Los tumores estimulan la angiogénesis mediante la secreción de ciertos factores de crecimiento, siendo los más importantes el VEGF y el factor de crecimiento fibroblástico beta (FGFb).

En los tumores mamarios la alta expresión del VEGF se asocia con un peor comportamiento tumoral, una peor evolución y una mayor capacidad de invasión regional y pulmonar. Su expresión implica una mayor capacidad de

metastatización del tumor y favorece el transporte de las células tumorales a los ganglios linfáticos.

La angiogénesis tiene gran interés en radioterapia, pues las radiaciones ionizantes determinan por sí mismas una hipoxia tisular responsable de la secreción del VEGF.

La apoptosis o muerte celular programada es bloqueada por muchos genes, entre ellos el bcl-2 y la Akt. Existen otros genes, como el Bax y Bak, que la estimulan.

Existen dos vías de apoptosis, la intrínseca y la extrínseca, que difieren en su origen y en algunos de sus componentes bioquímicos, aunque el efecto final sea el mismo, la destrucción celular. Especial interés tiene la interrelación mitocondria-lisosomas en el proceso de apoptosis. Las mitocondrias interfieren activamente en la proliferación celular, diferenciación, apoptosis y en la regulación de la relación glucosa /insulina.

La mitocondria se ha convertido en una diana terapéutica, pues la restauración de su actividad no sólo normaliza el metabolismo energético celular, característico de las células no tumorales, sino que también potencia la producción mitocondrial de ROS (sustancias que reaccionan con el oxígeno), que sensibiliza a la mitocondria e incrementa la susceptibilidad de las células tumorales a los estímulos inductores de muerte¹⁶¹.

La senescencia celular se define como la capacidad limitada de las células para poder dividirse más de un número determinado de veces. Cuando se escapan de dicho proceso, las células adquieren la inmortalización. Para explicarla, adquieren especial relevancia los telómeros cromosómicos, que son estructuras especializadas, situadas en los extremos de los cromosomas y que se acortan con cada división celular, de tal modo que, llegado a un límite, ya no pueden las células dividirse más. Las células de la línea germinal lo solucionan expresando una actividad telomerasa que compensaría dicha pérdida, pero esto no pueden hacerlo las células somáticas. Lo importante es que como consecuencia de la actividad telomerasa se insertan repeticiones teloméricas (TTAGGG) que protegerían el final del cromosoma del reconocimiento para su destrucción y ruptura, por lo cual las células se dividirían indefinidamente. Como integrantes del mecanismo bioquímico merecen destacarse la TEP1, proteína asociada a la telomerasa y la hTERT, que es la subunidad catalítica.

La actividad telomerasa tiene una estrecha relación con la respuesta celular a las radiaciones ionizantes y su intensidad es inversamente proporcional a la dosis recibida.

Cambios en la glándula mamaria relacionados con la edad y la menopausia

La masa glandular de la mama disminuye progresivamente y el tejido mamario es reemplazado por una combinación de tejido graso y un estroma de colágeno^{383,266}.

La expresión de los ER en la mama normal muestra un incremento gradual que comienza en la 3ª década y se aplana la curva alrededor de la 6ª década³⁰⁷.

En contraste, las proteínas estrógeno-inducidas como la progesterona no muestran cambios específicos con la edad ni con su nivel medio de expresión en la mama normal, aunque cambian durante el ciclo menstrual.

La producción de la enzima aromatasa codificada por el gen CYP19A1, aumenta con la edad. La androstendiona y la testosterona se convierten en estrona (E1) y estradiol (E2), respectivamente por acción de la aromatasa. Aunque los niveles séricos estrogénicos postmenopáusicos están disminuidos con respecto a los premenopáusicos, la producción de aromatasa es tal en la mama postmenopáusica que los niveles estrogénicos son similares en la mama en ambas edades³⁷².

La gran mayoría de las neoplasias malignas son edad dependientes, mostrando índices de incidencia que aumentan exponencialmente con la edad, de tal forma que el 75% de los cánceres infiltrantes ocurren en pacientes de 55 años o mayores.

Mediante técnicas inmunohistoquímicas puede detectarse la expresión por parte de células tumorales de receptores de estrógenos y progesterona. Se trata de una tinción que se expresa en el núcleo de la célula en diferente intensidad. Se considera negativa cuando hay expresión en menos de un 10% de células, débilmente positiva entre un 10% y un 20% y positiva cuando más del 20% de células expresan tinción, aunque recientemente se ha bajado el umbral de positividad al 1%³⁸⁹. La positividad para receptores hormonales es

un factor predictivo que permitirá actuar en la enfermedad mediante hormonoterapia.

El HER2 también llamado c-erbB-2/neu es un oncogén localizado en el cromosoma 17 q 21.1 que está amplificado en un 15% – 20% de los cánceres de mama. Codifica una proteína transmembrana llamada epidermal growth factor receptor 2, ErbB2. HER2 constituye uno de los grupos del factor de crecimiento mejor caracterizados. La forman 4 receptores diferentes tirosín-quinasa tipo I (HER1, HER2, HER3, HER4). La sobreexpresión de HER2 activa la proliferación celular, la angiogénesis e inhibe la apoptosis. Esta sobreexpresión se determina por técnicas de inmunohistoquímica siendo la más estándar el Herceptest y la amplificación del gen por técnicas de FISH (hibridación in situ de fluorescencia) o CISH. La determinación del HER2 en la célula tumoral se pone de manifiesto por la tinción de la membrana celular.

Se clasifican los casos según la inmunotinción en:

0= Se tiñen < 10% de células

1+= Se tiñen > 10% de células con tinción incompleta de membrana

2+= Se tiñen > 10% de células con tinción completa de membrana e intensidad débil o moderada

3+= se tiñen > 30% de células con tinción completa de membrana e intensidad fuerte.

El grado 2+ se considera indeterminado y obliga a la utilización de técnicas FISH o CISH (hibridación in situ cromogénica).

En enero de 2007 se publicó en el Journal of Clinical Oncology³⁸⁹ un documento de consenso entre la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) y el Colegio Americano de Patólogos sobre la determinación de HER, y se llegó a las siguientes conclusiones:

- La sobreexpresión de HER2 en el cáncer de mama suele asociarse con características histológicas de mal pronóstico como ausencia de expresión de receptores hormonales, alto grado histológico o alta actividad mitótica.

- Está considerado como un marcador independiente de mal pronóstico tanto en ganglios positivos como negativos y se correlaciona con una reducción de la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.

Existen 2 formas de actuar para el tratamiento del cáncer de mama cuando existe sobreexpresión del HER2:

- Si es en la porción extracelular, a través de anticuerpos monoclonales como el trastuzumab.

- Si es en la porción intracitoplasmática a través de inhibidores de la tirosin-quinasa como el lapatinib.

La P53 es un gen supresor del crecimiento tumoral y se considera positivo cuando se detecta en un 10% o más de las células.

El Ki67 es un antígeno detectado mediante el anticuerpo MIB-1 y está en relación con el índice de proliferación celular. Se consideran lesiones con una alta actividad proliferativa aquellas en las que más de un 15-20% de las células expresan Ki67.

El patrón del incremento de los índices de incidencia de los cánceres de mama varía con la edad dependiendo del tipo hormonal del cáncer. Durante la edad premenopáusicas el incremento de la incidencia es similar entre los cuatro tipos de tumor (ER+/PR+, ER-/PR-, ER+/PR- y ER-/PR+). Los ER-/PR- y los ER-/PR+ aumentan exponencialmente similar hasta la menopausia y luego este aumento declina tras la menopausia, mientras que los ER+/PR+ y los ER+/PR- continúan creciendo exponencialmente, con dos picos, a los 50 años y a los 70 años⁴³.

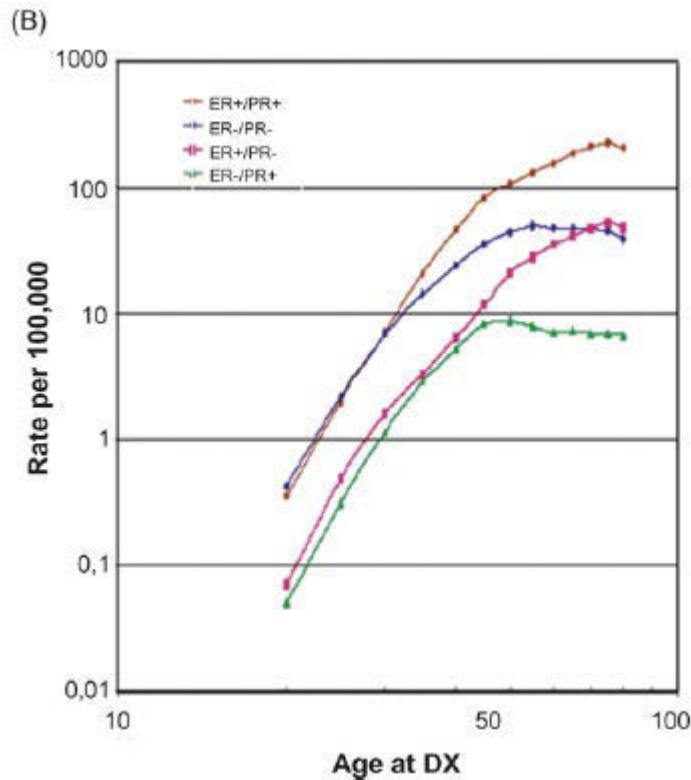


Figura 31.- Positividad/Negatividad de los receptores hormonales en relación con la edad de la paciente en el momento del diagnóstico del cáncer de mama. Tomado de *Benz CC. Impact of aging on the biology of breast cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2008 Apr;66(1):65-74.*

Los tumores de alto riesgo (tamaño grande, ganglios +, alto grado, ER y PR negativos predominan en edades jóvenes, mientras que los tumores de bajo riesgo (tamaño pequeño, ganglios negativos, bajo grado y ER/ PR positivos predominan en edades mayores en el momento del diagnóstico.

Existen importantes diferencias en cuanto al tipo de tumor en pacientes jóvenes y mayores. En general las pacientes mayores muestran una frecuencia mayor de tumores receptores hormonales+, tumores de más bajo grado, p53 normal, ausencia de expresión del c-erbB2 y receptor del factor de crecimiento epidérmico y más baja ploidía, factores asociados con características tumorales favorables^{114,124,364}.

Quong y col.³⁰⁷ encontraron que había un incremento edad-dependiente en la positividad a los receptores de estrógeno, pero que no había edad-dependencia en la expresión de receptores de progesterona, catepsina D, ps2 y bcl2. Los tumores ER+ y PgR-, no responden tan bien al tamoxifeno como los ER- y PgR+, de ahí que deban considerarse diferentes modalidades de tratamiento en las pacientes mayores.

Analizando los datos del SEER (Surveillance Epidemiology and End Results), Anderson y col.¹³, demostraron una distribución bimodal del carcinoma de mama con respecto a la edad y que existen diferentes subtipos biológicos tumorales con respecto a la edad. El primer pico de carcinoma de mama se observa a los 50 años y el 2º a los 70. El carcinoma medular y el inflamatorio es más frecuente en grupos más jóvenes, mientras que el papilar, lobular y mucinoso, fueron observados en grupos de más edad.

Cheung y col.⁸⁴, en una serie amplia de carcinoma de mama, 2078 casos, encontraron un 88% de carcinoma ductal infiltrante. La proporción de pacientes con carcinoma grado 3 (menos diferenciados) fue sustancialmente menor en pacientes mayores (17,1% vs 45,3% en pacientes jóvenes), y la proporción de carcinoma grado I (altamente diferenciados) fue mayor en pacientes mayores que en jóvenes (62,7% vs 37,5%). La enfermedad ER+ es más común en pacientes mayores y el estado ER se correlaciona con el grado de diferenciación.

Durbecq y col.¹²⁸, revisaron 2723 pacientes operadas en el Instituto Jules Bordet de Bruselas. Sus hallazgos sugieren que las pacientes mayores (sobre 70 años), presentan tumores más grandes, >5cm. El Her 2 + disminuye marcadamente en pacientes alrededor de los 70 comparado con pacientes por debajo de los 50 (7% vs 15%). El índice de proliferación en las mujeres mayores, medido por el Ki67, fue mucho más bajo.

Estudios de biología molecular, nos permiten ahora diferenciar diferentes tipos moleculares, y existen multitud de clasificaciones del cáncer de mama de acuerdo con la mayor o menor expresión de los genes^{83,128,209,343}. ER, PgR, HER2, citoqueratinas y receptor del factor de crecimiento epidérmico. Según la expresión de múltiples genes por células tumorales se ha establecido una clasificación molecular del cáncer de mama con implicaciones pronósticas, que comprende los cánceres que se originan en las células superficiales o luminales y los que se originan en las células basales o mioepiteliales, denominados basales. Los luminales tipo A muestran una alta supervivencia mientras que en los basaloides y los HER 2 + la supervivencia es baja. Estos estudios son complejos y no están disponibles en todos los laboratorios, por lo que se ha establecido una correlación con la expresión de receptores hormonales, HER2, determinadas citoqueratinas, factores de crecimiento, Ki67

y c-Kit que pueden determinarse por métodos inmunohistoquímicos. Con todo ello la clasificación del cáncer de mama que se correlaciona con el perfil molecular es:

1. Luminal A: Expresa receptores de estrógenos y/o progesterona, es HER2 negativo y con un Ki67 inferior al 20%.

2. Luminal B: Expresa receptores de estrógenos y/o progesterona, aunque en ocasiones pueden ser negativos. El HER2 puede ser positivo o negativo y el Ki67 es superior al 20%.

3. Basaloide: Los receptores hormonales y el HER2 son negativos, y expresan citoqueratinas 5/6 o 14, factor de crecimiento intraepidérmico y c-kit.

4. HER2 positivo: Los receptores hormonales son negativos, el HER2 es positivo, el Ki67 es superior al 20% y expresan citoqueratinas 8 y/o 18.

5. Luminal C: con un patrón similar al luminal B más algunos genes expresados en los subtipos basal-like y cerbB2+.

6. Normal: con alta expresión de genes manifestados por el tejido adiposo y células no epiteliales.

En general los clasifican en Luminales A y B con ER+ y basal y HER2 +, con ER negativos. Todos estos autores coinciden en que los tumores de bajo grado y ER+ aumentan con la edad, mientras que los tipos ER/HER2- y los HER2+ disminuyen con la edad. A pesar de todo esto no podríamos decir que todos los carcinomas de mama en pacientes mayores tienen buen pronóstico, una proporción significativa de carcinomas de mama en pacientes de alrededor de 70 años está asociado con un pronóstico pobre: el 19% de las series reportadas por Durbecq y col eran ER+ pero de grado III y el 17% eran ER/HER2 negativas.



Figura 32.- Imagen representativa de Santa Águeda.

En la figura 32 se muestra la imagen de Santa Águeda o Santa Agata, mártir siciliana que vivió entre los años 230 y 251. El emperador Quintianus intentó poseerla y, ante la negativa de esta, hizo que se le extirpasen los pechos con tenazas. Es famosa su frase: **“cruel tirano, ¿no te da vergüenza torturar en una mujer el mismo seno con el que de niño te alimentaste?”**.

La primera referencia al tratamiento quirúrgico del cáncer de mama se encuentra en el “Edwin Smith Surgical Papyrus”, descubierto en 1862, que constituye una serie de casos clínicos escritos en Egipto entre el 3000 y 2000 a.C.⁶⁵. En estos escritos está claramente documentado que en los antiguos egipcios extirpaban tumores de mama, y se hace alusión a su incurabilidad cuando el tumor es *sangrante, duro e infiltrante*. Se recoge que el tumor es *como un fruto sin mondar, que es duro y fresco al tacto*.

En el **papiro de Ebers** (1500 a.C.) se evoca la primera intención terapéutica del cáncer de mama, por medicamentos, resecciones o por ignición.

Con la misma idea, **Hipócrates**, en el 400 a.C, decía :”**lo que no cura con medicamentos, cura con cuchillo, lo que el cuchillo no cura, cura con el fuego, pero lo que el fuego no puede curar, se dirá incurable**”. Aunque

él creía que el cáncer de mama era una enfermedad sistémica, que la exéresis del tumor primario era peor que la no exéresis, y que la supervivencia era mayor en aquellas pacientes a las que no se les extirpaba el tumor³⁹¹.

Galeno también creía que el cáncer de mama era una enfermedad sistémica y explicaba la patogénesis del cáncer de mama, diciendo que el tumor era un coágulo de bilis negra. El flujo menstrual aliviaba este acúmulo de bilis negra y esto explicaría el aumento de la incidencia en mujeres postmenopausicas²³. Con todo, Galeno abogaba por el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, extirpando el tumor con un margen de tejido sano.

Leónidas de Alejandría, fue el primero que describió la retracción del pezón como un signo importante de malignidad y junto con **Sorano de Efeso**, en el siglo II, amputaban quirúrgicamente el tumor y usaban el cauterio para contener la hemorragia del lecho extirpado.

Aecio de Mesopotamia, en el siglo VI, destacó que el cáncer de mama podía asociarse con tumoraciones axilares, siendo el primero en destacar las adenopatías axilares como integrantes del cáncer de mama.

Pablo de Egina, médico bizantino del siglo VII, intentó perfeccionar la técnica quirúrgica en el cáncer de mama raspando además los ganglios axilares. Para ello utilizaba el escalpelo en vez de cauterizarlos con hierro al rojo vivo.

Ya en el siglo XI, **Albucasis de Córdoba** recomendaba la extirpación del cáncer de mama únicamente en aquellos tumores que podían researse en su totalidad. Esta idea también fue seguida por **Guy de Chauliac**, de Montpellier, en el medievo.

Andrés Vesalio, en el Renacimiento (1514-1566), hacía una exéresis quirúrgica del tumor y comenzó a hacer hemostasia usando ligaduras.

Fabricio de Acquapendente (1537-1619) extirpaba los ganglios de la axila al mismo tiempo que hacía la mastectomía, y proscribía las exéresis parciales de la mama.

La primera definición conceptual de metástasis se atribuye a **Daza Chacon** (1510-1596), aunque fue **Recamier** en 1829 el primero en acuñar el término, para expresar las siembras cerebrales en una paciente con cáncer de mama.

Marco Aurelio Severo (1580-1656), de Salerno, fue el primero en hacer campaña de prevención contra el cáncer de mama recomendando extirpar lesiones benignas de la mama, ante el riesgo de que se malignizaran.

En los siglos XVIII y XIX se promulgó un tratamiento quirúrgico más agresivo. **Jean Louis Petit** (1674-1750), director de la academia quirúrgica de Francia, fue el primero en hacer hincapié en los ganglios linfáticos regionales agrandados. También promulgaba que se reseca la fascia del pectoral e incluso algunas fibras musculares del pectoral mayor además de la glándula mamaria. Junto con **Alfredo Velpeau** (1795-1867), pueden ser considerados los cirujanos que abrieron las vías a la mastectomía moderna.

Por la misma época, el cirujano francés **LeDran** cambió la teoría humoral de Galeno. En 1757 este cirujano propuso que el cáncer de mama era una lesión local con diseminación linfática²²⁷. De esta manera, LeDran argumentó que la disección de los ganglios linfáticos era una parte integral del tratamiento del cáncer de mama. Sin embargo, esta visión no fue realmente muy aceptada. La teoría humoral de Galeno permaneció muy arraigada durante el siglo XVIII, y muchos médicos eran reacios a descartarla completamente, prefiriendo modificarla. Por ejemplo, el cirujano inglés **John Hunter**²⁴⁵ propuso que el cáncer de mama aparecía cuando se coagulaban los linfáticos y, de esta manera, justificaba la extirpación de los ganglios agrandados en pacientes con cáncer de mama.

Otros cirujanos de la época son considerados pioneros de la cirugía de la mama como Richard Volkmann, Heidenhain, Rotter, Sir James Paget, Joseph Lister o Theodor Billroth.

El tratamiento quirúrgico moderno del cáncer de mama tiene su origen en la mitad del siglo XIX. Durante este período, el patólogo alemán **Rudolf Virchow** postuló que el cáncer de mama se originaba en las células epiteliales y se extendía posteriormente a través de los planos fasciales y los canales linfáticos.



Figura 33.- Rudolf Virchow.

Sus estudios en autopsias fueron la base para el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama hasta el último tercio del siglo XX. En contraste con Galeno, Virchow no consideraba al cáncer de mama como una enfermedad sistémica al principio, sino como una enfermedad local susceptible de curar con cirugía. La teoría de Virchow tuvo gran influencia en el cirujano americano **William Halsted**, que trabajó con muchos discípulos de Virchow a finales del siglo XIX. Podemos considerar a Virchow como el arquitecto de la teoría celular del cáncer de mama y a Halsted como al ingeniero.



Figura 34.- William Halsted.

Así, producto de sus trabajos en el Hospital Johns Hopkins y siguiendo la teoría celular de Virchow, en 1894 Halsted publicó la mastectomía radical como tratamiento quirúrgico de elección del cáncer de mama¹⁷⁶.

A finales del siglo XIX, la mastectomía radical descrita por William Halsted era la intervención standard para el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama y continuó siendo el procedimiento de elección durante las $\frac{3}{4}$ partes del siglo XX. Esta operación incluía la resección de la mama, el músculo pectoral mayor y el vaciamiento axilar de los niveles 1, 2 y 3.

En 1948, **Patey y Dyson**, del Hospital Middlesex de Londres, publicaron una modificación de la mastectomía radical de Halsted consistente en respetar los músculos pectorales²⁹⁶.

También por esa época, **Richard Handley** y **Thackray** describen la afectación de la cadena ganglionar de la mamaria interna y así **Urban** inicia la resección en bloque de la cadena ganglionar mamaria interna junto con una porción de la pared torácica.

Después de la 2ª guerra mundial, en Edimburgo, **McWhirter** propuso una mastectomía simple y radioterapia de alto voltaje para el tratamiento del carcinoma primario de mama²⁵⁹. Podemos considerarlo como el precursor de los fundamentos de la mastectomía conservadora.

Bloom y col., en 1962⁵⁴, publicaron un trabajo con el seguimiento de 250 pacientes con cáncer primario de mama que no recibieron ningún tratamiento. Estas pacientes fueron diagnosticadas a través de autopsias en el Hospital Middlesex de Londres entre los años 1805 y 1933. **Henderson** y **Canellos**¹⁸⁶ compararon el índice de supervivencia de estas pacientes sin tratar del Middlesex con aquellas tratadas en el Johns Hopkins con mastectomía radical entre 1889 y 1933. Las curvas de supervivencia de los dos grupos fueron casi idénticas, sugiriendo que la cirugía contribuye poco a reducir la mortalidad del cáncer de mama. Sin embargo, es importante destacar que, a finales del XIX y principios del XX, las mujeres con cáncer de mama se presentaban con cánceres avanzados localmente y muchas tenían metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. En estos casos es esperable que la cirugía influya mucho sobre la mortalidad.

Desde que el diagnóstico de cáncer de mama fue posible en estadios más tempranos de la enfermedad, el uso de la técnica de Halsted disminuyó drásticamente y comenzaron a emplearse procedimientos menos invasivos. Ya en los últimos años, los trabajos del Profesor **Humberto Veronesi**^{376,378} (de Milan) y del Profesor **Bernard Fisher**¹³⁸ (de Pittsburg, USA) cambiaron diametralmente el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, en el sentido de realizar cirugías menos agresivas en estadios precoces de la enfermedad.

Para decidir la mejor opción quirúrgica, el cirujano debe de tener en cuenta si el cáncer es o no invasivo, cual es su extensión, si la paciente es o no

subsidiaria de radioterapia y las preferencias de la paciente en cuanto al tratamiento.

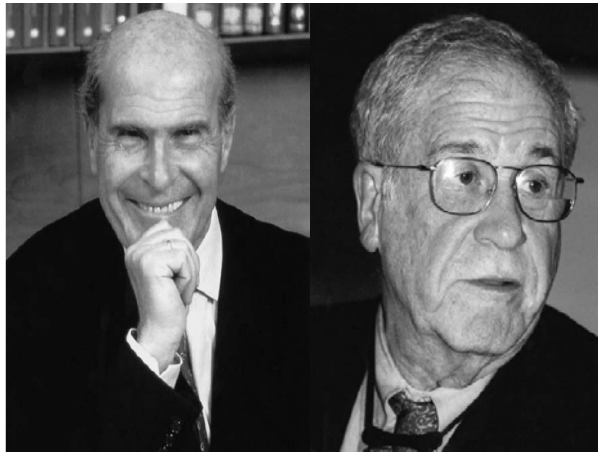


Figura 35.- En la parte izquierda, el Profesor Veronesi y en la parte derecha el Profesor Fisher.

TIPOS DE MASTECTOMÍA

Podríamos resumir los diferentes tipos de mastectomía en la siguiente tabla:

	Radical	Radical ampliada	Superradical	Superradical de Prudente	Radical modificada Patey	Radical modificada Madden	Simple	Subcutánea
Extirpación glándula mamaria con piel	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	×
Pectoral menor	✓	✓	✓	✓	✓	×	×	×
Pectoral mayor	✓	✓	✓	✓	×	×	×	×
Vaciamiento axilar nivel I	✓	✓	✓	✓	✓	✓	×	×
Vaciamiento axilar nivel II	✓	✓	✓	✓	✓	✓	×	×
Vaciamiento axilar nivel III	✓	✓	✓	✓	✓	×	×	×
Ganglios mamaria interna	×	✓	✓	✓	×	×	×	×
Ganglios supraclaviculares	×	×	✓	✓	×	×	×	×
Desarticulación acromioclavicular	×	×	×	✓	×	×	×	×

Tabla 3.- Características de los diferentes tipos de mastectomía.

CIRUGÍA PARA EL CÁNCER DE MAMA INVASIVO O INFILTRANTE

1.- Mastectomía radical modificada (MRM).

En 1948, Patey y Dyson²⁹⁶ introducen la MRM como un procedimiento quirúrgico con los mismos índices de supervivencia que la mastectomía radical (MR) de Halsted para el manejo del cáncer de mama invasivo. Este procedimiento incluye la resección de la mama y el complejo areola-pezón, pero conservando el músculo pectoral y, dado que el cáncer invasivo puede extenderse más allá de la mama, se hace también vaciamiento axilar de los niveles 1 y 2. En los años 60, la MRM ganó en popularidad de tal manera que hoy en día la MR raramente se practica. Las indicaciones para MRM incluyen: enfermedad multicéntrica (tumor presente en diferentes cuadrantes de la mama), imposibilidad de recibir radioterapia (condición necesaria para cirugía conservadora), presencia de tumores grandes en mamas pequeñas y preferencia de la paciente por este tipo de intervención. El vaciamiento axilar está indicado, más allá de la biopsia del ganglio centinela, cuando hay ganglios palpables o cuando los ganglios son positivos por biopsia.

2.- Cirugía conservadora.

A principios de los años 70 fue creciendo el interés por la cirugía conservadora. El primer gran ensayo descrito por el National Cancer Institute de Milan, realizado entre 1973 y 1980, comparó la MR con la mastectomía parcial con vaciamiento axilar seguida de radioterapia para pacientes con cánceres en estadio clínico I. Los resultados no mostraron diferencias en cuanto a la supervivencia y se observaron mínimas diferencias en cuanto a la recidiva local entre los dos tratamientos³⁷⁸.

Entre 1976 y 1984 se hizo un estudio mayor en USA¹³⁸. Más de 1800 pacientes con cáncer de mama en estadios I y II, con tumores mayores de 4 cm, fueron randomizados para recibir mastectomía o mastectomía parcial con o sin radioterapia. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre los 3 grupos en términos generales de supervivencia a los 20 años postcirugía. El índice de recurrencia fue del 14,3% en el grupo de mastectomía parcial seguida de radioterapia comparada con el 39,2% en aquellas pacientes que recibieron solo mastectomía parcial¹³⁹. Este y otros estudios demostraron que

la cirugía conservadora con radioterapia en estadios I y II es preferible a la mastectomía ya que produce similares supervivencias a las obtenidas con la MRM¹. La radioterapia disminuye el índice de recidivas locales al eliminar la presencia de células tumorales residuales.

El objetivo de la cirugía conservadora es conseguir una excisión completa del tumor con márgenes libres a la vez que se consigue un resultado estético aceptable. Se realiza vaciamiento axilar o biopsia del ganglio centinela y tratamientos complementarios con radioterapia y quimioterapia cuando están indicados. No todas las pacientes son candidatas a la cirugía conservadora. Por ejemplo, el embarazo es una contraindicación absoluta debido a la necesidad de radioterapia. Sin embargo, si una mujer embarazada se opone firmemente a la mastectomía se podría realizar cirugía conservadora durante el tercer trimestre del embarazo y demorar la radioterapia hasta después del parto. Otras contraindicaciones absolutas incluyen la enfermedad multicéntrica, una historia de radiación previa de la mama o del tórax y la presencia de márgenes quirúrgicos que continúen positivos después de un intento de reexcisión.

Se consideran contraindicaciones relativas la historia de enfermedad vascular del colágeno, o enfermedad autoinmune, (ya que el tejido mamario responde pobremente a la radiación) y la presencia de un tumor grande en una mama pequeña.

Aunque algunas mujeres no tienen contraindicación para cirugía conservadora, prefieren una mastectomía por el riesgo de recurrencia o por los efectos secundarios de la radioterapia. Otras quieren, simplemente, una mastectomía seguida de reconstrucción.

En la tabla 4 se muestran los estudios prospectivos aleatorios realizados para la comparación de la supervivencia en pacientes con cáncer de mama en estadios I y II en función de si se les realizó una MRM o una cirugía conservadora asociada a radioterapia.

	Tiempo de análisis (años)	Supervivencia de mastectomía (%)	Supervivencia de cirugía conservadora más radioterapia (%)
Instituto Gustave-Roussy	10	79	78
NCI-Milán (Veronesi et al)	13	69	71
NSABP-B-06 (Fisher et al)	8	71	76
NCI-US (Lichter et al)	5	85	89
EORTC 10801 (Van Dougen et al)	7	75	75
Danish Breast Cancer Group	6	82	79

Tabla 4.- Estudios prospectivos que comparan la supervivencia tras MRM o cirugía conservadora más radioterapia.

En ninguno de ellos se observaron diferencias significativas de supervivencia en relación al tipo de cirugía realizada.

3.- Biopsia del ganglio centinela.

El estado de los ganglios axilares es el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama. Aproximadamente dos tercios de las pacientes con cánceres en estadios precoces en los que se hace vaciamiento los ganglios son negativos. El vaciamiento axilar está asociado con una mayor morbilidad, que incluye linfedema, celulitis, disminución de la movilidad del brazo, y cambios de la sensibilidad. A mediados de los años 90 emergió la biopsia del ganglio centinela como una alternativa menos agresiva al vaciamiento axilar. En el momento actual es considerada como un procedimiento standard para el tratamiento del cáncer de mama en estadios precoces.

El ganglio centinela se define como el primer ganglio de la cadena linfática que recibe el drenaje desde el tumor primario en la mama. Cuando su biopsia resulta negativa, se evita el vaciamiento axilar, circunstancia que ocurre en el 65-70% de los tumores T1 y T2. Además, con la biopsia del ganglio centinela es posible realizar un diagnóstico histológico más preciso que permite identificar las micrometástasis y las células tumorales aisladas, con lo que se obtiene una estadificación más exacta que con la linfadenectomía axilar. Varios estudios han demostrado que la biopsia del ganglio centinela es un procedimiento seguro para predecir el compromiso axilar y los índices de recidiva son similares que con el vaciamiento axilar^{277,375}. La biopsia del ganglio centinela se realiza tanto con cirugía conservadora como con mastectomía total para tratar un cáncer invasivo.

La técnica del ganglio centinela (GC) consiste en la inyección de un radioisótopo (Tc 99) o un colorante quirúrgico (azul de isosulfán) en la mama

(realizado habitualmente el Servicio de Medicina Nuclear) el día de la cirugía o el día previo. En la actualidad se considera que es imprescindible el uso de un radiotrazador. Después de aproximadamente 60-90', se hace una linfoescintigrafía para visualizar las vías de drenaje linfático y determinar la localización aproximada del ganglio centinela. Durante el acto quirúrgico, el cirujano escanea la axila con ayuda de una sonda detectora que mide los niveles de radioactividad. Cualquier ganglio que muestre un incremento en el conteo de radioactividad y/o se vuelva azul se reseca y se envía a anatomía patológica. Si, después de un análisis patológico, el ganglio centinela es positivo, se procede al vaciamiento axilar.

Después de completada esta operación, todas las muestras son enviadas a anatomía patológica para más estudios. Durante este análisis final, un GC que resultó negativo puede revelar enfermedad metastásica en el estudio sobre sección congelada, situación que requerirá la realización de un posterior vaciamiento axilar. Aunque el análisis del ganglio congelado es altamente seguro, no es perfecto y pueden ocurrir falsos negativos, por lo que las pacientes deberían estar preparadas para una cirugía posterior. Una célula tumoral aislada o micrometástasis (ganglio mayor de 0.2 mm y menor o igual a 2 mm) puede ser detectado después del análisis anatomopatológico final. El significado de este hallazgo no está claro y la indicación de vaciamiento axilar todavía es muy debatida²³⁹.

Aunque el uso de la biopsia del ganglio centinela está ampliamente extendido, existe una curva de aprendizaje y todavía existe debate entre las instituciones en busca de una técnica óptima, una adecuada selección del paciente y sobre el significado de las micrometástasis. La Sociedad Americana de Oncología Clínica desarrolló recomendaciones para los clínicos y las pacientes sobre el uso de la biopsia del ganglio centinela en estadios precoces del cáncer de mama. El panel concluye que esta técnica no está recomendada en pacientes con tumores mayores de 5 cm, en cánceres de mama invasivos avanzados, en cánceres de mama inflamatorios, en metástasis ganglionares palpables, durante el embarazo, ni en pacientes con cirugía previa de la mama (reducción mamaria), cirugía axilar o cuando la cirugía conservadora se hace para extirpar un carcinoma ductal in situ o un cáncer de mama no invasivo. Sin embargo, sí recomiendan hacer vaciamiento axilar cuando se encuentran

micrometástasis en el ganglio centinela. Estas recomendaciones se irán modificando conforme vayan apareciendo los resultados de más estudios randomizados.

En resumen, y teniendo en cuenta todas las consideraciones anteriormente expuestas, podríamos decir que las diferentes indicaciones para la biopsia del ganglio centinela son las siguientes:

- Indicaciones establecidas:

- . Carcinoma infiltrante < 3cm (T1,T2) sin afectación ganglionar axilar (clínica, ECO, PAAF).
- . Carcinoma intraductal extenso (> o = 4 cm) y/o de alto grado y/o comedonecrosis y/o indicación de mastectomía.
- . Carcinoma infiltrante en el hombre.

- Indicaciones posibles:

- . Carcinoma multifocal
- . Tumores infiltrantes hasta 5 cm
- . Biopsia escisional previa (menos de 1 mes)
- . Antes de quimioterapia primaria con fines de rescate para cirugía conservadora
- . Carcinoma multicéntrico

- Contraindicaciones relativas:

- . Cirugía amplia de la mama (conservadora, de aumento, de reducción)
- . Embarazo, lactancia
- . Antes de quimioterapia primaria con intención terapéutica en carcinoma localmente avanzado
- . Después de quimioterapia primaria (salvo ensayo clínico)

- Contraindicaciones absolutas:

- . Evidencia de afectación ganglionar
- . Carcinoma inflamatorio
- . Cirugía previa o radioterapia previa de la axila

En los últimos años se han comercializado equipos híbridos (SPECT-CT) que realizan fusión de imágenes procedentes de un estudio tomogammagráfico

(SPECT) con un estudio tomográfico (CT). Estas técnicas permiten una mejor localización anatómica y una detección más fácil del GC, incluso en pacientes con un alto índice de masa corporal³⁷¹.

Otro dispositivo usado recientemente para detección del GC de difícil localización con sonda es la Gammacámara intraoperatoria²⁸⁸.

CIRUGIA PARA EL CANCER DE MAMA NO INVASIVO

El incremento del uso de la mamografía como una prueba de screening ha contribuido al incremento del diagnóstico del carcinoma ductal in situ (CDIS). Durante el año 2006²⁰⁸ aparecieron 2.000 nuevos casos.

El carcinoma ductal in situ se caracteriza por la proliferación de células malignas dentro de los ductos, sin invasión del tejido circundante. El carcinoma ductal in situ frecuentemente se manifiesta en una mamografía con la presencia de calcificaciones.

Si no se trata, existe una posibilidad aumentada de que progrese a carcinoma invasivo. Las decisiones con respecto al tratamiento quirúrgico pueden ser muy complejas, ya que el carcinoma ductal in situ puede ser categorizado como un tumor más o menos agresivo dependiendo de una gran variedad de factores, incluyendo el patrón de crecimiento (el comedo es más agresivo que el no comedo), rasgos nucleares (el alto grado nuclear es más agresivo que el bajo grado nuclear), el tamaño tumoral y la multicentricidad.

- Mastectomía total para Carcinoma ductal in situ

El tratamiento tradicional del CDIS consiste en la realización de una mastectomía total incluyendo el CAP⁷³. Las indicaciones incluyen: enfermedad multicéntrica, presencia de calcificaciones sospechosas en la mama, imposibilidad de obtener márgenes libres con una cirugía conservadora, imposibilidad de recibir radioterapia después de la cirugía conservadora y la preferencia de la paciente por esta opción quirúrgica. Al ser un cáncer no invasivo, no está indicado el vaciamiento axilar. Cuando el carcinoma es extenso, en un 10-15% de los casos resultan invasivos tras el estudio

anatomopatológico¹⁰⁵. En estos casos está indicado hacer una biopsia de ganglio centinela.

- **Cirugía conservadora**

Es un método menos agresivo de cirugía para el carcinoma ductal, pero implica el posterior tratamiento con radioterapia. En estos casos, el vaciamiento axilar no está indicado. En el ensayo clínico NSABP B-17¹⁴¹, con un seguimiento a 12 años, la incidencia de recurrencia se redujo en un 58% en aquellas pacientes que fueron tratadas con radioterapia postoperatoria en contraste con las que solo fueron tratadas con cirugía. El ensayo NSABP B-24 demostró que la adición de tamoxifeno reducía significativamente la recurrencia local después de la cirugía y radioterapia¹⁴⁰. El tamoxifeno se prescribe generalmente durante 5 años.

El CDIS es un precursor maligno del cáncer de mama invasivo. El objetivo de la cirugía es conseguir una excisión completa y minimizar las recidivas locales. El grado del tumor³³⁶ y los márgenes libres (>1 mm)¹³¹ son factores importantes en el manejo de estos tumores. La multifocalidad no es frecuente y puede llevar a altos índices de fracaso locales¹⁹¹. Aproximadamente el 50% de las recaídas locales después del tratamiento son en tumores invasivos y no in situ. Las indicaciones para la mastectomía son inciertas, pero la microcalcificación en las mamografías preoperatorias es un factor de riesgo para las recidivas después de la cirugía conservadora. Los tumores grandes (>4 cm) tienen altas tasas de recurrencia y, en estos casos, debería considerarse la realización de una mastectomía. Los hallazgos mamográficos no siempre se corresponden con el tamaño histológico, que suele ser mayor. Si se considera la mastectomía para el tratamiento del CDIS multifocal, al menos 2 áreas de la mama deben de ser biopsiadas para confirmar esto.

Se han realizado ensayos randomizados de radioterapia adyuvante después de la cirugía conservadora para CDIS. En el estudio EORTC¹³¹, los márgenes libres (> 1 mm) se asociaron con un índice de recidiva local del 15% a los 5 años, en contraste con el 36% en pacientes con márgenes afectados (< 1 mm o incluidos) a pesar de el uso de la radioterapia. También los CDIS de bajo grado están asociados con riesgo bajo de recurrencia.

A las pacientes tratadas con cirugía conservadora, rutinariamente se les debería hacerse radiología intraoperatoria de la pieza, ya que la gran mayoría de las lesiones son impalpables y requieren localización radiológica. Además, la unidad de mama tendrá un protocolo para orientar la pieza a la hora de ser enviada al patólogo.

En resumen, los objetivos de calidad que recomiendan estas guías para el manejo del CDIS son:

- 1.- Información de las opciones quirúrgicas: para una posterior elección entre cirugía conservadora y mastectomía, teniendo en cuenta el índice de recidivas locales entre las dos opciones.
- 2.- Las pacientes con CDIS deberían tener acceso a la cirugía conservadora: todas las pacientes programadas para realizar una mastectomía, por elección propia o por consejo, deberían tener la oportunidad de discutir las opciones reconstructiva y tener la opción de realizar una reconstrucción inmediata si es apropiada.
- 3.- Para asegurar el manejo adecuado de la excisión quirúrgica durante la cirugía conservadora es necesario realizar una radiografía operatoria de la pieza y, además, esta debe de ser marcada de acuerdo con unos protocolos que permitan al patólogo orientarla durante el estudio histológico. El tumor tiene que ser resecado sin evidencia de márgenes afectados microscópicamente. Si después de la reunión del comité el margen parece inadecuado se recomendará cirugía posterior para obtener márgenes libres.
- 4.- Minimización del número de intervenciones en mujeres con cirugía conservadora. Más del 95% de las pacientes deberían tener 3 o menos intervenciones, siendo el objetivo obtener un 100% de pacientes con 3 o menos operaciones.
- 5.- Minimización de las recidivas locales después de cirugía conservadora. Las pacientes con tumores mayores de 4 cm o enfermedad multicéntrica serán tratadas con mastectomía. El objetivo es que menos del 10% de las pacientes con cirugía conservadora desarrollen recidiva local dentro de los 5 primeros años.
- 6.- Minimización de la morbilidad de la cirugía axilar. El estadiaje axilar no se recomienda de rutina para pacientes con CDIS aislado. Este se considera si existe un riesgo elevado de enfermedad invasiva. La decisión

de llevar a cabo un procedimiento de estadiaje axilar debería ser discutida preoperatoriamente por el comité. El vaciamiento axilar no está indicado en pacientes con CDIS.

MANEJO QUIRÚRGICO ACTUAL DEL CÁNCER DE MAMA

En 1995 se publicó la primera guía clínica para el manejo quirúrgico del cáncer de mama, después de la introducción por parte del Servicio Nacional de Salud en Reino Unido de un programa de screening para la detección del cáncer de mama. Tras varias revisiones, en el año 2007 el Departamento de Salud publicó la estrategia para la reforma del cáncer con el objetivo de reducir la morbi-mortalidad, promover la prevención del cáncer, realizar screenings y conseguir un diagnóstico y tratamiento precoces.

El manejo del cáncer de mama, desde el punto de vista del diagnóstico, debería ser el mismo independientemente de que se diagnostique a través de un screening o a través de la investigación de la sintomatología mamaria. Así, en el 2009 se publicaron las nuevas guías para el manejo del cáncer de mama²⁶.

Según estas guías el manejo del cáncer de mama debe ser hecho por un equipo multidisciplinar. Distinguen:

- Equipo **diagnóstico**, constituido por:
 - o Cirujanos especialistas en mama.
 - o Patólogos.
 - o Radiólogos.
 - o Enfermeras.
 - o Staff administrativo.
 - o Coordinador.
- Equipo encargado del **tratamiento**, formado por:
 - o Oncólogo.
 - o Cirujano Plástico.
 - o Genetista.
 - o Enfermeras.
 - o Administrativos.

- Especialistas en linfedema.
 - Protésicos
 - Psicólogos.
- Equipo encargado de cuidados **paliativos**.

Sugieren que este equipo multidisciplinar debe reunirse periódicamente y puntualmente para tomar decisiones particulares en cada paciente.

Diagnóstico

Siempre que sea posible un diagnóstico no quirúrgico debe conseguirse a través de un triple asesoramiento: clínico, radiológico y seguido por una biopsia a cielo abierto o por punción-aspiración. Aunque la biopsia a cielo abierto es preferible debido a la información adicional que suministra, existen ocasiones en que solo es posible una biopsia por punción-aspiración. El diagnóstico no operatorio debe ser posible en la mayoría de cánceres invasivos. El número de diagnósticos no operatorios debe de ser de, al menos, un 90% (con un objetivo de más del 95%). Los cánceres no invasivos serán detectados por screening y, al no tener generalmente una masa palpable, el diagnóstico no operatorio será más difícil, aunque el número de diagnósticos debe de ser de al menos un 85% (con un objetivo de más del 90%).

Biopsia excisional

Actualmente es rara desde el triple asesoramiento. Sin embargo, algunas lesiones de mama todavía necesitan biopsias excisionales para ser diagnosticadas. Recomiendan que esta se realice dentro de las 2 semanas siguientes a tomar la decisión de operarse.

Planning del tratamiento e información al paciente

Cada unidad de mama debería tener sus propias *guidelines* hechas por el equipo multidisciplinar. Las decisiones para el tratamiento de los pacientes deberían seguir las instrucciones de las guías. En aquellos casos en los que se salte este protocolo, este hecho debería ser discutido por el equipo multidisciplinar (EMD).

Una vez que se tienen el diagnóstico y el plan de tratamiento, estos deberían ser explicados a la paciente de forma clara, con un familiar o amigo

delante, exponiendo las opciones terapéuticas y anotando todas las incidencias al respecto.

Debe de existir una estricta colaboración entre el cirujano y el oncólogo para consensuar la terapia adyuvante posterior. Se debe planear una estrategia cuidadosa para cada paciente y hay que tener en cuenta factores predictivos del pronóstico en cuanto a supervivencia y recurrencias locales, así como la edad, el estado general de la paciente y las preferencias de esta. También se debe discutir acerca de las posibilidades reconstructivas y del momento idóneo para ello.

El cáncer de mama se puede clasificar en 3 categorías clínicas:

- *Cáncer de mama primario operable.*- La mayoría de los cánceres de mama diagnosticados por screening o por clínica están dentro de esta categoría. La cirugía será el tratamiento de elección de acuerdo con las guidelines. La terapia endocrina (neoterapia) puede estar indicada en algunos casos para disminuir el estadio y poder así llevar a cabo una cirugía conservadora en mujeres post menopáusicas con tumores ER+. Actualmente no existe consenso sobre el uso de quimioterapia adyuvante en estas circunstancias. Sin embargo, los datos disponibles de estudios randomizados muestran que la cirugía conservadora después de la neoterapia adyuvante está asociada con un riesgo aumentado de recurrencias locales.
- *Cáncer de mama primario avanzado localmente.*- El manejo debe ser multidisciplinar. Será necesaria una biopsia a cielo abierto para estadiar el tumor. En algunos pacientes el tratamiento hormonal y quimioterápico y/o radioterápico puede ser el tratamiento inicial más apropiado.
- *Cáncer de mama metastático.*- En estos casos la esperanza media de vida es de 2 años. El tratamiento será fundamentalmente paliativo, para conseguir la mejor calidad de vida posible.

MANEJO QUIRÚRGICO DE LOS GANGLIOS AXILARES

La presencia de metástasis ganglionares es el factor pronóstico más importante del cáncer de mama, por lo que deben ser estudiados histológicamente. Su manejo adecuado es fundamental para prevenir la aparición de una recidiva axilar incontrolada (definiendo la recidiva axilar como la recidiva en la axila propiamente dicha, sin incluir las recurrencias supraclaviculares).

Algunas pacientes con cáncer invasivo pueden ser diagnosticadas de enfermedad axilar previamente al acto quirúrgico. La punción-aspiración con aguja fina guiada por ecografía puede, en ocasiones, diagnosticar la afectación ganglionar. Si se establece un diagnóstico positivo previo de afectación ganglionar en una paciente con un cáncer en estadios tempranos, esta debería ser sometida a un vaciamiento axilar, extirpando todos los ganglios. En estadios avanzados, el nivel de disección debe especificarse, ya que en un vaciamiento axilar total deben ser analizados al menos 10 ganglios en el 90% de los casos.

Idealmente, todas las pacientes con un cáncer invasivo en estadios iniciales deberían ser sometidas a un estadiaje axilar y, si es positivo, debería realizarse tratamiento quirúrgico de la axila.

La disección axilar total es efectiva para el control de la enfermedad local, y se han relatado tasas de recurrencia del 3 al 5% a los 5 años^{12,60,63,78}, aunque en algunos de esos estudios con extirpación del nivel 2 incluían tanto pacientes con resultado positivo como negativo. La tasa de recurrencia ganglionar axilar debe ser menor del 5% a los 5 años, siendo el objetivo que sea menor del 3%. Grados de resección menores, sin la posterior asociación de radioterapia, se asocian a mayores índices de recidiva axilar.

El manejo de las pacientes con ganglio centinela positivo está actualmente bajo discusión. El ensayo EORTC-AMAROS¹³¹ compara el vaciamiento axilar con la radioterapia. El ensayo ACOS-OG Z0011 compara el vaciamiento con la observación sola. La decisión de llevar a cabo un vaciamiento axilar completo o radioterapia axilar si el ganglio centinela es positivo será discutida por el equipo multidisciplinar y la paciente de acuerdo con las guías. El significado de células tumorales aisladas en los ganglios es

actualmente incierto y deberían considerarse como negativos. Por tanto, el tratamiento axilar rutinario no está recomendado.

RECOMENDACIONES PARA EL CA LOBULILLAR IN SITU

Generalmente este tumor es un hallazgo incidental y generalmente es oculto. Este tumor puede no ser un precursor maligno local, pero confiere un riesgo aumentado de 7 veces de cáncer invasivo en ambas mamas^{73,208,239,277,375}.

Se sugiere que las lesiones de mama que contengan carcinoma lobulillar in situ sean resecaadas para diagnóstico definitivo, ya que algunas pacientes pueden tener carcinoma invasivo coexistente.

RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE MAMA

La radioterapia constituye un pilar fundamental en el tratamiento multidisciplinar del cáncer de mama. Este constituye la principal indicación de irradiación en nuestro medio, de tal manera que actualmente aproximadamente el 30% de los pacientes de un Servicio de radioterapia, tienen un cáncer de mama.

El tratamiento del cáncer de mama implica: cirugía, tratamiento sistémico y radioterapia. El tipo de cirugía va desde la mastectomía radical hasta la tumorectomía, acompañadas ambas de vaciamiento axilar homolateral, que en la mayoría de los casos podrá ser solo linfadenectomía del ganglio centinela.

Como ya hemos comentado los estudios comparativos entre cirugía radical y cirugía conservadora^{139,374}, tanto en el carcinoma invasivo como en el intraductal han demostrado que no existen diferencias significativas ni entre la supervivencia ni en el control local de la enfermedad, tras más de 20 años de seguimiento, entre ambas opciones terapéuticas. Por ello, la opción conservadora constituye el tratamiento de elección en los estadios precoces de la enfermedad, independiente del tipo histológico del tumor.

Aunque la efectividad clínica de la radioterapia está probada, en ciertas regiones las mujeres son tratadas por mastectomía o por tumorectomía solo. Esto es especialmente común en mujeres que viven lejos de un centro que disponga de radioterapia^{27,125,136,174}. Las dificultades logísticas que acompañan a 6-7 semanas de radioterapia contribuyen a esta discrepancia entre la práctica clínica ideal y lo que se hace en realidad en estas regiones. La radioterapia es un componente integral de la cirugía conservadora ya que disminuye el índice de recidiva local y mejora la supervivencia⁸⁷.

Las contraindicaciones del tratamiento conservador dependerán de la obtención de un resultado estético aceptable y de la imposibilidad de realizar radioterapia. Así se contemplan como posibles contraindicaciones a aquellos casos en que la relación entre el tamaño del tumor y la mama comprometa el resultado estético, aunque actualmente se puede considerar la quimioterapia neoadyuvante citorreductora previa. El cáncer multicéntrico, el

embarazo, la radioterapia previa y las enfermedades del tejido conjuntivo son contraindicaciones absolutas.

En caso de irradiación tras cirugía, la radioterapia debe realizarse durante los 6 meses posteriores a la intervención quirúrgica si la paciente recibe quimioterapia y podrá iniciarse a los 15 días y se recomienda hacerlo antes de los dos meses en aquellos casos que no precisen quimioterapia, y en aquellos casos, cada vez menos frecuentes, en que el esquema quimioterápico utilizado no incluya antraciclinas podrá realizarse de forma concomitante.

En los últimos años, la radioterapia ha experimentado un gran cambio tecnológico. De la radioterapia basada en imágenes de radiología convencional, dosimetría en un punto o en un único plano, tratamiento con unidades de cobalto y conformación de campos con bloques de plomo o moldes de cerrobend, se ha pasado a la radioterapia conformada, basada en imágenes de TAC, RNM o PET o la fusión de ellas, dosimetría en tres dimensiones, histogramas dosis-volumen y tratamiento con aceleradores lineales multienergéticos que permiten la conformación automática del haz e incluso la modulación de intensidad y sistemas de control con imagen portal o incluso la denominada radioterapia guiada por la imagen.

El protocolo unificado en el cáncer mama de la sección de Patología mamaria de la Asociación Española de Cirujanos establece las siguientes indicaciones de radioterapia:

a.- Sobre el lecho quirúrgico

T2(>4 cm), T3, T4

N(+) más de 3 ganglios

Cirugía no radical

Bordes quirúrgicos afectados

Invasión perineural linfática o del músculo pectoral

b.- Sobre la axila

3-7 ganglios

Infiltración capsular y de grasa axilar

c.- Sobre la cadena mamaria interna

Más de 3 ganglios axilares

Afectación mamaria interna

Tumores de cuadrantes internos y retroareolar > 2 cm
d.- Sobre la fosa supraclavicular
No vaciamiento axilar
Más de 3 ganglios axilares
Afectación supraclavicular
Tumores de cuadrantes internos y retroareolar > 2 cm.

Actualmente las guías publicadas establecen la indicación para la radioterapia en T3 o tumores localmente avanzados (estadío 3) con 4 ó mas ganglios y existe controversia en estadios T1 T2 y de 1-3 ganglios. En este sentido y como ejemplo de un estudio multicéntrico, en una encuesta en China hecha a todos los centros que hacían radioterapia para cáncer de mama, se encontraron los siguientes datos acerca de la radioterapia⁴⁰⁰.

El intervalo entre la cirugía y el comienzo de la radioterapia fue de 6 semanas de media.

En pacientes con márgenes quirúrgicos negativos, que estén recibiendo quimioterapia adyuvante, puede retrasarse el comienzo de la radioterapia por encima de 7 meses, sin afectar al índice de recidivas, o a la supervivencia a los 5 años²¹.

La proporción media de pacientes que recibieron quimioterapia y/o hormonoterapia fue del 90%. El esquema de tratamiento adyuvante usado fue en el 75,7% el “sándwich”, es decir quimio-radio-quimio. El 97,1% de los hospitales que contestaron a la encuesta, indicaron la radioterapia en T3 o Estadío III y/o 4 ó más ganglios axilares. El 87,6% la indicaban también en T1-T2 y 1-3 ganglios. El 63,8% en T1-T2 N0 con tumores en el centro o en el cuadrante interno y el 11,9% en T1-T2 N0.

Clásicamente la radioterapia de la mama se usa para el tratamiento del cáncer de mama seguida de la tumorectomía. Sin embargo estudios retrospectivos han mostrado que la incidencia de tumor fuera del lecho quirúrgico es baja en estadios precoces y similar a la aparición de tumor contralateral, por lo que esto sugiere que la radioterapia de toda la mama no reduce la aparición de tumores fuera del lecho quirúrgico^{138,376,377}, y éstos en realidad constituyen nuevos cánceres primarios. Por este motivo, parece que la

radioterapia parcial de la mama (lecho de la tumorectomía), produce resultados similares que la radioterapia de toda la mama³⁵⁴.

En un estudio multicéntrico Tinterri y col.³⁶⁵ estudiaron las diferencias en cuanto a los índices de recidiva local en 749 mujeres entre 55 y 75 años con cáncer invasivo de mama en estadios precoces, con o sin radioterapia postcirugía. Los resultados que obtuvieron fueron que el índice de recidiva fue del 2,5% en el grupo de mujeres tratadas solo con cirugía conservadora y del 0,7% cuando se asoció radioterapia. No encontraron diferencias significativas de la supervivencia global ni de la supervivencia libre de enfermedad a distancia.

La Sociedad Americana de cirujanos de la mama y la Sociedad Americana de Braquiterapia han publicado recomendaciones para seleccionar a las pacientes subsidiarias de radioterapia parcial^{16,213}. Ambas sociedades recomiendan limitar la braquiterapia a pacientes con carcinoma ductal infiltrante (la sociedad americana de cirujanos de la mama también incluye el carcinoma ductal in situ), tumores de 3 o menos cm. de tamaño, márgenes microscópicos negativos, y ganglios axilares negativos. La Sociedad de cirujanos de la mama incluye pacientes con una edad mayor o igual a 50 años y la sociedad de braquiterapia incluye pacientes por encima de los 45 años. Pawlik y colaboradores encontraron que solo el 27.4% de las pacientes (122 de 443) cumplían los 5 criterios de selección²⁹⁷.

El ensayo clínico randomizado en USA (NSABP B-39/RTOG 0413) y otro similar Europeo a cargo de la GEC-ESTRO^{169,285} incluyen criterios menos restrictivos y permiten incluir pacientes con histología de lobulillar y además el americano incluye pacientes con tres ganglios positivos y el Europeo incluye pacientes con micrometástasis pN1 mi.

En el ensayo DBCG82²²⁵, Kyndi y colaboradores recomiendan radioterapia postoperatoria solo en pacientes con alto riesgo de recidiva local. Según estos autores existen tres grupos de diferente riesgo de desarrollar recurrencia local. El grupo “bueno”, está definido por presentar al menos 4 de estos 5 criterios. 3 ó menos ganglios positivos, tumor de menos de 2 cm, grado 1 de malignidad, receptores de estrógeno o progesterona positivos y HER2 negativo. El grupo “pobre” incluye al menos dos de los tres criterios desfavorables, a saber: más de 3 ganglios, tumor mayor de 5 cm, y grado 3 de

malignidad. El grupo "intermedio", esta entre los dos anteriores. La reducción más pequeña de probabilidad de recidiva local después de la radioterapia a los 5 años (11%) fue vista en el grupo "bueno". La reducción de la mortalidad a los 15 años también fue del 11% en este grupo. La mayor reducción del índice de recidiva local tras la radioterapia se vio en el grupo "pobre" (36%), aunque esto no se correspondía con una reducción de la mortalidad a los 15 años.

Pacientes con 1-3 ganglios positivos y edad joven, grado III, o enfermedad ER negativo, tienen un alto riesgo de recidiva locoregional, aproximadamente del 15-20% a pesar de la cirugía conservadora, radioterapia de toda la mama y terapia sistémica (hormonal y quimioterapia). Estos pacientes se benefician de radioterapia que incluya los ganglios regionales³⁶⁶.

En general, las guías internacionales actuales y los estamentos de consenso no recomiendan el uso de la radioterapia postmastectomía en cánceres con ganglios negativos excepto en T3 ó T4^{162,310,368}. La radioterapia está indicada cuando hay 4 ó mas ganglios. Hay una controversia continua acerca del valor de la radioterapia postmastectomía cuando existen de 1-3 ganglios. Estas guías están basadas en los resultados de amplias series del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group⁸⁷.

El uso de la radioterapia postmastectomía en pacientes con ganglios negativos debe de considerarse cuando existen factores de riesgo de recidiva local, invasión linfovascular, grado III, tumores de más de 2 cm y en pacientes premenopausicas o de menos de 50 años. Sin factores de riesgo, el índice de recidiva locoregional es del 5%, con dos de estos factores de riesgo la probabilidad aumenta al 15%³¹⁶.

Los índices de recidivas locales de los cánceres de mama en estadíos tempranos están disminuyendo tras la cirugía conservadora²⁴³. La cirugía de la mama está actualmente más estandarizada tras la publicación de las guías prácticas en el manejo del cáncer de mama, se hace cada vez más por cirujanos especialistas. El tratamiento sistémico (hormonal y quimioterapia) es cada vez más efectivo y recomendado a más pacientes. El tamoxifeno a dosis de 20 mg diariamente durante 5 años, reduce el riesgo de recidiva local en un 50% de pacientes con cánceres en estadíos precoces y ER +. En mujeres postmenopausicas los inhibidores de la aromatasa han disminuido el índice de recaídas locales del 50% al 20-30%⁹³. La poliquimioterapia reduce el riesgo de

recaída local más del 30%¹²⁹. Un estudio comparativo entre el tratamiento con antraciclina y CMF (ciclofosfamida, metotrexato y fluoruracilo), reduce significativamente el índice de recaídas. También el uso del Trastuzumab disminuye las recaídas en pacientes HER2+³⁴² y las técnicas de radioterapia también han mejorado incluyendo los dispositivos de inmovilización (breast borrad, vacuum bag), el planning de tratamiento basado en la tomografía computerizada y los aparatos electrónicos de imagen.

En un estudio randomizado de 5318 pacientes, un grupo recibió 50Gy en 25 sesiones y un subgrupo 15 a 16 Gy a mayores de radio total de la mama versus no radio adicional¹⁹. En el grupo con dosis adicional el índice de recaída fue aproximadamente la mitad. Es posible que la administración sistemática de dosis adicional de 10 a 16 Gy en fracciones de 2 Gy contribuyan a la disminución actual de los índices de recaída locales.

Otro factor que influye en la disminución del índice de recidivas locales es la edad de las pacientes. El US Surveillance Epidemiology and End Results (SEER), confirma un incremento en la proporción de pacientes mayores que tienen cáncer de mama, en las últimas décadas. Las mujeres por encima de los 65 años diagnosticadas de cáncer de mama eran del 37% en 1973, el 46,7% en 1995, y esta tendencia seguirá en aumento en los próximos años. El riesgo de recidiva local es inversamente proporcional a la edad, tanto en pacientes radiadas como no radiadas¹⁹. Los factores que explican esto no son muy claros, pero parece que influyen: más ER y PR positivos, índices de proliferación más bajos, menos presencia del c-erbB2 y más presencia de diploidia^{124,271,114}.

Se han llevado a cabo muchos estudios para testar la asociación de la patología del tumor con el índice de recidivas locales, con resultados muy dispares; el EORTC 10801, el DBCG-82TM, el EORTC boost trial y la revisión del EBCTCG de los efectos de la radioterapia después de la cirugía conservadora. Estos estudios analizan, como decimos con resultados dispares, la influencia de la edad, el tamaño tumoral, el estado de los ganglios axilares, el grado del tumor el estado de los receptores estrogénicos y la invasión microvascular. El único factor que tuvo valor pronóstico en todas las series que lo analizaron, fue la invasión vascular. Además este factor parece tener relación con el tamaño del tumor, grado más alto y estado de los ganglios.

Serán necesarios estudios prospectivos que evalúen la invasión vascular, para entender el significado sobre el pronóstico de este hallazgo patológico.

En cuanto a la implicación del margen quirúrgico, decir que un margen positivo no siempre es indicación de radioterapia postoperatoria en el cáncer de mama precoz³⁶⁷. Algunos estudios sugieren que las pacientes con ganglios negativos y con márgenes afectados solo requieren radioterapia si se acompaña de alguno de los siguientes factores: edad de menos de 50 años, tamaño tumoral T2, grado III e invasión tumoral.

RADIOTERAPIA DE LA TOTALIDAD DE LA MAMA

El cáncer de mama en estadíos tempranos (I y II), se trata quirúrgicamente con tumorectomía con márgenes libres o mastectomía. La enfermedad axilar se maneja con vaciamiento o biopsia del GC y vaciamiento posterior cuando es positivo. La Radioterapia se usa en caso de cirugía conservadora o se hace a la pared torácica después de la mastectomía si hay ganglios axilares o existen otros rasgos adversos que se discuten más abajo.

Estudios randomizados demuestran que no existen diferencias significativas en el índice global de libre enfermedad o supervivencia entre las pacientes tratadas con mastectomía y las tratadas con cirugía conservadora y radioterapia de la totalidad de la mama. El principal beneficio de la cirugía conservadora más la radioterapia es la preservación de la imagen corporal y una mejor calidad de vida. Estudios randomizados que evalúan el uso de la cirugía conservadora más tratamiento adyuvante sistémico han demostrado índices más altos de recidiva local que después de la cirugía conservadora más radioterapia y tratamiento sistémico, pero no mayor índice de supervivencia. La cirugía conservadora requiere: 1) imágenes mamarias de alta calidad (mamografía y ecografía) y servicios de patología que aseguren márgenes libres tras la excisión, 2) cirujanos experimentados en conseguir un buen resultado cosmético con márgenes libres tras la excisión, y 3) facilidad para la radioterapia.

La radioterapia debería comenzar sin mucho retraso tras la cirugía conservadora porque un intervalo prolongado podría comprometer el control local de la enfermedad. Cuando está indicada la quimioterapia, la radioterapia puede seguir a la quimioterapia, pero para pacientes con márgenes quirúrgicos escasos, la radioterapia puede darse primero. En un ensayo clínico randomizado no hubo diferencia significativa con ningún evento en cuanto a las metástasis a distancia o la mortalidad cuando se empezaba el tratamiento con radioterapia o con quimioterapia.

La quimioterapia concomitante puede reducir el tiempo global de tratamiento, pero se debería evitar la administración simultánea de antraciclinas para evitar el riesgo aumentado de morbilidad cardíaca y dérmica. Pautas de tratamiento con CMF (ciclofosfamida, metotrexato y fluoracilo) son efectivas en cuanto al coste y pueden administrarse de forma simultánea a la radioterapia. La radioterapia debería estar completa sin retraso del tiempo global de tratamiento.

La mayoría de las recidivas locales aparecen en la vecindad del lecho tumoral primario. Por esta razón, la irradiación parcial de la mama está actualmente en investigación. Por el momento, la cirugía conservadora debería completarse con la radiación de toda la mama.

RADIOTERAPIA POSTMASTECTOMÍA

- Cáncer de mama en estadios precoces

La mastectomía total continúa siendo el tratamiento apropiado para muchas mujeres con cáncer de mama. La RT postmastectomía mejora sustancialmente el control local. La recidiva local con la mastectomía generalmente aparece dentro de los 12-24 primeros meses, incluso después de la terapia sistémica adyuvante. La recidiva local más frecuente es en la pared torácica, seguida de la fosa supraclavicular. El factor de riesgo más alto es la positividad de los ganglios axilares. Otros factores de riesgo son los tumores grandes, los márgenes de resección afectados y la invasión linfovascular.

Muchos estudios demuestran que el uso de la RT postmastectomía mejora la supervivencia global en las pacientes con ganglios axilares. La RT postoperatoria de la pared torácica y la fosa supraclavicular está recomendada en todas las pacientes con 4 o más ganglios positivos, y debería también considerarse en pacientes con 1-3 ganglios. La radiación de la axila debería darse solo en aquellas pacientes que no tuvieran un adecuado vaciamiento axilar. Las regiones axilar y mamaria interna son relativamente sitios poco frecuentes de recidiva (comparado con la pared torácica), mientras que la morbilidad producida por la irradiación axilar (edema del brazo) o de la región mamaria interna es alta.

Con técnicas sofisticadas de tratamiento, la radiación de la zona mamaria interna está indicada en pacientes con ganglios clínica o patológicamente positivos, y se considera en pacientes en las que el tumor primario está localizado en el cuadrante interno con otros factores de riesgo asociados. La RT postoperatoria de la pared torácica debería ser considerada también en pacientes con ganglios axilares negativos pero que tienen múltiples factores de riesgo (tumores de más de 2 cm., márgenes quirúrgicos afectados e invasión linfovascular).

Un régimen de 50 Gy en 5 semanas se usa como RT postoperatoria, pero regímenes más rápidos (40 Gy en 3 semanas) están bajo investigación en ensayos randomizados, algunos de ellos ya completos.

La información del impacto sobre la supervivencia en la secuencia RT postmastectomía y quimioterapia sistémica es limitada. Actualmente la RT es más frecuentemente usada después de completar la QT en pacientes con ganglios positivos.

- Cáncer de mama localmente avanzado

En países desarrollados, una proporción considerable de pacientes se presentan con cánceres de mama localmente avanzados, que resultan inoperables por infiltración de costillas, músculos intercostales y piel (piel de naranja, ulceración o satelitosis cutánea ipsilateral), carcinoma inflamatorio,

metástasis a la mamaria interna ipsilateral o metástasis a los ganglios claviculares ipsilaterales. Estas pacientes tienen una probabilidad alta de desarrollar metástasis a distancia y recidivas locales.

El tratamiento inicial en estos casos es la terapia sistémica. Aproximadamente el 80% de los tumores inoperables tratados con QT regresan lo suficiente para poder ser operados. La terapia neoadyuvante también es beneficiosa en pacientes hormono-receptor positivas.

Después de la terapia sistémica se requiere mastectomía radical o radical modificada, seguida de RT (algunos cánceres de mama no inflamatorios que hayan respondido a la QT inicial pueden ser considerados candidatos a cirugía conservadora seguida de RT). Los tumores irresecables que permanecen irresecables después de 2 regímenes de QT cruzada resistente, deberían ser radiados. Esto debería complementarse con mastectomía. Si la intervención quirúrgica todavía no es posible, después de la RT puede aplicarse una radioterapia aumentada del tumor usando campos comprimidos.

TÉCNICA DE IRRADIACIÓN

MAMA

Está indicada su irradiación tras tratamiento quirúrgico conservador de todo tipo de tumores infiltrantes y de muchos intraductales. Puede estar indicada también en tumores localmente avanzados que tras quimioterapia no cumplan criterios para ser intervenidos. El volumen a tratar incluye toda la mama con un margen de seguridad de 1-2 cm que incluirá siempre la cicatriz de la tumorectomía. La piel y la pared torácica no serán considerados como volumen en los estadios precoces y sí que lo serán en los estadios avanzados. Generalmente se irradiará mediante dos campos tangenciales opuestos, evitando al máximo el pulmón, también se utilizarán filtros en cuña para homogeneizar la dosis en piel o incluso técnicas de modulación de intensidad. Los fotones a utilizar deberán tener una energía entre los 4 y los 6 MV, en función del tamaño de la mama y de las disponibilidades. La dosis total a administrar variará entre 45-50 Gy, a una dosis diaria de 1,8-2 Gy.

LECHO TUMORAL

Se realizará sobreimpresión sobre el lecho tumoral en función de criterios de riesgo local. Se consideran criterios de riesgo el tamaño tumoral, presencia de carcinoma intraductal, márgenes quirúrgicos insuficientes o afectos, edad inferior a 40 años, entre otros. El volumen a tratar se definirá con ayuda de las pruebas de diagnóstico por la imagen como mamografía, ecografía o resonancia magnética, o por las marcas radioopacas que deja el cirujano; también se dará un margen de seguridad de 1-2 cm. La sobreimpresión en el lecho tumoral o boost, podrá realizarse con braquiterapia (técnica de hilos plásticos o agujas vectoras), con electrones (campo directo), fotones (campos tangenciales pequeños) o incluso con irradiación intraoperatoria. La dosis total irá en función de los factores de riesgo local y oscilará entre 10-25 Gy, a una dosis día de 1,8-2 Gy.

TUMOR

En aquellos casos que por los motivos que sean (negativa de la paciente, imposibilidad o contraindicación quirúrgica) no es posible la cirugía, se deberá plantear la sobreimpresión del tumor. El volumen a tratar será el tumor existente, con un margen de 2 cm. La técnica de tratamiento será la misma que para el lecho tumoral. Sin embargo, la dosis a administrar será sensiblemente superior: 20-30 Gy, a una dosis diaria de 1,8-2 Gy.

FOSA CLAVICULAR HOMOLATERAL

Indicada en los casos que presenten afectación de 4 ó más ganglios axilares, linfadenectomía insuficiente (menos de 10-15 ganglios), afectación supraclavicular o tumores localmente avanzados. El volumen a tratar debe incluir los ganglios de la regiones supraclavicular, subclavicular y el apex axilar. Se irradiará mediante un campo directo, que en ocasiones se inclina 5-100 para evitar la irradiación del esófago y de la médula espinal. Los fotones a utilizar deberán tener una energía de 4-6 MV. La dosis total administrada será de 45-50 Gy a una dosis diaria de 1,8-2 Gy, y en caso de afectación de

ganglios supraclaviculares, debe realizarse sobreimpresión de 10-20 Gy con campo directo (fotones o electrones).

AXILA

Indicada en caso de enfermedad axilar voluminosa o persistente, linfadenectomía insuficiente o no realizada. El volumen debe incluir los ganglios del ápex axilar, es decir, el nivel III y en ocasiones, los niveles I y II. Se irradiará con un campo posterior directo con fotones de 4-18 MV.

CADENA MAMARIA INTERNA

Sus indicaciones siguen siendo dudosas. Actualmente se irradia en aquellos casos en que la técnica del ganglio centinela pone de manifiesto afectación en este nivel. El volumen debe incluir los ganglios de la cadena mamaria interna homolateral. La mejor técnica de tratamiento consiste en un campo directo con una combinación de fotones de 4-6 MV y electrones. En ocasiones y debido a los problemas de superposición de campos, podrá estar indicado su inclusión en los campos tangenciales junto al volumen mamario. La dosis total será de 45-50 Gy a una dosis diaria de 1,8-2 Gy.

PARED TORÁCICA

Indicada tras cirugía radical en casos de tumor localmente avanzado (T3 o T4), o afectación de 4 o más ganglios axilares y también en las recidivas locales en pacientes no irradiadas previamente. El volumen a incluir es la pared torácica donde estaba asentada la mama con unos márgenes de 1-2 cm. Siempre que sea posible se incluirá toda la cicatriz de la mastectomía. La técnica de tratamiento dependerá de la antropometría de la paciente. Así, en general las paredes torácicas planas se tratarán mediante campo directo de electrones de 6-12 MV con entrada lo más perpendicular posible a la pared y las menos planas con campos tangenciales de forma similar a la irradiación mamaria. La dosis total a administrar será del orden de 45-50 Gy a una dosis diaria de 1,8-2 Gy.

RADIOTERAPIA PALIATIVA

En pacientes con cáncer de mama metastático, la RT es útil como terapia paliativa. Esta incluye a pacientes con metástasis ósea. La RT puede prevenir las fracturas patológicas en pacientes con lesiones osteolíticas. En este caso puede usarse la RT en dosis única de 8 Gy y cuando las metástasis son múltiples se considera la RT de amplios campos (por ejemplo, hemicorporal). Un ensayo clínico promovido por la Agencia de Energía Atómica Internacional mostró que la RT con dosis de 12 Gy en 4 fracciones durante 2 días era adecuada como régimen de tratamiento en estos casos.

Otros estudios han sugerido que la radiación hemicorporal con 6-8 Gy en dosis única es también segura y efectiva si está precedida de Ondasetrón y Dexametasona intravenosos.

Las pacientes con metástasis cerebrales pueden sobrevivir algunos meses después de la RT. La radiación de la totalidad del cerebro y los corticoides están indicados para aliviar los síntomas de las metástasis cerebrales. Las pacientes con enfermedad extracraneal con una o pocas metástasis pueden ser tratadas con craneotomía o radiocirugía si están disponibles.

La RT paliativa también es útil para pacientes con metástasis en tejidos blandos que causen dolor o sangrado.

El cáncer de mama recurrente de forma local después de la mastectomía puede en ocasiones ser curado con RT de la pared torácica y los ganglios regionales.

QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA

Existen tres modalidades de quimioterapia para el tratamiento del cáncer de mama.

Quimioterapia Neoadjuvante.- Antes de la cirugía. Está indicada en cánceres de mama localmente avanzados, en tumores de más de 3 cm. y cuando existen adenopatías axilares. Se suele usar Adriamicina y taxanos.

Para medir la respuesta patológica a la quimioterapia adyuvante, existen varias clasificaciones (Chevallier, Miller y Payne, Fisher, Kuerer, Honkoop, Sataloff), todas ellas valoran la evidencia de tumor residual tras la radioterapia.

Quimioterapia Adyuvante.- Después de la cirugía. Su indicación depende de los factores de pronóstico clásicos: edad, tamaño, ganglios axilares, grado histológico y los receptores hormonales. Cuando los ganglios axilares son negativos los pacientes se clasifican en bajo, medio y alto riesgo. Las pacientes de bajo riesgo (Rh+ , tumores <2cm, grado I histológico y mayores de 35 años no son susceptibles de quimioterapia adyuvante. Cuando existe riesgo medio o alto (RH-, o Rh+ pero alto grado histológico y en tumores mayores de 2 cm.) las pacientes se benefician de quimioterapia adyuvante. Cuando los ganglios axilares son positivos siempre se benefician de la quimioterapia, excepto en mujeres mayores de 70-75 años o con enfermedades que la contraindiquen.

Quimioterapia Paliativa.- Ante una enfermedad diseminada o una recidiva, está indicada de primera línea ante receptores hormonales negativos, enfermedad visceral, intervalo corto desde la cirugía o sintomatología relacionada con la recidiva o la metástasis.

La quimioterapia neoadjuvante (QNA), consiste en el uso de quimioterapia, como modalidad de tratamiento inicial antes de la terapia locoregional. Fue introducida en el año 1970 para tratar tumores inoperables y mejorar el control locoregional¹¹⁸. También ha llegado a ser el tratamiento standard para muchos pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y también para el tratamiento del carcinoma inflamatorio.

Fue considerada para tumores de mama en estadios tempranos, para disminuir el volumen tumoral y permitir formas menos radicales de tratamiento locoregional²⁶⁵.

La quimioterapia neoadjuvante hace que disminuya el estadio tumoral y también mejora el estado de los ganglios axilares, de tal modo que su uso permite hacer una cirugía conservadora tanto de la mama como de la axila³⁴.

El manejo del carcinoma precoz debería combinar alta eficacia, una aceptable toxicidad y buena cosmética.

Durante muchos años la mastectomía radical modificada fue el tratamiento standard para el cáncer de mama precoz. Desde los estudios de Veronesi, Fisher y Van Dongen, la tendencia ha cambiado hacia la cirugía conservadora seguida de radioterapia en estadios precoces. Este protocolo también es el indicado en pacientes de alto riesgo después de la mastectomía. La quimioterapia juega un papel esencial en el tratamiento adyuvante multidisciplinar de pacientes con riesgo medio y alto particularmente en aquellas con tumores ER negativos. Los tratamientos adyuvantes del cáncer de mama pueden seguir 4 secuencias, radioterapia seguida de quimioterapia, quimioterapia seguida de radioterapia, quimio-radio concomitante o una alternancia de ambas modalidades. Existen argumentos a favor y en contra de estos regímenes de tratamiento.

El aplazamiento de la radioterapia postoperatoria hasta completar la quimioterapia, puede aumentar el riesgo de aumentar la población de células tumorales dentro del lecho tumoral. Existen estudios que demuestran que el retraso del inicio de la radioterapia más de 6 meses después de la cirugía, incrementa el riesgo de recidiva locoregional^{70,338}.

La ventaja de la administración temprana de quimioterapia postoperatoria, es la erradicación de micrometástasis, que son la principal causa de muerte por cáncer de mama.

Existen algunos ensayos clínicos que demuestran que la quimioterapia neoadjuvante en cánceres de mama operables es equivalente a la quimioterapia adyuvante. Mauri y col.²⁵⁰ en un metaanálisis de 4000 pacientes, encontraron que no había diferencias entre la adyuvante y la neoadjuvante en términos de supervivencia, progresión de la enfermedad y el índice de recidivas.

Muchos centros usan un programa terapéutico que incluye quimioterapia neoadyuvante y quimioterapia adyuvante (después de la cirugía y la radioterapia), lo que se conoce como quimioterapia extendida. No está claro que este programa mejore el desarrollo clínico en pacientes con cáncer de mama en estadios precoces²¹⁷.

Programas de quimioterapia neoadyuvante:

- EC.- Epirubicina/Ciclofosfamida
- FEC.- Fluoruracilo/Epirubicina/Ciclofosfamida
- CMF.- Ciclofosfamida/Metotrexato/Fluoruracilo
- AC.- Adriamicina/Ciclofosfamida
- MM.- Metotrexato/Mitrozantrona

En años recientes aparecieron los Taxanos (docetaxel, paclitaxel) como quimioterápicos para el cáncer de mama.

Las antraciclinas y los taxanos son considerados los quimioterápicos más efectivos para la terapia adyuvante. Los taxanos (paclitaxel y docetaxel) no muestran resistencia cruzada con los agentes convencionales. Un estudio randomizado mostró que 4 ciclos de doxorubicina / ciclofosfamida seguidos de 4 ciclos de paclitaxel mejoran la supervivencia comparado con AC solo, en pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos.

Aun más, un régimen de AC y paclitaxel cada 2 semanas mejora la supervivencia libre de enfermedad, comparado con la administración cada 3 semanas¹⁸⁵.

Otros estudio³⁴⁴ muestra que 4 ciclos de AC seguido por una dosis de paclitaxel cada semana durante 12 semanas mejora la supervivencia media

Nabholtz y col.²⁷⁴, analizaron el protocolo TAC (docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida) desarrollado como alternativa al protocolo FAC (fluoruracilo, doxorubicina, ciclofosfamida) estándar en un ensayo clínico en fase 2 y las tasas de respuesta fueron superiores con TAC que con FAC, en pacientes con enfermedad metastásica no tratada.

Tanto FAC como TAC se toleran relativamente bien, siendo la mielosupresión la principal toxicidad. La neutropenia es más frecuente en pacientes tratadas con TAC que con FAC

El Trastuzumad (Herceptin) se usa también en pacientes HER2+. La quimioterapia neoadyuvante debe completarse antes de la cirugía, mientras que el Trastuzumad puede continuarse después de ella. El Herceptin es el primer anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer de mama. El añadir Herceptin a la quimioterapia mejora los resultados de tratamiento para las pacientes con cáncer de mama avanzado HER2+.

El cáncer de mama HER2+ es un tipo específico de tumor, en que las células cancerosas presentan una sobreabundancia de pequeñas proteínas en su superficie, denominada factor de crecimiento epidérmico humano receptor de proteína 2 (HER2). Las proteínas HER2 se unen de forma exclusiva con otras proteínas llamadas factores de crecimiento, por lo tanto, facilitan la duplicación y el crecimiento incontrolado de las células cancerosas. Casi una de tres pacientes con cáncer de mama presentan una sobreabundancia de HER2. El Herceptin se une a la proteína HER2 y activa los beneficios anticancerígenos por dos procesos distintos. Por un lado se une al HRB2, y bloquea los factores de crecimiento y por tanto priva a las células cancerígenas de los efectos del estímulo de estos factores. Y por otro lado, la acción de unión del Herceptin parece estimular al sistema inmunológico para atacar y eliminar a las células cancerosas a las que se ha unido el Herceptin.

El Trastuzumab representa a una nueva terapia en el cáncer de mama conocida como **targeted therapies**⁵. También forman parte de este grupo el Lapatinib (una pequeña molécula tirosin Kinasa que inhibe los receptores erbB2 y erbB1) y el bevacizumad, un anticuerpo monoclonal anti VEGF (vascular endotelial growth factor).

No existen targeted therapies para pacientes con ER-, PR- y HER2- (tumores triple negativos). Estos tumores suelen coincidir con cánceres con mutación BRCA1²⁰⁶.

Pietras y col.³⁰², demostraron que la combinación de radioterapia con trastuzumad aumenta la respuesta de la toxicidad inducida por la radiación a las células tumorales. Además Halyard y col.¹⁷⁸ demostraron que la administración concomitante de radioterapia y trastuzumad en cánceres de mama en estadios precoces no incrementa la toxicidad aguda de la radiación.

Algunos estudios²¹⁹ han demostrado la actividad del lapatinib en cáncer de mama her2+, y se demostró que su uso aumenta la supervivencia libre de

enfermedad en cáncer avanzado¹⁵⁸. En consecuencia, el lapatinib está actualmente indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer avanzado, con sobreexpresión del HER2 y que previamente fueron tratadas con antraciclina, un taxano y trastuzumab.

La cardiotoxicidad es menor con lapatinib que con trastuzumab²⁶⁰.

El dogma aceptado es que la terapia antiangiogénica (bevacizumab) destruye o bloquea la función de los vasos asociados al tumor porque los priva de oxígeno y nutrientes además de inhibir el crecimiento tumoral.

El bevacizumab se usa para el tratamiento del cáncer de mama avanzado en combinación con paclitaxel. También, asociado con doxorubicina y docetaxel como terapia preoperatoria en pacientes con cáncer localmente avanzado y carcinoma inflamatorio³⁸¹.

En casos de tumores con mucho componente vascular, existen trabajos¹³⁵, en que el añadir bevacizumab a esquemas de tratamiento convencionales actuales como taxano+trastuzumab, cuando la expresión de HER2 es alta, consiguen regresión clínica y patológica completa que no se consigue sin añadir terapia antiangiogénica.

Recientemente Shenoy y col.³³² proponen el siguiente esquema de quimioterapia:

- 2 ciclos de EC (Epirubicina 90 mg/m² / Ciclofosfamida 600 mg/m² cada 3 semanas)
- Si existe respuesta adecuada se dan 4 ciclos más

Para medir la eficacia de las terapias preoperatorias, se puede usar un parámetro conocido como respuesta patológica completa (pCR). Existe acuerdo en que se defina como la ausencia de cáncer invasivo residual en la mama o en los ganglios regionales. La presencia de cualquier cantidad de enfermedad ganglionar después de la terapia preoperatoria predice un peor pronóstico de la enfermedad y se definiría como enfermedad residual¹⁵².

Sin embargo no todas las pacientes que consiguen pCR permanecen libres de recidivas, y no todas que no la consiguen, desarrollan recurrencias. La pCR después de la quimioterapia es probablemente más predictiva con respecto a las recaídas y a la mortalidad en tumores ER- y HER2-²³¹.

Los factores que se asocian con alta posibilidad de pCR son: el tamaño tumoral, la histología (ductal>lobulillar), el subtipo (basal o HER 2 >luminal), el

estatus hormonal (ER->ER+), y el grado (alto>bajo). De estos factores, el estatus de los receptores hormonales parece ser el más predictivo para la respuesta a la terapia preoperatoria y el pCR¹⁷¹.

- Si no hay respuesta al EC se da Dolexatel 100 mg/m² cada 3 semanas
Según estos autores el manejo de las pacientes se divide en 3 fases; preterapéutica, intraterapéutica y postterapéutica.

Manejo preterapéutico

Selección de la paciente.- Está basada según criterios discutidos por el equipo multidisciplinar.

Criterios básicos de selección

- . Carcinoma invasivo probado histológicamente
- . Estado físico que permita quimioterapia

Otros criterios de selección

- . Cuando la cirugía conservadora es improbable debido al tamaño del tumor
- . Cuando el tumor es clínicamente agresivo (crecimiento rápido, alto grado, presencia de invasión linfovascular, etc.).
- . En pacientes que necesitan tiempo para ver sus opciones quirúrgicas, especialmente si se considera una cirugía conservadora.
- . En pacientes sometidos a investigaciones genéticas donde estos resultados alterarían el tipo de tratamiento quirúrgico recomendado
- . En pacientes que desean tratar metástasis ocultas al inicio de la enfermedad.

Triple asesamiento

- . evaluación clínica
- . radiología (mamografía, ecografía. Resonancia)
- . biopsia para establecer el carcinoma invasivo, su grado, status de los receptores de estrógeno y progesterona y el status del HER2.

Para confirmar la afectación de los ganglios axilares es recomendable hacer una biopsia con aguja fina guiada por ultrasonidos. Si esto no es concluyente se necesita hacer biopsia del ganglio centinela.

Manejo intraterapéutico

Después de dos ciclos de quimioterapia, se hace una nueva valoración clínica y radiológica. Se hace una 2ª resonancia para cuantificar la respuesta a la quimioterapia. Si hay una buena respuesta, el tumor es unifocal y se piensa que será favorable a una excisión local amplia, se coloca una espiral metálica en el tumor para localizarlo y se completa la quimioterapia.

Si la respuesta es mínima o no responde, se cambia la pauta de quimioterapia generalmente con docetaxel. Después de 2 ciclos de esta nueva pauta debe de valorarse nuevamente la respuesta. Si responde se deja una nueva marca y se completa la quimioterapia. Si no responde a esta 2ª línea de tratamiento, se procede a la cirugía.

Después de completar la quimioterapia, se hace una nueva valoración clínico radiológica, que incluya mamografía par ver la presencia de calcificación residual, y si está presente se procede a una biopsia esterotáctica, si el resultado de esta afectase al manejo quirúrgico.

Manejo postterapéutico y tratamiento quirúrgico

La progresión del tumor o la no respuesta a dos ciclos de la 2ª línea de quimioterapia es indicación de cirugía.

En los tumores que responden a dos ciclos de quimioterapia, se dan 4 ciclos más y entonces se planea la cirugía. Una respuesta clínica o radiológica, no quiere decir que exista una erradicación completa del tumor. En el 30-50% de estos casos hay tumor residual en el momento del diagnóstico histológico y por tanto se recomienda la cirugía.

En resumen, podemos decir que los tratamientos combinados que incluyen radiación y terapia sistémica constituyen la piedra angular del manejo del cáncer de mama actualmente. Sin embargo, a pesar del gran número de combinaciones de tratamiento usadas, el camino óptimo es todavía desconocido. Los estudios existentes de las combinaciones de terapia endocrina y quimioterapia tienen unos resultados inconsistentes que no permiten sacar conclusiones firmes. Los estudios de la targeted therapy en particular, concernientes a su uso combinado con radioterapia están todavía en la infancia. El rápido desarrollo de la oncología molecular permitirá una mejor

selección del paciente para estrategias individuales y permitirá optimizar el tratamiento.

EFECTOS SECUNDARIOS DE LA QUIMIOTERAPIA

La toxicidad puede ser inmediata (horas o días después), precoz (semanas después) y tardía (meses o años después).

Existen diversas clasificaciones que contemplan diversos grados de toxicidad. Una de las más empleadas es la del NCI-National Cancer Institute:

- Grado 0.- toxicidad ausente
- Grado 1.- leve
- Grado 2.- moderada
- Grado 3.- grave
- Grado 4.- amenazante para la vida
- Grado 5.- muerte

1.- Toxicidad hematológica.- Anemia, neutropenia, trombopenia

2.- Toxicidad gastrointestinal.- Emesis, diarrea, mucositis

3.- Toxicidad genitourinaria.- Nefrotoxicidad (cisplatino, mitomicina C, metotrexato, ciclofosfamida), toxicidad vesical, como la cistitis hemorrágica (ciclofosfamida), toxicidad gonadal

4.- Toxicidad neurológica.- Neuropatía sensorial periférica, bilateral y simétrica. Los agentes citostáticos utilizados en el tratamiento del cáncer de mama que con mayor frecuencia producen neurotoxicidad son el paclitaxel, la vinorelbina y el docetaxel.

5.- Toxicidad cardíaca

	TIPO I	TIPO II
	<i>Daño miocárdico</i>	<i>Disfunción miocárdica</i>
FÁRMACO	Antracicilinas	Tastuzumab
DOSIS	Dependiente	Independiente
DAÑO	Irreversible	Reversible
ANATOMÍA PATOLÓGICA	Daño irreversible	No se visualiza

Tabla 5.- Tipos de toxicidad cardíaca.

6.- Toxicidad pulmonar.- neumonitis intersticial inflamatoria, edema pulmonar, derrame pleural y fibrosis pulmonar.

7.- Fiebre.

8.- Extravasación y toxicidad dermatológica, alopecia y alteraciones ungueales.

HORMONOTERAPIA EN EL CÁNCER DE MAMA

El tratamiento de los cánceres que presentan receptores de estrógeno o progesterona, con terapia hormonal puede retrasar la progresión del cáncer y prolongar la supervivencia. El estrógeno es una hormona femenina que se produce principalmente en los ovarios. Las células en la mama, el útero y otros órganos femeninos tienen receptores de estrógeno y por acción de estos se estimula su crecimiento.

La base de la terapia hormonal es bloquear o prevenir que las células cancerosas se expongan al estrógeno. Sobre esta premisa la ooforectomía es un enfoque efectivo para eliminar la producción de estrógenos. Otro enfoque, es la de usar sustancias que produzcan un efecto similar sin la extirpación de los ovarios.

El primer antiestrógeno usado es el tamoxifeno (dosis estándar: 20 mg/día), que bloquea la entrada de estrógeno dentro de la célula, y por tanto se elimina el estímulo de crecimiento de las células cancerosas. La terapia adyuvante con tamoxifeno muestra que mejora la supervivencia a los 10 años en mujeres con ER+ ó ER desconocido¹³⁰, reduce el riesgo de recurrencia local y a distancia y algunos estudios también muestran una disminución de cáncer contralateral²⁷⁸. Sin embargo, el tamoxifeno se asocia con un incremento del riesgo de cáncer de útero, además de producir una osteopenia, por lo que se han introducido otros medicamentos conocidos como moduladores selectivos de los receptores de estrógeno para disminuir estos efectos secundarios del tamoxifeno. Entre estos medicamentos están los inhibidores de la aromatasa.

La aromatasa es una enzima que inicia el proceso mediante el cual las hormonas en el organismo se convierten en estrógenos, por lo que la inhibición de la aromatasa bloquea el proceso de conversión responsable de la creación de estrógenos activos. Estos agentes se diferencian del tamoxifeno en que este simplemente bloquea la entrada de estrógeno dentro de la célula por la unión directa a los receptores de estrógeno.

Los agentes antiaromatasa se dividen en dos grupos: los inhibidores y los inactivadores de la aromatasa. Dentro de los que actúan inhibiendo la aromatasa está el letrozol (Femara) y el anastrozol (Arimidex), y como

inactivador está el exemestano (Aromasin). Los inhibidores de la aromatasa de tercera generación (Exemestano), se han mostrado más eficaces que el tamoxifeno como terapia neoadyuvante en pacientes con ER+²⁴⁸.

Recientemente otro agente antiestrogénico puro, el fulvestrant, apareció en escena como una opción terapéutica antihormonal porque se une al receptor estrogénico con mayor afinidad que el tamoxifeno²⁴⁶.

A raíz de dos estudios comparando la eficacia de fulvestrant a dosis estándar de 250 mg im., cada 28 días, con un inhibidor de la aromatasa de 3ª generación, el anastrozol^{290,196}, se aprobó como tratamiento de segunda línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastático y RE+, que han recidivado o progresado tras un tratamiento antiestrogénico previo, adyuvante o en enfermedad avanzada, bien tolerado y sin repercusión en la calidad de vida.

PRONOSTICO

Desde 1978 las reuniones de consenso internacional de St. Gallen establecen categorías de riesgo de pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos. En la reunión de 1998 de St. Gallen se establecieron 3 grupos pronósticos:

Factor	Bajo Riesgo (son necesarios todos los factores)	Riesgo Moderado	Alto Riesgo (presencia de al menos uno de los siguientes)
Tamaño tumoral	>1 cm	>1-2 cm	<2 cm
Receptores de Estrógenos y Progesterona	Positivo	Positivo	Negativo
Edad (años)	≥35 años	-	<35 años
Grado	Grado 1	Grado 1-2	Grado 3

Tabla 6.- Categorías de riesgo para el cáncer de mama.

En el trabajo publicado por Garassino¹⁵³, encontramos estos datos obtenidos en un grupo de pacientes con T1N0M0:

Patient characteristics.			
	Total	T1a,b	T1c
	N (%)	N (%)	N (%)
Total	214	58 (27)	156 (73)
Median age, years (range)	55.5 (29–80)	55.4 (33–76)	55.5 (29–80)
Menopausal status			
■ Premenopausal	72 (34)	15 (26)	57 (36)
■ Postmenopausal	142 (66)	43 (74)	99 (64)
Histology			
■ Invasive ductal	164 (77)	41 (71)	123 (79)
■ Invasive lobular	19 (9)	2 (3)	17 (11)
■ Other	31 (14)	15 (26)	16 (10)
Tumor grade			
■ 1	64 (30)	27 (47)	37 (23)
■ 2	115 (54)	25 (43)	90 (58)
■ 3	34 (16)	6 (10)	28 (8)
■ Not evaluable	1	0	1
Hormone receptor status			
■ ER and/or PgR positive	194 (91)	54 (93)	140 (90)
■ ER and PgR negative	20 (9)	4 (7)	16 (10)
Lymphovascular invasion			
■ Absent	184 (86)	53 (92)	131 (84)
■ Present	30 (14)	5 (8)	25 (16)
HER2/neu			
■ Negative	197 (92)	54 (93)	143 (92)
■ Positive	16 (8)	3 (5)	13 (8)
■ Not evaluable	1	1 (2)	0

Tabla 7.- Características de las pacientes del trabajo de Garassino. Tomado de *Garassino I, Gullo G, Orefice S, Tondulli L, Masci G, Salvini P, et al. Outcome of T1N0M0 breast cancer in relation to St. Gallen risk assignment criteria for adjuvant therapy. Breast 2009 Aug;18(4):263-266.*

Surgery and adjuvant treatments given according to St. Gallen 1998/2001 criteria.

	Total	St. Gallen 1998/2001		
		Low risk	Intermediate risk	High risk
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Total	214 (100)	27 (13)	144 (67)	43 (20)
Surgery				
■ Mastectomy	21 (10)	1 (4)	13 (9)	7 (16)
■ Quadrantectomy	193 (90)	26 (96)	131 (91)	36 (84)
Chemotherapy ^a				
■ No	146 (68)	27 (100)	107 (74)	12 (28)
■ Yes	67 (31)	0	37 (26)	30 (70)
AC/EC	38	0	19	19
CMF	29	0	18	11
Radiotherapy				
■ No	22 (10)	1 (4)	14 (10)	7 (16)
■ Yes	192 (90)	26 (96)	130 (90)	36 (84)
Hormonal therapy ^a				
■ No	24 (11)	2 (7)	5 (3.5)	17 (40)
ER negative	17	0	1	16
Other reasons	7	2	4	1
■ Yes	189 (88)	25 (93)	138 (96)	26 (60)
TAM ± LHRH	138	21	98	19
TAM → AI	26	1	22	3
AI upfront	19	2	14	3
Other/unknown	6	1	4	1

AC: doxorubicin/cyclophosphamide, EC: epirubicin/cyclophosphamide, CMF: intravenous cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil, TAM: tamoxifen, LHRH: LHRH analogues, AI: aromatase inhibitors.

^a The sum does not add up to the total due to missing values.

Tabla 8.- Tratamientos recibidos por las pacientes. Tomado de *Garassino I, Gullo G, Orefice S, Tondulli L, Masci G, Salvini P, et al. Outcome of T1N0M0 breast cancer in relation to St. Gallen risk assignment criteria for adjuvant therapy. Breast 2009 Aug;18(4):263-266.*

En este grupo de pacientes los índices de recidiva, supervivencia libre de recidiva, y supervivencia global fueron de 7%, 94%, y 96% durante un seguimiento a 5 años, y el 60% de las recaídas fueron locoregionales. No encontraron diferencias estadísticas entre los grupos T1a.b y T1c ni entre las categorías de riesgo de St. Gallen en el grupo de pacientes T1N0M0 tratados con diferentes modalidades de terapia sistémica.

Cuando se hace un análisis univariable del pronóstico del cáncer de mama, el pronóstico en cuanto a índice de fallecimientos tiene relación significativa con una serie de factores tales como:

- Localización del tumor. La supervivencia a diez años de mujeres con cáncer de mama en localización central es del 33% comparado con el 73% para la situación medial y del 71% para la situación lateral.
- Tamaño del tumor
- Estadio TNM
- Grado y tipo histológico.

Sin embargo las diferencias del riesgo de muerte por cáncer de mama en relación con la localización del tumor se reducen significativamente cuando se hace un análisis multivariable por lo que podemos concluir que la localización no influye en la supervivencia cuando se ajustan otras características clínico patológicas importantes²⁰⁷.

RECONSTRUCCIÓN MAMARIA

EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA RECONSTRUCCIÓN MAMARIA

Desde siempre la mama ha representado un estigma de feminidad y el realce del pecho constituye un objetivo de todas las mujeres para reivindicar su sexo, además de ser un símbolo sexual y de belleza.

Ya en la antigüedad, la mujer intentaba mejorar su apariencia aumentando su pecho. Alrededor de los años 2050 a 1470 antes de cristo, existió en la isla de Creta una pacífica sociedad, los Minoans, cuyas mujeres tenían como ideal de belleza los pechos grandes y, además, trataban de enfatizar su busto con primitivos sujetadores.



Figura 36.- Imagen de las mujeres de la sociedad de los Minoans con sus primitivos sujetadores.

Con la excepción de cortos períodos de tiempo entre los siglos XV y XX, dónde las mujeres trataban de disimular el tamaño de sus pechos, las mamas grandes han sido la norma desde la antigüedad y continúan siendo un ideal de belleza.

Según Wickman³⁸⁶, el cirujano francés Verneuil empleó en 1887 un colgajo de la mama sana de pedículo superior para reconstrucción de la otra mama.

El siglo XIX marcó el principio de intentos invasivos para agrandar el pecho con el implante de materiales como marfil, cristal, metales o caucho. Esto se tradujo en multitud de problemas médicos asociados que sufrían las mujeres que se sometían a este tipo de intervenciones quirúrgicas con el fin de conseguir un realce de sus pechos.

En 1895, Czerny, un profesor de cirugía alemán de Heidelberg, fue el primer autor en describir una reconstrucción mamaria con éxito trasplantando un lipoma de cadera a una mujer que había sido sometida a una resección parcial de la mama por exéresis de un fibroadenoma.

En 1889, William Halsted realizó la primera mastectomía radical, sin embargo recomendaba evitar la reconstrucción, ya que consideraba que podía enmascarar una posible recidiva local o modificar adversamente la evolución de la enfermedad³⁷⁰.

Halsted cerraba la herida a tensión o bien aproximaba los bordes, dejando que el defecto remanente curase por segunda intención. Este método tenía gran morbilidad, ya que producía edema de la extremidad superior y limitaba la movilidad del hombro. Para disminuir este problema aplicaba un injerto cutáneo en el defecto, para evitar el cierre a tensión.

Los principios de Halsted predominaban en Estados Unidos, pero en Europa varios cirujanos intentaron reducir la morbilidad de la mastectomía, mediante técnicas reconstructivas. De esta manera en 1906, el cirujano italiano Higinio Tansini, describió el colgajo miocutáneo de dorsal ancho para la reconstrucción inmediata de la mama tras mastectomía^{251,370,386}. En este mismo año el francés Louis Ombredanne, describió el colgajo de pectoral menor para reconstrucción del montículo mamario³⁶³.

En 1917, Bartlett publicó 6 casos de mastectomía subcutánea que reconstruía con grasa obtenida del abdomen y de la región glútea³³. Bartlett aconsejaba extraer un 50% más de grasa del volumen extirpado para contrarrestar la atrofia por reabsorción de la grasa.

Desde ese momento y durante los años 20 a 40 se usaron materiales autólogos tales como injertos de grasa o injertos dermograsos para aumento de mama, con poco éxito debido a lo impredecible del comportamiento y a los efectos indeseables que resultan de la licuefacción o la infección.

En los años 50 del siglo XX, Longacre y col.²³⁴, emplearon colgajos dermograsos desepitelizados del polo inferior de la mama o de la región inframamaria para proporcionar relleno en casos de mastectomías subcutáneas o hipoplasias mamarias, con poca reabsorción debido a la preservación de la vascularización subcutánea. Pero estas técnicas cayeron en desuso cuando se introdujeron las prótesis mamarias.

Durante la primera mitad del siglo XX, otros autores intentaron la reconstrucción de la mama con colgajos locales, tubulares^{159,190} y de la mama contralateral³⁰⁴. Sin embargo, los resultados estéticos obtenidos fueron insuficientes, por lo que estas técnicas no lograron tener popularidad ni entre los cirujanos ni entre las pacientes.

A principios de los años 50 comenzaron a usarse las inyecciones de parafina, grasa y silicona líquida para la restauración del contorno mamario. El entusiasmo inicial pronto se truncó debido a los efectos secundarios que presentaban: mastitis, migración de la silicona, extrusión y destrucción del parénquima mamario. Además, con la introducción de la mamografía, se vio que estas inyecciones provocaban artefactos que dificultaban la detección precoz del cáncer de mama. Por esta razón en Estados Unidos se abandonó el empleo de inyecciones directas en la mama por parte de la mayoría de cirujanos plásticos, aunque en otros países se siguieron realizando inyecciones de silicona hasta los últimos años del siglo XX.

El desarrollo de la industria química en la primera parte del siglo XX marcó el comienzo de la era de los implantes aloplásticos. Uno de los primeros materiales empleados fueron las esponjas de Ivalon, un polímero de polivinilalcohol formaldehído. Estas esponjas eran moldeadas por el cirujano para alcanzar una forma y tamaño simétrica con la otra mama antes de su implante. Se retraían y distorsionaban la mama³⁰⁰, por lo que comenzaron a introducirse en unos sacos de polietileno. Estos sacos, sin embargo, acumulaban líquido y se asociaban frecuentemente con infección y fístulas. Se emplearon esponjas de Polystan, realizadas con cintas de polietileno, y de Etheron, un derivado de poliéteres de di-isocianato, con similares complicaciones. Por aquella época se usaron otros materiales (poliuretano, nylon, polipropileno o teflón) con resultados similares. A través de una encuesta realizada a comienzos de los años 60 se contabilizó que se habían sido colocado 16600 implantes de polivinil o polietileno por 184 cirujanos plásticos de 294 en USA.

Según Beekman y col.³⁷, las primeras prótesis preformadas empleadas para cirugía plástica mamaria fueron bolas de cristal, implantadas por primera vez por Scharzmann en 1930 y utilizadas hasta 1942.

IMPLANTES DE SILICONA

La silicona es un polímero sintético, siendo su forma más común el polidimetilsiloxano $(\text{CH}_3)_2\text{SiO}$. Fue aislada en 1824 pero, dado su alto precio, no fue comercializada hasta el año 1945 por Rochow. Sus propiedades beneficiosas incluyen estabilidad en un amplio rango de temperaturas, flexibilidad con memoria, repelencia al agua (aunque no llega a ser hidrófila) y baja toxicidad y reactividad química. Existen 6 clases de silicona, siendo su forma elastomérica la que nos interesa para los implantes mamarios, por ser una estructura polimérica con capacidad para recuperar su forma después de ser deformada.

Thomas Cronin¹¹⁰ en 1961 fue el primero en desarrollar los implantes de gel de silicona y, en 1962, Gerow colocó el primer implante de este tipo. Estos dispositivos eran de un gel muy viscoso y la pared que los recubría era gruesa. Posteriormente la pared se hizo mucho más fina y el gel más fluido, con el propósito de darle a la mama una forma más natural y tratar de disminuir el riesgo de contractura capsular, que fue la primera complicación descrita de los implantes mamarios de gel de silicona.

Con modificaciones en su estructura, los implantes de gel de silicona fueron cambiando con el tiempo con los objetivos de conseguir dispositivos más resistentes a la rotura y tratar de disminuir la incidencia de contractura capsular. Distinguimos así 5 “generaciones” de prótesis de silicona⁴⁷.

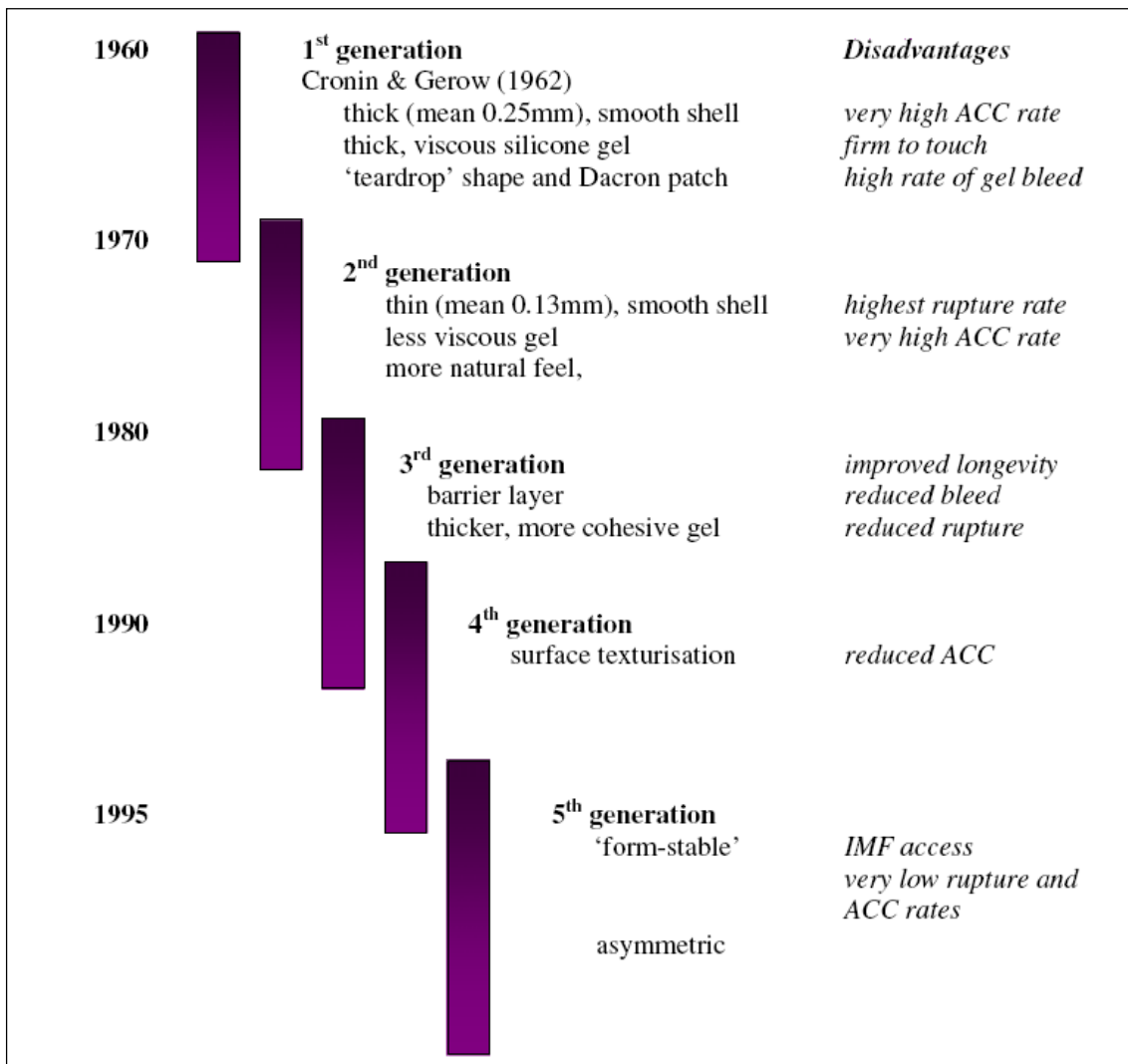


Figura 37.- Representación de las 5 generaciones de las prótesis de silicona. Tomado de *Berry MG, Davies DM. Breast augmentation: Part I-A review of the silicone prosthesis. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2010 Nov;63(11):1761-1768.*

Durante algún tiempo se pensó que el uso de una espuma de poliuretano podría combatir la contractura capsular. Sin embargo, su capacidad oncogénica en animales hizo que se retirara del mercado en 1991.

Durante la década de los 70, los cirujanos plásticos observaron el fenómeno de exudado del gel a través de la pared del implante aún con el implante intacto. Pensaron entonces en la asociación de implante de gel de silicona y enfermedades del tejido conjuntivo y otras enfermedades autoinmunes, por lo que la cubierta se hizo más gruesa.

Tras varios años de investigación y estudios epidemiológicos no se ha confirmado que haya relación entre las prótesis de gel de silicona y enfermedades autoinmunes²⁰⁴.

En 1964 se hizo el primer implante salino para la cirugía de aumento mamario.

En 1992 solo se permitía en América el uso de implantes salinos para aumento cosmético de la mama, reservando los implantes de silicona para pacientes especiales dentro de un programa de ensayos clínicos aprobados por la FDA.

En 1995 se empezaron a usar implantes rellenos de aceite de soja, que fueron prohibidos en el año 2000 por los efectos tóxicos que presentaron³⁴⁸.

En el 2006, la FDA levantó la moratoria a los implantes de silicona, con la condición de que las dos empresas más importantes de fabricación de prótesis hicieran un estudio a 81260 pacientes durante un período de 10 años que comenzó en Noviembre del 2006.

Actualmente en USA se usan los implantes de 4ª generación, aunque con estrictos controles en su producción. Los implantes de 5ª generación se usan en Europa desde hace 10 años y en Canadá desde hace 5 años, pero todavía no han sido aprobados por la FDA. Estos implantes de 5ª generación, conocidos como “gummy bear”, son de gel altamente cohesivo. Esta característica, en principio, evita el rippling y la extrusión o escape, aunque rompa la cubierta elastomérica. También se espera que estos implantes tengan un grado más bajo de contractura capsular, aunque estudios preliminares sugieren que el grado de contractura es similar a las prótesis anteriores.

TIPOS DE PRÓTESIS MAMARIAS

Podemos clasificar los implantes mamarios de diferentes formas.

-Según su superficie externa:

.Lisos

.Rugosos (menor índice de contractura capsular)

-Según su forma:

.Redondos

- .Anatómicos
- Según su proyección:
 - .De perfil bajo
 - .De perfil medio
 - .De perfil alto
- Según su tamaño y su volumen:
 - .Existen multitud de tamaños, que van desde los 100cc. hasta 800cc.
- Según la densidad del gel de silicona:
 - .De baja cohesividad o cohesivo I
 - .De media cohesividad o cohesivo II
 - .De alta cohesividad o cohesivo III

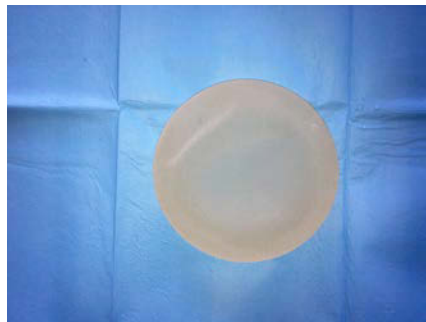


Figura 38.- Implante de silicona, texturado, redondo.

CONTRACTURA CAPSULAR

La complicación más frecuente de los implantes mamarios es la contractura capsular.

La cápsula es un tejido cicatricial firme y fibroso que se forma alrededor del implante como una respuesta normal del cuerpo al implantar cualquier material extraño. Esta cápsula periprotésica, de manera ideal, no se engrosa, no aprieta, no se contrae y no afecta a la forma de la mama. Por razones desconocidas, en algunos casos la cápsula se vuelve más gruesa, demuestra bandas lineales de colágeno y constriñe la prótesis. Todo ello se traduce clínicamente en una mama más dura y firme de lo deseado, produciendo una apariencia mamaria redondeada o esférica que, en ocasiones, causa dolor.

Puede incluso producirse acumulación de líquido o, incluso, se puede producir una extrusión del implante.



Figura 39.- Imagen de un implante con contractura capsular. Nótese la apariencia redondeada del implante y la coloración cutánea.

En 1976 Baker³² clasificó la contractura capsular en 4 grados:

- Grado I: Apariencia normal blanda y natural
- Grado II: Apariencia normal, aunque firmeza palpable
- Grado III: Firme con distorsión visible
- Grado IV: Distorsión esférica obvia

Bostwick⁵⁹, en la Clínica Emory, describió una clasificación más simple.

- Clase I: Una mama blanda normal, completamente compresible
- Clase II: Una mama aceptable ligeramente firme con mínima resistencia a la compresión
- Clase III: Una mama firme que requiere cirugía

La contractura capsular es la complicación más frecuente en la cirugía de los implantes mamarios. Su incidencia varía según la literatura entre el 15-25% en estudios a largo plazo. La incidencia es significativamente más alta entre las pacientes con implantes postmastectomía (por cáncer o con mastectomías subcutáneas profilácticas) que en pacientes con prótesis por razones cosméticas⁷⁴. También es más alta en implantes de silicona que en implantes salinos, y más en posición subcutánea o subglandular que en posición submuscular^{170,205}. La mayoría de los estudios revelan una incidencia más alta de contractura capsular en los implantes lisos que en los texturados^{25,132,253}. Sin embargo, la causa exacta de la contractura no es conocida. Parece que la infección subclínica y la presencia de hematoma postquirúrgico juegan un papel importante en su desarrollo, por lo que la mayoría de los cirujanos

abogan por el uso de antibióticos sistémicos, la colocación de drenajes y por el lavado del implante con una solución antiséptica antes de su colocación.

La contractura capsular es medida por la clasificación de Baker o por la clasificación de Palmer (Baker modificada), así como por medidas tonométricas.

La radiación pre o postoperatoria parece aumentar el riesgo de contractura capsular, aunque existen pocos estudios al respecto y la mayoría de ellos son retrospectivos. En estudios animales, Caffee y col.⁷⁴ no encontraron que la radiación tuviera efectos sobre la cápsula de los implantes. Sin embargo, existen autores que si han establecido esta relación³⁹.

Según otros³³⁴ el tiempo es el factor más importante para el desarrollo de la contractura. Se han establecido también relaciones con la posición del implante, el tipo de superficie del implante y la infección subclínica.

Kamel y col.²¹⁰ encontraron fluctuaciones significativas en el número de células CD3 y CD68 entre los diferentes grados de contractura. Estas células forman parte de la respuesta inflamatoria incluso en grados bajos de inflamación como reacción del cuerpo a un material extraño. La activación de la fibrosis por procesos activos o persistentes y el progresivo depósito de colágeno a medio plazo, parece ser la clave para comprender los mecanismos de producción de la contractura capsular.

EXPANSORES MAMARIOS

La reconstrucción mamaria mediante implantes se desarrolló a finales de los años setenta mediante la expansión tisular. Los expansores tisulares son prótesis que consisten en una envoltura de silicona, hinchable mediante la inyección percutánea de suero fisiológico a través de un mecanismo valvular. De esta forma, permiten expandir gradualmente los tejidos blandos bajo los que son implantados. Esta técnica permite elongar la piel para reparar defectos cutáneos importantes. Radovan³⁰⁸ la popularizó para la reconstrucción mamaria a partir de 1978. Los expansores mamarios temporales distienden progresivamente los tejidos blandos de la pared torácica, disponibles tras la

mastectomía, con el fin de que puedan cubrir adecuadamente una prótesis definitiva. Esta sustituirá al expansor en una segunda intervención, tras lograr la distensión tisular adecuada.



Figura 40.- Expansor mamario tipo Radovan.

La expansión mamaria ha demostrado tener una gran eficacia en la reconstrucción tras mastectomía subcutánea, simple y radical modificada, cuando los tejidos preservados están en buenas condiciones, pero son insuficientes en cantidad. También ha permitido corregir diversas deformidades congénitas²².

En 1984, Becker³⁶ describió un expansor permanente, con dos compartimentos. El compartimento externo contiene gel de silicona y rodea al interno, el cual es hinchado con suero fisiológico. En un segundo tiempo quirúrgico, el dispositivo valvular se retira, permaneciendo el expansor como una prótesis definitiva y evitando así la necesidad de recambiarlo por una prótesis.



Figura 41.- Expansor mamario tipo Becker inflado. Nótese las dos cámaras (gel de silicona y suero).



Figura 42.- Doctor Hilton Becker, diseñador de las prótesis expansores de su mismo nombre.

En 1992, Maxwell y Falcone²⁵² emplearon un expansor anatómico, texturado y con la válvula de llenado integrada, la cual se localiza postoperatoriamente mediante un detector magnético. Este expansor es posteriormente sustituido por una prótesis definitiva en un segundo tiempo.



Figura 43.- Expansor anatómico con válvula incorporada.

Actualmente existen en el mercado prótesis expansoras tipo Becker, anatómicas y texturadas, con múltiples tamaños y diseños para satisfacer las necesidades individuales de cada paciente.

La reconstrucción mamaria mediante expansión tisular es empleada actualmente por multitud de cirujanos que le atribuyen, además de unos resultados estéticos satisfactorios, ventajas sobre la reconstrucción con tejidos autólogos: es un procedimiento sencillo, evita la morbilidad en una zona distante al defecto, proporciona piel de color, textura y sensibilidad semejantes, disminuye el tiempo operatorio y permite una recuperación postoperatoria más rápida^{320,350}. Sin embargo, también se han discutido los efectos a largo plazo de los expansores y prótesis mamarias, describiéndose un deterioro progresivo del resultado estético inicial debido, entre otros factores, al envejecimiento y

deterioro de los implantes, dando lugar a que las mamas no presenten una ptosis simétrica natural con el paso del tiempo⁹⁰.

Por otro lado, y como veremos más adelante, la piedra angular que limita la reconstrucción mamaria con implantes esta determinada por la radiación. En estos casos la reconstrucción con tejidos autólogos se hace casi obligatoria. Esta reconstrucción autóloga o autógena también se ha indicado en otros tipos de mastectomía como la subcutánea y la radical modificada.

RECONSTRUCCIÓN AUTÓLOGA

Las primeras descripciones modernas de reconstrucción mamaria autógena se realizaron a finales de 1970. Brantigan⁶² describió, en 1974, la transposición del músculo dorsal ancho para restaurar el defecto del músculo pectoral mayor tras mastectomía radical, atribuyendo dicho procedimiento a Hutchins, quien lo había publicado en 1939 sin que adquiriera gran difusión. Hutchins había empleado esta técnica como medida preventiva de la elefantiasis postquirúrgica, que atribuía a la resección del músculo pectoral mayor, con fibrosis circundante de los vasos axilares y linfedema obstructivo del brazo.



Figura 44.- Primer tiempo de reconstrucción mamaria con colgajo dorsal ancho.

Los estudios publicados por McCraw y col.²⁵⁷ en 1977, definiendo diversos territorios vasculares miocutáneos, estimuló el desarrollo de colgajos miocutáneos. Olivari²⁸⁷ reintrodujo en 1976 el colgajo miocutáneo de dorsal ancho, siendo posteriormente popularizado y perfeccionado por numerosos cirujanos en los años siguientes³¹³. Este colgajo se diseña en la espalda e incluye una isla de piel, tejido celular subcutáneo y músculo dorsal ancho y subyacente. Se nutre por el pedículo principal del músculo dorsal ancho, (el pedículo toracodorsal) y su punto de rotación está localizado en la zona más alta del reborde axilar posterior. El colgajo se transpone anteriormente, a través de un túnel subcutáneo, para reconstruir el defecto mamario.

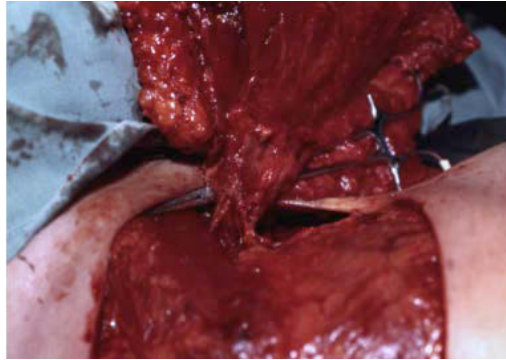


Figura 45.- Pedículo tóraco dorsal.

Hasta mediados de los años ochenta se consideraba que el tamaño y grosor de este colgajo era insuficiente para lograr una mama con forma y volumen adecuados, por lo que tenía que complementarse con una prótesis o un expansor de mama. Sin embargo, Hokin, en 1983, describió un colgajo miocutáneo de dorsal ancho extendido, que incluía la totalidad del músculo junto con una gran isla cutánea (de hasta 30x8 cm) discurriendo oblicuamente. El colgajo era posteriormente plegado en forma de círculo para dar proyección y su gran tamaño evitaba el uso de una prótesis. McGraw y col.²⁵⁸ desarrollaron, a partir del año 1985, la incorporación de grasa subcutánea al colgajo miocutáneo de dorsal ancho, logrando reconstrucciones satisfactorias sin necesidad de usar un implante. El principal inconveniente de este colgajo es la cicatriz visible que se produce en la espalda y el riesgo elevado de serosa postquirúrgico que existe.

En la década de los setenta del siglo XX, también se emplearon colgajos cutáneos torácicos, combinados con una prótesis mamaria. Entre estos, destacó el colgajo toracoepigástrico descrito por Cronin y col.¹¹¹ en 1977. Este colgajo se diseña en la región torácica submamaria, estando pediculado cerca de la línea media del tronco y vascularizado por los vasos epigástricos superiores. Holmström y Lossing¹⁹⁴ desarrollaron en la década de los ochenta el colgajo tóraco dorsal lateral. Es un colgajo fasciocutáneo de transposición, en forma de cuña, obtenido de la redundancia cutánea de la región torácica lateral y que se combina con una prótesis mamaria. Su vascularización procede de los vasos perforantes paramedianos de las arterias mamaria interna y epigástrica superior.

El abdomen ha sido una fuente importante de técnicas reconstructivas para la mama desde hace varias décadas. Tai y Hasegawa³⁵⁹ describieron en 1974 la reparación de defectos extensos, tras mastectomía radical, mediante un colgajo abdominal transversal que era transpuesto hasta el defecto, basado en vasos perforantes de la arteria y vena epigástricas superiores. Bostwick y Jurkiewicz⁵⁸ lo combinaron, además, con una prótesis de mama.

A finales de los años setenta se describieron colgajos miocutáneos abdominales para reconstrucción de mama. Un gran avance fue la introducción del colgajo en isla musculocutáneo del músculo recto abdominal orientado transversalmente, también conocido como TRAM (transverse rectus abdominis musculocutaneous). Entre los impulsores de su desarrollo ha destacado Hartrampf¹⁸². Este colgajo está constituido por un músculo recto abdominal asociado a una isla cutánea orientada horizontalmente y diseñada en la región abdominal inferior. La isla abdominal transversal se eleva junto con el músculo recto abdominal subyacente, basados ambos en la arteria epigástrica superior, tras ser esta ligada distalmente. El colgajo se traspone a través de un túnel subcutáneo amplio que conecta la región abdominal con el defecto torácico. Finalmente se adapta y se remodela, de modo que adopte una forma mamaria adecuada.

Generalmente no es necesario el uso de una prótesis, dada la gran cantidad de tejido que transfiere. Además de la reconstrucción completamente autóloga, se proporciona una mejora del contorno abdominal, al cerrarse la zona donante del colgajo siguiendo el diseño de una dermolipsectomía abdominal estética. Como decimos, la vascularización de este colgajo depende de las arterias epigástricas superior e inferior profundas, y la isla cutánea se vasculariza a expensas de perforantes musculocutáneas, emitidas por el sistema epigástrico y concentrados en la región periumbilical. Al ser seccionado inferiormente, el colgajo depende únicamente de los vasos epigástricos superiores. Boyd y col.⁶¹ demostraron en 1984, mediante disecciones anatómicas, que la fuente principal de vascularización del músculo recto abdominal es la arteria epigástrica profunda. La supresión de esta fuente predispone a un mayor riesgo de necrosis, explicando que tras la introducción del colgajo TRAM se comunicaron grados variables de pérdida tisular por encima del 25-30% de los casos.

Hartrampf definió en 1988 varios factores de riesgo que predisponen a la aparición de complicaciones con el uso del colgajo TRAM, destacando la obesidad, el tabaco, la diabetes mellitus y la cirugía abdominal previa, entre otros. Para pacientes con alto riesgo de necrosis, se desarrollaron diversos tipos de de colgajo TRAM pediculado, con el fin de mejorar el aporte vascular: TRAM retardado, por división de los vasos epigástricos inferiores profundos, 1 a 2 semanas antes de la transferencia; TRAM bipediculado (empleo de los dos rectos); TRAM medioabdominal (localización alta de la isla cutánea); TRAM recargado (anastomosis entre los vasos epigástricos inferiores profundos de ambos lados, para mejorar la vascularización de la porción contralateral de la isla cutánea) y el TRAM supercargado (anastomosis microquirúrgica entre los vasos epigástricos inferiores profundos y vasos de la zona receptora).

Además de los problemas vasculares, se comprobó que la pérdida funcional del músculo recto abdominal (al tener que incluirse en el colgajo para mantener el riego cutáneo) producía una debilidad en la pared abdominal, con riesgo de hernia, lo que indicaba la necesidad de la colocación de una malla abdominal.

RECONSTRUCCIÓN MICROQUIRÚRGICA

Con el objetivo de superar los inconvenientes del colgajo TRAM y aprovechando el progreso de las técnicas microquirúrgicas, varios cirujanos estudiaron su utilización como colgajo libre a finales de los años 80. La primera descripción del colgajo TRAM libre para reconstrucción mamaria la realizó Holmström en 1979¹⁹³, sin alcanzar popularidad en ese momento. El pedículo de dicho colgajo esta constituido por los vasos epigástricos inferiores profundos, incluyéndose un fragmento de fascia y músculo recto abdominal. Se transfiere al defecto mediante anastomosis microquirúrgicas a la arteria y vena mamarias internas. Con el colgajo TRAM libre mejora la vascularización de los tejidos transferidos y se reduce el defecto de la pared abdominal. Sin embargo, todavía existe riesgo de debilidad de la pared, por denervación segmentaria y atrofia muscular progresiva.

El estudio de los territorios vasculares del cuerpo o angiosomas, publicado por Taylor y Palmer³⁶¹ en 1987, junto con el avance de las técnicas

microquirúrgicas promovieron un gran desarrollo de los colgajos libres basados en vasos perforantes. Entre los empleados para la reconstrucción mamaria destaca el nutrido por perforantes de la arteria epigástrica inferior profunda, conocido en las publicaciones médicas como colgajo DIEP (deep inferior epigastric perforator). Koshima y Soeda²²¹ lo describieron en 1989, aunque no lo usaron para reconstrucción mamaria. Se percataron de que una arteria perforante podía nutrir una cantidad sorprendentemente grande de piel y grasa. El colgajo DIEP fue publicado posteriormente en 1994 para reconstrucción mamaria por Allen y Treece¹¹ así como por Blondeel y Boeckx⁵². Es un colgajo constituido por piel y grasa del abdomen inferior, con las dimensiones de la isla cutánea empleada en el colgajo TRAM libre, pero nutrido únicamente por uno, dos o tres vasos perforantes procedentes de los vasos epigástricos inferiores profundos. Para localizar estas perforantes es útil la realización preoperatoria de una tomografía multidetectora descrita, entre otros, por Masiá y col.²⁴⁷

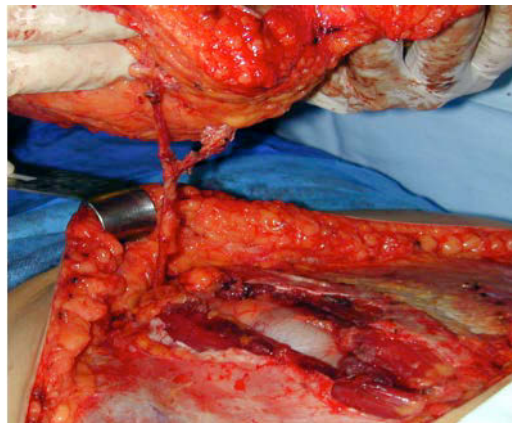


Figura 46.- Colgajo DIEP levantado sobre su pedículo (arteria epigástrica inferior).

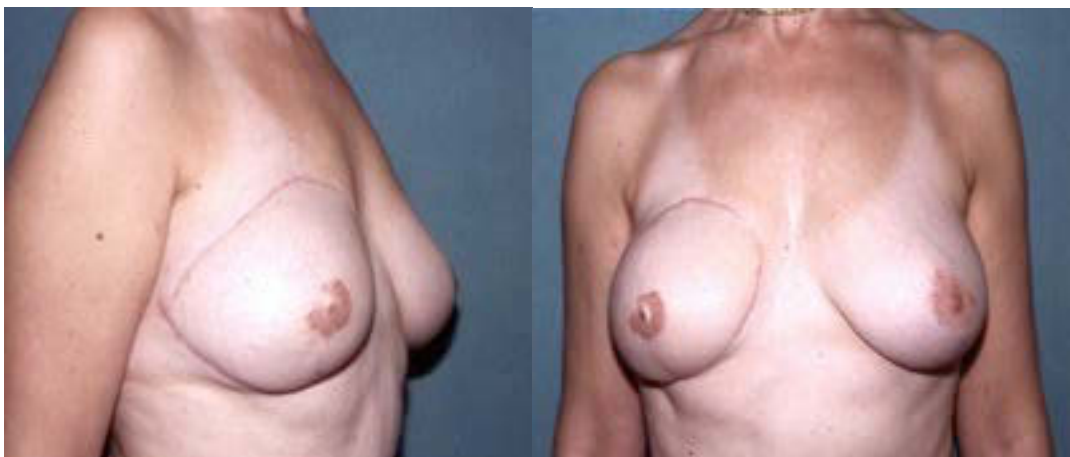


Figura 47.- Resultado post-reconstrucción mamaria derecha con colgajo DIEP.

Tiene las ventajas del colgajo TRAM libre, tales como un gran volumen y la posibilidad de moldearse, pero no requiere sacrificar una porción muscular, con lo que se reduce la morbilidad de la zona donante. Grotting¹⁶⁸ describió en 1991 un colgajo libre basado en la arteria epigástrica inferior superficial para reconstrucción mamaria. Conocido como colgajo SIEA (Superficial inferior epigastric artery), evita sacrificar el aporte vascular dominante del músculo recto abdominal y la posibilidad de lesionar su inervación motora, lo cual puede ocurrir al disecar el colgajo DIEP. Sin embargo, su pedículo es más corto, de menor diámetro y, a veces, inadecuado o inexistente.

Además del abdomen, otras zonas distantes han sido empleadas como fuente de colgajos libres, desde finales de los años setena del pasado siglo hasta nuestros días. Entre éstos destacan colgajos musculocutáneos libres, como los de glúteo mayor superior (basado en la arteria glútea superior); de glúteo mayor inferior (basado en la arteria glútea inferior); o el de muslo transversal lateral, que es una variante del miocutáneo tensor de fascia lata vertical (basado en la arteria circunfleja femoral lateral). De la región de la cadera se ha obtenido el colgajo basado en la arteria iliaca circunfleja profunda, al que Hartrampf y col. denominaron colgajo Rubens, en referencia a los depósitos de grasa representados en la obra Las Tres Gracias por Peter Paul Rubens.



Figura 48.- “Las tres gracias”. Obra de Peter Paul Rubens.

Los avances anatómicos de los últimos años han estimulado el desarrollo de diversidad de colgajos de perforantes, con numerosas indicaciones reconstructivas. Para la reconstrucción de la mama, aparte del colgajo DIEP, se ha introducido el colgajo de perforantes de la arteria glútea superior, conocido como SGAP (superior gluteal artery perforator) y el colgajo de muslo anterolateral, basado en perforantes procedentes de la rama descendente de la arteria circunfleja femoral lateral. Estas técnicas conllevan, sin embargo, una gran dificultad técnica.

Al igual que muchos cirujanos prefieren la reconstrucción mamaria mediante implantes, existe otro gran grupo (en los que nos encontramos) que defiende la reconstrucción autógena, señalando que la consistencia blanda, ptosis natural y durabilidad de los colgajos, especialmente de los abdominales, supera a los de un implante.

RECONSTRUCCIÓN CON GRASA AUTÓLOGA

En cuanto a la transferencia de grasa autóloga, el primero en usarla para corregir defectos faciales fue Neuber²⁸¹ en 1895 y para defectos postmastectomía fue Czerny en 1895. Después de numerosas fases en las que se discutió la conveniencia del uso de grasa para la reconstrucción de mama, en el año 2007, la Asociación Americana de Cirugía Plástica publicó un artículo dónde se establecía la seguridad y eficacia del procedimiento¹⁷.

La grasa está considerada como un relleno ideal, ya que es blanda, no alergénica, disponible en cantidad y fácilmente transplantable con mínima morbilidad. El principal inconveniente es su reabsorción y existen estudios que muestran una pérdida del volumen injertado de entre un 20% y 90% al cabo de un año^{80,283}.

Actualmente la grasa se extrae haciendo una liposucción del abdomen, de la cara interna de los muslos, de los flancos o de la cara interna de la rodilla. El denominador común entre estos sitios, es que se trata de una grasa no fibrosa. El método descrito por Coleman⁹⁵ parece ser el más efectivo, en cuanto que un número mayor de adipositos sobreviven, debido a las bajas presiones de vacío empleadas para extraer la grasa.



Figura 61.- Centrifugadora y resultado obtenido después de centrifugar la grasa durante 3 minutos (técnica de Coleman).

La extracción de grasa también puede hacerse por escisión directa (abdominoplastia). Ambos métodos de extracción de grasa, aspirados o extirpación directa, contienen un número similar de adipocitos viables. Un estudio reciente en animales demostró que el método de extracción no influía en la viabilidad de los adipocitos. Sin embargo, el método de procesado sí que era crucial para obtener una suspensión pura de adipocitos viables³⁰¹.

Existe controversia acerca de cual es el diámetro adecuado tanto de la cánula para extraer la grasa como de la aguja para inyección. En algunos estudios, parece que el uso de cánulas más gruesas, de 4 ó 6 mm, aumenta el número de adipocitos viables⁸¹ y, sin embargo, la inyección con agujas más gruesas (de 2.5 mm) no influye en este aspecto.

Existen varios métodos de procesado de la grasa antes de su inyección: centrifugado, sedimentación, lavado, filtración o inyección directa de la grasa extraída sin procesado. Los resultados de varios estudios demuestran que los diferentes métodos de procesado son equivalentes.

También el aspirado de grasa fresca parece que tiene un mayor número de adipocitos viables y preadipocitos que cuando se congela²⁷².

La supervivencia del injerto de grasa depende de la difusión de nutrientes desde los capilares vecinos. Injertos de más de 3 mm de diámetro tienen una supervivencia inversamente proporcional al tamaño⁷⁷. El plano tisular dónde son alojados los injertos también influyen en la cantidad de injerto prendido. El plano supramuscular parece ser el mejor sitio de emplazamiento comparado con el plano subcutáneo o submuscular, debido al mayor número de perforantes en este plano²¹¹.

Los recientes avances tecnológicos permiten aislar poblaciones de células madre. Los injertos con células madre, que se obtienen después de centrifugación, digestión con colagenasa, lavado y filtración, mejoran la angiogénesis, la vascularización del injerto y contribuyen a mantener el volumen del injerto de grasa. Un amplio resumen del uso de la tecnología con células madre se encuentra en un trabajo publicado por Sajjadian³¹⁸.

En cirugía reconstructiva de la mama la transferencia de grasa autóloga tiene como indicaciones:

- Relleno de defectos del subcutáneo en cicatrices o atrofias
- Relleno de defectos secundarios en cirugía conservadora de la mama
- En reconstrucciones con implante, para mejorar la cobertura del implante
- Correcciones de deformidades del contorno después de la cirugía reconstructiva con colgajos autólogos
- En mamas pequeñas puede ser una opción para reconstruirlas, después de cirugía conservadora
- Para mejorar la calidad de la piel después de mastectomía o radioterapia o incluso para la corrección de cicatrices inestéticas¹⁷².
- Como reconstrucción total de la mama

Recientemente se está llevando a cabo un ensayo clínico prospectivo y multicéntrico (RESTORE-2) con células madre adipocitarias para reconstrucciones mamarias con resultados muy alentadores²⁹⁸.

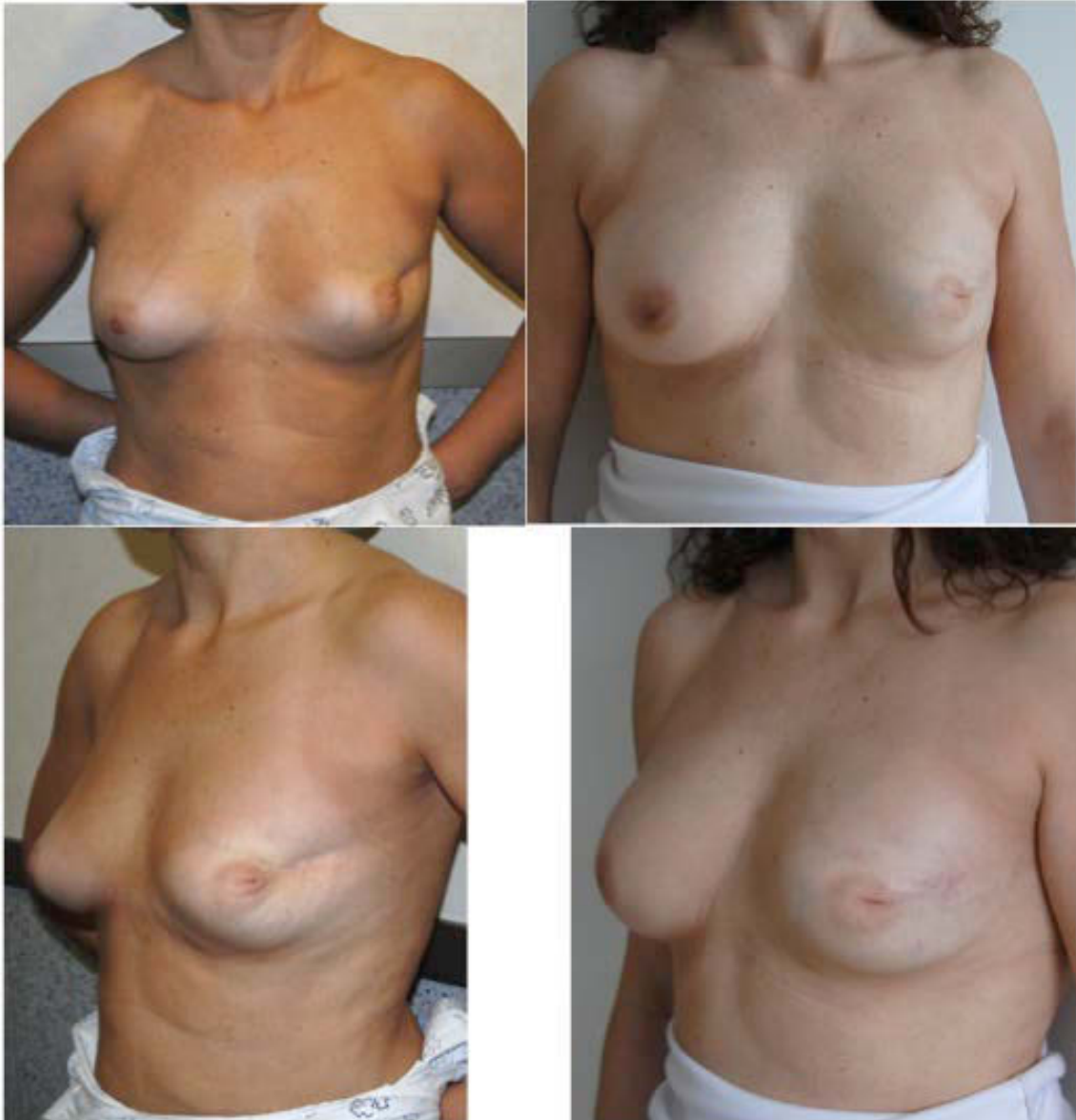


Figura 62.- Imágenes pre (izquierda) y post (derecha) reconstrucción de defecto post-cirugía conservadora por cáncer de mama izquierda realizado con el relleno graso según la técnica de Coleman. Es de destacar que se realizó también relleno de la mama derecha en su polo superior para simetrización.

Las complicaciones de la inyecciones de grasa son escasas. Se han descrito casos de infección incluso con sepsis, calcificaciones secundarias a necrosis grasa y quistes grasos. Estos aspectos deben de ser tenidos en cuenta a la hora del control radiológico de estas pacientes.

CIRUGÍA ONCOPLÁSTICA CONSERVADORA EN EL CÁNCER DE MAMA

El término cirugía oncoplástica fue acuñado por Audretsch²⁸ y col. en 1998 y por Bostwick²³⁸ y col.

Como decíamos en el manejo quirúrgico del cáncer de mama, la comprobación de que la evolución a medio plazo de las pacientes con cáncer de mama resultaba independiente de la técnica quirúrgica empleada, llevó a la generalización, durante la década de los ochenta, de la cirugía conservadora de la mama. Este desarrollo llegó hasta el punto de que, actualmente, es considerada por algunos como el tratamiento de elección en los cánceres de mama en estadíos I y II.

Como enfatizamos en reiteradas ocasiones, la cirugía conservadora de la mama implica tratamiento radioterápico complementario para tratar de garantizar un control de la recidiva local del tumor. La cirugía oncoplástica de la mama supone distorsionar, de alguna manera, la arquitectura de la mama debido a la movilización de los colgajos usados para la reconstrucción. Esto motiva que, en ocasiones, el radioterapeuta se encuentre con dificultades para localizar el lecho sobre el que se debe de aplicar la radioterapia. Por otro lado, no existen por el momento estudios a largo plazo que comparen el índice de recidivas locales después de una cirugía radical y una cirugía conservadora, dónde los métodos modernos de radioterapia postoperatoria probablemente no sean efectivos para lograr el propósito del control local de la enfermedad. Por tanto, consideramos que deberíamos de ser cautos a la hora de establecer las indicaciones para realizar un tratamiento conservador.

Keynes²¹⁵ en 1937, introdujo la idea de la preservación de la mama y Baclese³⁰, en 1939, el uso de radioterapia para el control de la recidiva local. Calle⁷⁵ y col., en 1977, combinaron la escisión limitada del tumor con la radioterapia y establecieron el seguimiento cosmético como medida importante tras la cirugía conservadora de la mama.

En la última Conferencia de Consenso realizada en Milán sobre cirugía conservadora se establecen dos principios básicos: por un lado, la cirugía

conservadora debe permitir hacer escisiones amplias que garanticen márgenes quirúrgicos libres y sin compromiso cosmético; por otro lado, debe hacerse al mismo tiempo de la cirugía oncológica³²⁷.

Existen algunos factores de riesgo que aumentan el deterioro estético en la cirugía conservadora:

- Extirpación de más del 20% del volumen mamario
- Resecciones en los cuadrantes inferiores
- Radioterapia postoperatoria

De esta manera, hasta un 30% de las pacientes intervenidas con cirugía conservadora presenta defectos residuales traducidos en asimetría o deformidad mamaria. Estos defectos han sido clasificados por Clough y col. en 3 tipos^{88,89}:

- Tipo I: La mama operada tiene una apariencia normal, sin deformidad, pero existe una asimetría en el volumen o en el aspecto de la mama con respecto a la mama contralateral.
- Tipo II: La mama operada presenta una deformidad que puede ser corregida con una reconstrucción parcial de la mama, a partir de su propio tejido.
- Tipo III: La mama operada tiene una deformidad importante o una fibrosis difusa dolorosa que debe ser corregida mediante mastectomía.

Las técnicas oncoplásticas para mejorar el aspecto estético en estas mujeres requieren tener en cuenta cuatro aspectos fundamentales:

- Técnica oncológica adecuada para la exéresis del tumor y el control posterior.
- Remodelación inmediata del defecto
- Reposición del CAP
- Corrección de la asimetría en la mama contralateral

La selección de la técnica oncoplástica para cada caso depende de la localización del tumor, y de las características de cada mama en particular en cuanto al tamaño, la forma y la ptosis:

Técnica	Localización tumoral	Característica de la mama	Complicaciones típicas
Mamoplastia vertical de rama única	Unión de cuadrantes inferiores	Tamaño moderado Ptosis leve/moderada	Excepcionales
Mamoplastia vertical de doble rama sensibilidad CAP	Cuadrantes inferiores	Tamaño moderado/grande Ptosis moderada	Necrosis CAP Alteración
Mamoplastia vertical de pedículo inferior	Tumores laterales (7-10 h) Tumores mediales (4-2 h) Tumores unión de cuadrantes superiores (< 3-4 cm del CAP)	Tamaño moderado/grande Ptosis moderada/grande Movilización del CAP > 5 cm	Necrosis CAP Alteración sensibilidad CAP
Mamoplastia rotación inferior	Unión de cuadrantes internos Cuadrante inferointerno	Tamaño moderado Ptosis leve/moderada	Necrosis colgajo mamario
Mamoplastia horizontal	Tumores polo superior (8-4 h)	Tamaño pequeño/moderado Ptosis leve/moderada	Excepcionales
Mamoplastia lateral	Tumores laterales (8-10 h) > 5 cm del CAP	Tamaño moderado Ptosis leve-moderada	Excepcionales

Tabla 9.- Indicaciones para las diferentes técnicas oncoplásticas.

1.-Mamoplastia vertical de rama única.- Consiste una resección del polo inferior central de la mama.- Patrón tipo Lejour (figura 49).

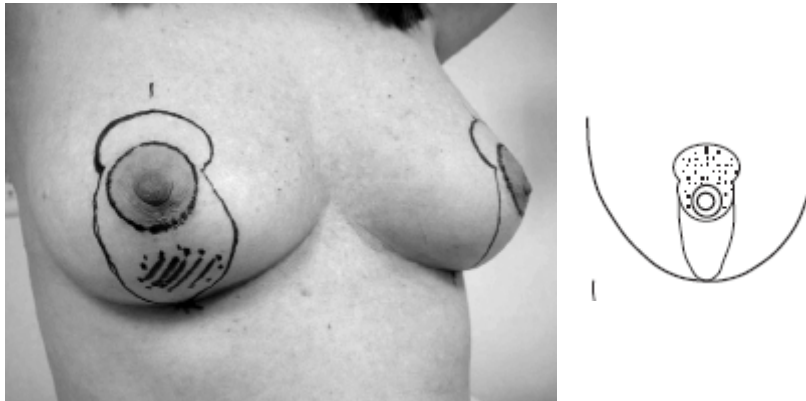


Figura 49.

2.-Mamoplastia vertical de doble rama.- Permite una resección de los cuadrantes inferiores desde las 4 a las 8 horas.- Patrón tipo pedículo superior (figura 50).

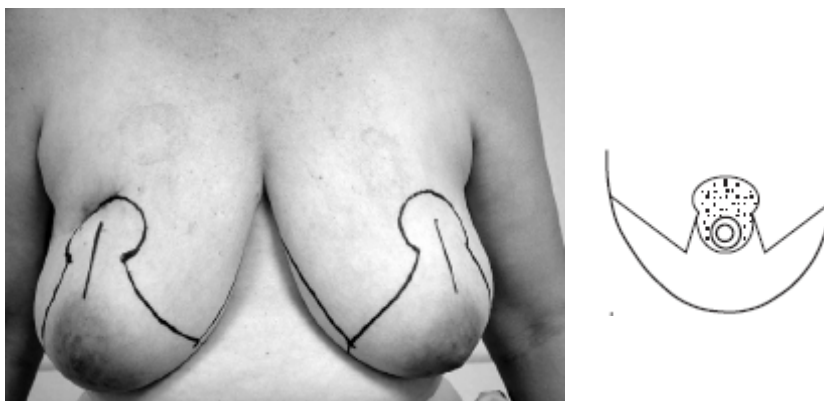


Figura 50.

3.-Mamoplastia vertical de pedículo inferior (figura 51).

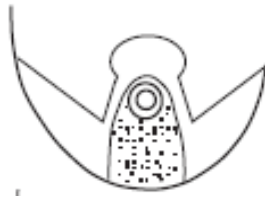


Figura 51.

4.-Mamoplastia de rotación inferior. (figura 52).

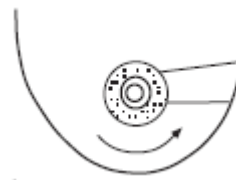
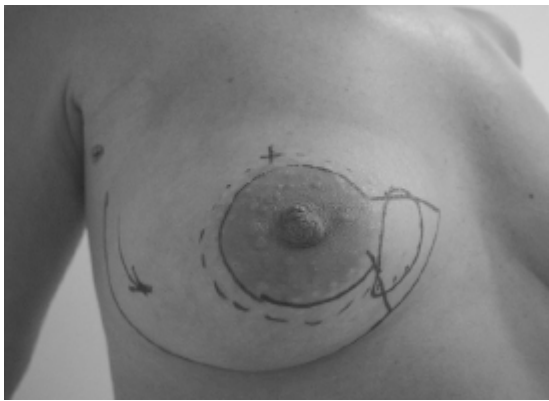


Figura 52.

5.-Mamoplastia horizontal. Omegaplastia (figura 53).



Figura 53.

6.-Mamoplastia lateral (figura 54).

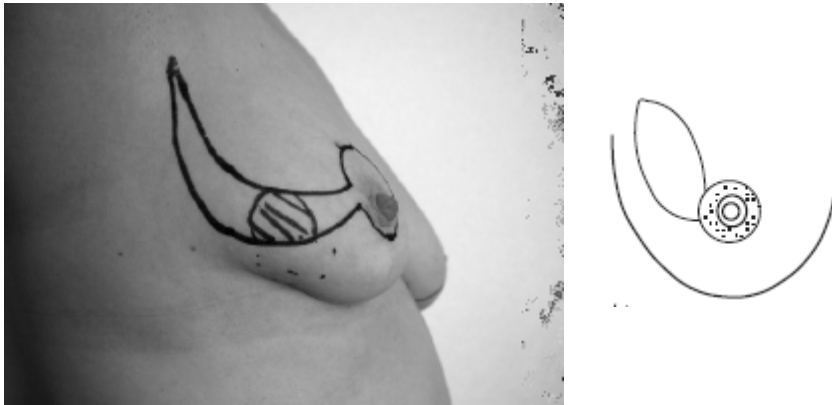


Figura 54.

Actualmente, Berry⁴⁸ y col. incluyen otras técnicas de escisión oncoplástica.

7.- Periareolar (figura 55).

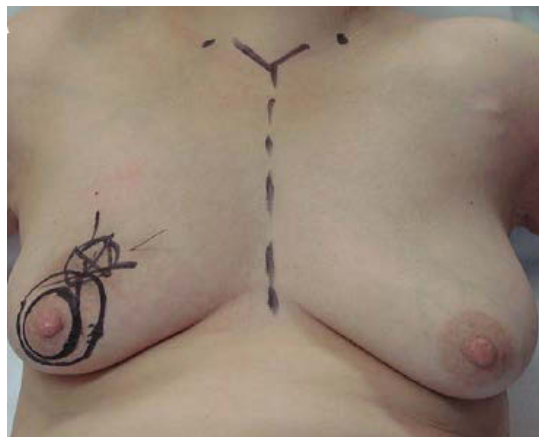


Figura 55.

8.- Plastia del pliegue inframamario (figura 56).



Figura 56.

9.- Tumor subareolar (figura 57).



Figura 57.

10.- Colgajo de Holström y otras técnicas históricas

Según Berry las frecuencias de técnicas de oncoplastia es como sigue:

Aesthetic	Number (%)	Combination	Number (%)
Inverted-T (superior pedicle)	192 (35.6)	Lateral mammoplasty	111 (20.6)
Vertical scar + J-plasty	96 (17.7)	Omega-plasty	30 (5.5)
Peri-areolar	36 (6.7)	Infra-mammary fold plasty	12 (2.2)
Inverted-T (inferior pedicle)	26 (4.8)	Medial mammoplasty	3 (0.6)
Other	7 (1.3)	NAC excision	27 (5)
Σ	357 (66.1)		183 (33.9)

Tabla 10.- Frecuencia de las diferentes técnicas oncoplásticas según Berry.

Resumimos las técnicas oncoplásticas dependiendo de la localización del tumor en el siguiente esquema (figura 58):

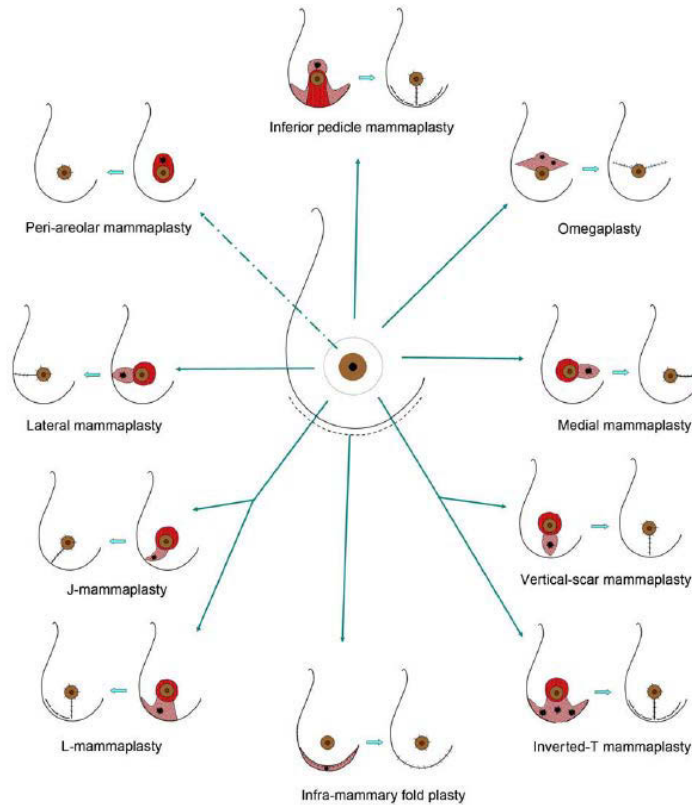


Figura 58.- Resumen de las diferentes técnicas oncoplásticas.

Con todas estas técnicas existen dos zonas que pueden tener compromiso vascular: el CAP (que se nutre de una red profunda de vasos intercostales y de una red superficial de ramas toracoepigástricas y de perforantes de la mamaria interna) y el polo inferior de la mama, con predisposición a fenómenos isquémicos cuando se realiza un patrón de rotación inferior. Para prevenir el riesgo de sufrimiento, en este caso, debe hacerse una disección cuidadosa del colgajo intentando preservar el mayor número de perforantes en el polo superior de la mama y hacer el vaciamiento axilar respetando los vasos toracoepigástricos.

Uno de los objetivos de las técnicas oncoplásticas es conseguir una simetría mamaria después de la intervención. Este aspecto es influenciado por la necesidad de radioterapia postoperatoria en la cirugía conservadora del cáncer de mama. La radioterapia producirá una disminución del volumen mamario y una fibrosis que alterará la simetría mamaria. Por otro lado, el tratamiento con tamoxifeno producirá un aumento del peso y del tamaño de la mama contralateral. Por tanto, la asimetría está garantizada en una paciente que sea radiada y que tome tamoxifeno. Teniendo en cuenta esta

consideración, es necesario comentar con la paciente este hecho y tratar de demorar la asimetría, dejando más alta la mama contralateral³.

Acea⁴ y col., en un estudio de 160 pacientes portadoras de un cáncer de mama, establecen un algoritmo del circuito asistencial:

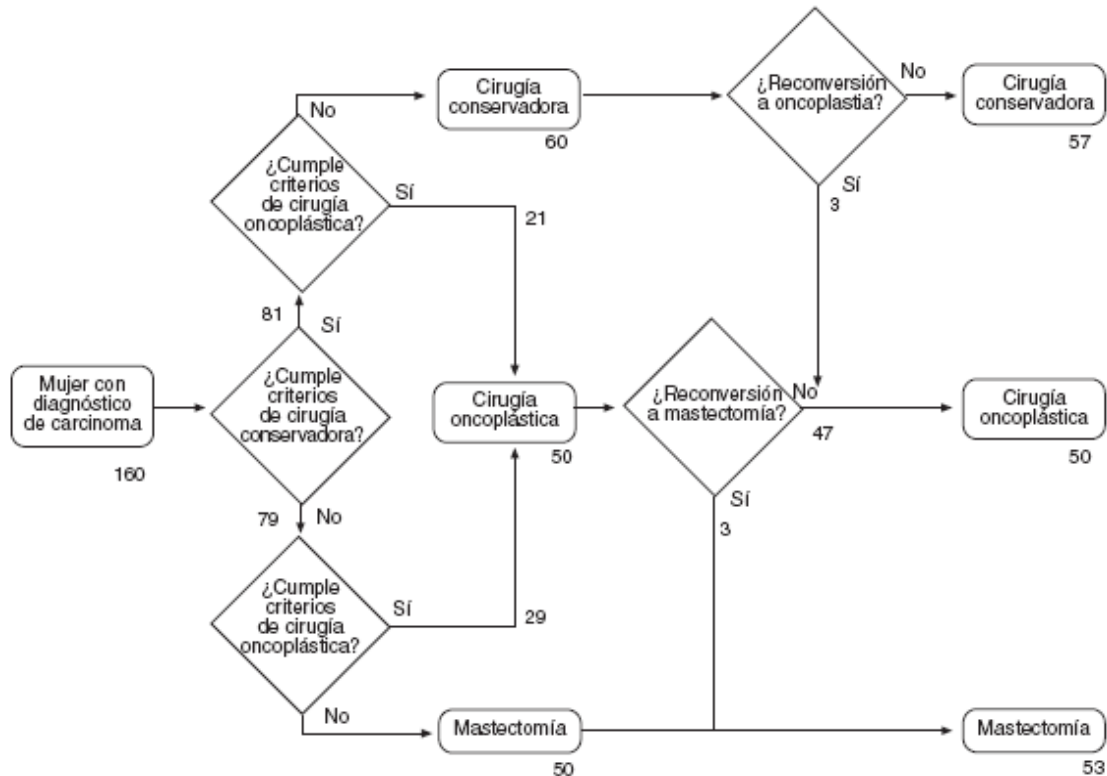


Figura 59.- Algoritmo del sistema asistencial para las pacientes con cáncer de mama según Acea⁴.

El tratamiento quirúrgico actual del cáncer de mama debe consistir en obtener la resección completa del tumor con márgenes seguros y suficientes. Por otro lado, está científicamente comprobado que la actitud quirúrgica que trata de reconstruir los defectos ocasionados en el tratamiento del cáncer de mama, no alteran la historia natural de la enfermedad, ya que no aumentan las recidivas ni enmascaran su diagnóstico, y que, además, no sólo no retrasan los tratamientos complementarios ni interfieren en el pronóstico final negativamente, sino que disminuyen el trauma psíquico y sociológico que sufre la paciente al ofrecerle una visión más optimista de la enfermedad. Así pues, la excelencia en el tratamiento del cáncer de mama debe ser la restitución de la imagen corporal posterior a la cirugía.

Baidam³¹ establece que el tratamiento integral de la cirugía conservadora actual incluye las técnicas de simetrización contralateral.

Recientemente Hoffmann y col.¹⁸⁹ establecen una clasificación de los procedimientos quirúrgicos en el cáncer de mama de acuerdo con su grado de complejidad. En el grado 6 de complejidad tendríamos técnicas que incluyen reconstrucción microquirúrgica, incluso cuando se trata de cirugía oncoplástica. Desde este punto de vista, tenemos claro que para ofrecer a una paciente un tratamiento integral del cáncer, incluida la reconstrucción, es necesario no sólo dominar técnicas de movilización pediculada de tejidos, sino también es necesario, en ocasiones, hacer reconstrucciones usando técnicas microquirúrgicas.

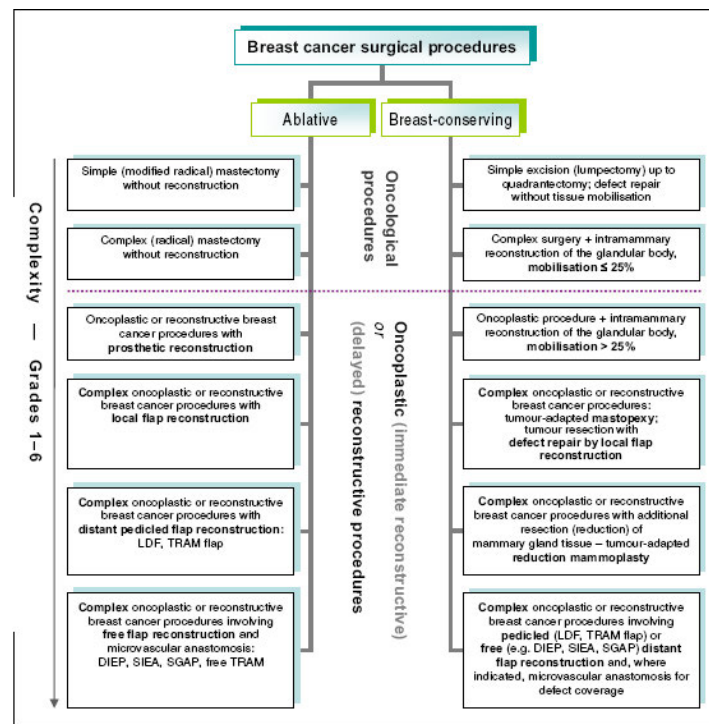


Figura 60.- Procedimientos quirúrgicos para el cáncer de mama. Tomado de Hoffmann J, Wallwiener D. *Classifying breast cancer surgery: a novel, complexity-based system for oncological, oncoplastic and reconstructive procedures, and proof of principle by analysis of 1225 operations in 1166 patients. BMC Cancer 2009 Apr 8;9:108.*

Por último, resulta importante comentar que dentro de las técnicas de cirugía reconstructiva, bien sea una reconstrucción oncoplástica o tras cirugía

radical, debe incorporarse la transferencia de grasa autóloga, los injertos de piel para reconstrucción del CAP y los injertos de cartílago, para reconstrucción de los tubérculos de Montgomery, para completar la reconstrucción en muchos casos.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

JUSTIFICACIÓN-OBJETIVO DEL ESTUDIO

El cáncer de mama representa alrededor del 23% de todos los cánceres diagnosticados en mujeres a nivel mundial, según datos recogidos de la OMS en el año 2002. La probabilidad de desarrollar un cáncer de mama para una mujer española, a lo largo de toda su vida, se sitúa entre el 5% y el 8%. A pesar de las variaciones entre las diferentes regiones, la incidencia de cáncer de mama ha disminuido. Sin embargo, continúa siendo el primer cáncer en frecuencia entre las mujeres del mundo occidental. Por otro lado, la supervivencia ha aumentado debido fundamentalmente a los programas de detección precoz, hecho que también justifica el diagnóstico cada vez más precoz y en pacientes cada vez más jóvenes.

A pesar de la evolución de las últimas tendencias conservadoras en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad, los problemas psicológicos causados por la amputación parcial o total de la mama y los avances en el tratamiento reconstructivo, añadidos al aumento de información de las pacientes, hacen que la cirugía reconstructiva de la mama sea cada vez más demandada por las pacientes, de tal manera que es quizás la cirugía más común en los Servicios de Cirugía Plástica.

Existen multitud de métodos de cirugía reconstructiva de la mama. Aunque la reconstrucción con tejido autólogo constituye, desde nuestro punto de vista, el método de elección de reconstrucción mamaria cuando este es posible, la reconstrucción con implantes mamarios continúa siendo un método fiable, cómodo y sencillo de reconstrucción mamaria. Aporta unos resultados estéticos aceptables, aunque no está exento de complicaciones derivadas, en su mayoría, del hecho de la colocación de un material extraño en el organismo.

Durante el período de estudio, un gran número de reconstrucciones de mama fueron realizadas en el Servicio de Cirugía Plástica del CHUS usando prótesis expansores tipo Becker. De este modo, nos planteamos valorar que factores podrían influir en la evolución de estas prótesis-expansoras a corto, medio y largo plazo. En nuestro estudio las prótesis tipo Becker fueron utilizadas para la reconstrucción de mama después de la cirugía oncológica por

cáncer de mama en su mayoría, para cirugía reconstructiva tras una mastectomía subcutánea profiláctica o en algunos casos para corrección de malformaciones mamarias congénitas.

En la literatura no encontramos ningún estudio que incluyera una valoración multifactorial (datos relacionados con el paciente, con el cáncer de mama, con la cirugía reconstructiva, con el expansor y datos relacionados con la evolución) de los factores que pudieran afectar a la evolución de estos implantes en cuanto a la aparición de algunas de las complicaciones: complicaciones menores, rotura y contractura capsular. Descartamos estudiar la infección ya que creemos que, por si sola, esta complicación merece un estudio más detallado. Además, todos los estudios publicados hasta la fecha cuentan con tamaños muestrales pequeños y períodos de seguimiento relativamente cortos.

HIPÓTESIS

Se ha dicho que la radioterapia es uno de los principales factores relacionados con la presencia de complicaciones en los expansores tipo Becker, pero nunca se ha estudiado de forma conjunta con todas las demás variables incluidas en nuestro estudio.

Bajo todas estas premisas nos planteamos dos preguntas básicas:

- Si la radioterapia es un factor de riesgo para la aparición de las complicaciones a estudio en los expansores tipo Becker.
- Si la radioterapia es un factor que afecta a la supervivencia de los expansores tipo Becker.

OBJETIVOS

Nuestros dos objetivos principales fueron estudiar los efectos de la radioterapia sobre el índice de complicaciones y sobre la supervivencia de los implantes mamarios tipo Becker.

Nos planteamos como objetivo secundario el buscar otros posibles factores de riesgo tanto para la aparición de complicaciones como para la supervivencia de los expansores al analizar un amplio número de variables.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL

Se revisaron las historias clínicas de 497 pacientes que, durante el período comprendido entre junio de 1988 y diciembre de 2009, habían sido intervenidas en el Servicio de Cirugía Plástica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y a las que se les había practicado algún tipo de reconstrucción mamaria. Se realizó el seguimiento de estos expansores hasta junio del año 2010. Se consideró como **único criterio de inclusión** que en este procedimiento de reconstrucción mamaria se hubiera empleado una prótesis expansora tipo Becker.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con reconstrucción mamaria realizada con expansores puros o con prótesis mamarias de volumen fijo.
- Pacientes con reconstrucción mamaria realizada con tejido autólogo (latissimus dorsi, TRAM, DIEP) sin emplear implante protésico.
- Pacientes con reconstrucción mamaria inmediata (a excepción de las mastectomías subcutáneas).

Después de considerar estos criterios, se incluyeron en el estudio 231 pacientes, en las que se implantaron 303 expansores mamarios.

Se revisaron las historias clínicas obtenidas del archivo del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (C.H.U.S.) que habían sido intervenidas en el Servicio de Cirugía Plástica y a las que se les había colocado un expansor mamario durante un período de 20,5 años, comprendido entre Junio de 1988 y Diciembre de 2009. El tiempo de evolución es relatado en meses, con una media de 53,90 (42,313) meses y un rango que varió entre los 2 y los 204 meses. El total de pacientes de este grupo era de 231, y el total de expansores mamarios fue de 303. Hubo 172 pacientes que recibieron un

expansor, 49 pacientes 2 expansores, 7 pacientes 3 expansores y 3 pacientes 4 expansores. De las 231 pacientes, 190 recibieron un implante unilateral, mientras que en 41 casos fue bilateral.

De los 303 expansores, 226 fueron implantados después de una mastectomía, 29 por malformaciones congénitas (agenesia mamaria, asimetría mamaria franca, síndrome de Poland) y 48 tras complicación de un expansor implantado previamente. Los expansores empleados tras una complicación previa fueron considerados de forma independiente como un nuevo sujeto del estudio.

En nuestro grupo de estudio, todas las reconstrucciones de mama postmastectomía (tumorectomías, cuadrantectomías, mastectomías simples y mastectomías radicales modificadas) fueron diferidas, debido al hecho de que eran pacientes que habían sido operadas por un cáncer de mama en los Servicios de Ginecología y Cirugía General ubicados en otro centro y enviadas a nuestro Servicio para reconstrucción, después de haber finalizado el tratamiento complementario de quimioterapia y/o radioterapia. Por lo tanto, las únicas reconstrucciones inmediatas con prótesis tipo Becker que fueron incluidas en el estudio fueron las secundarias a mastectomías subcutáneas profilácticas.

Para ver que factores podrían influir en la evolución de los expansores mamarios, recogimos de las historias clínicas una serie de datos demográficos, epidemiológicos y clínicos que se citan a continuación, y todas estas variables se incluyeron en una tabla de datos Excel transformándola después en una base de datos de SPSS para su posterior análisis estadístico.

Datos relacionados con las pacientes

- Edad.

Se consideró la edad de las pacientes en el momento en el que realizaron la primera consulta en el Servicio de Cirugía Plástica demandando reconstrucción mamaria.

- Año del implante del expansor.

Se recogió el año en el que fue implantado cada expansor mamario.

- Consumo de alcohol.

Aunque es un dato no objetivo, se registraron los datos manifestados por las pacientes, en referencia al consumo de alcohol, en la consulta preanestésica. Las clasificamos entonces según el criterio de los anesthesiólogos en bebedoras moderadas, ocasionales y no bebedoras.

- Consumo de tabaco.

Consideramos fumadoras a las pacientes que referían fumar más de 10 cigarrillos al día y no fumadoras a las demás.

- Enfermedades concomitantes.

Se revisaron todas las enfermedades concomitantes que presentaban las pacientes. De ellas, se decidieron incluir en la base de datos las patologías que la literatura al respecto relaciona con las complicaciones, considerando entonces el cáncer de mama, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM) y la patología tiroidea, tanto hiper como hipotiroidismo (todas ellas cuando precisaban tratamiento). Se presentaron otras enfermedades concomitantes de forma esporádica en las historias clínicas, por lo que se decidió eliminarlas para los posteriores estudios. El cáncer de mama no se

consideró posteriormente en este punto para realizar los análisis estadísticos, que se restringieron al resto de enfermedades concomitantes registradas. Esto se debió al hecho de que el cáncer de mama queda ya recogido en otras variables estudiadas (causa del implante, tipo de mastectomía), y su introducción en esta comparación podría introducir algún tipo de sesgo. La intención es, en todo caso, saber si el resto de enfermedades concomitantes referidas en la literatura publicada a este respecto influyen o no en la aparición de complicaciones.

- Causa del implante.

Pudiendo ser:

- Mastectomía: incluyendo aquí cualquier tipo de mastectomía o cirugía del cáncer de mama (mastectomía subcutánea, tumorectomía, cuadrantectomía, mastectomía simple y mastectomía radical).

- Malformación congénita: incluyendo en este grupo a las pacientes con agenesia mamaria (uni o bilaterales), síndrome de Poland y asimetría mamaria congénita franca que provocara importantes problemas psicológicos a las pacientes.

- Complicación de implante previo: considerando aquí todos los expansores implantados tras el fracaso (por cualquier causa) de una reconstrucción mamaria previa realizada con un expansor de Becker, con un expansor puro o con una prótesis definitiva.

- Localización del implante.

Se registró si el expansor se colocó en lado derecho o en lado izquierdo. Este dato se recogió basado en la idea de que pudieran existir más complicaciones (debido a la actividad física) en el lado derecho por ser la mayoría de la población diestra (según datos de una encuesta realizada en 2008, el 10-11,5% de la población en España es zurda).

- Tipo de cirugía previa a la reconstrucción.

Clasificando a las pacientes en:

- No cirugía previa: en aquellas pacientes en la que la reconstrucción fue secundaria a malformación congénita o asimetría mamaria.
- Tumorectomía.
- Cuadrantectomía.
- Mastectomía subcutánea.
- Mastectomía simple.
- Mastectomía radical modificada.

A efectos de análisis estadísticos se decidieron crear 3 grupos en función de la causa del implante, resultando:

- No cirugía previa: pacientes sanas.
- Mastectomía subcutánea: pacientes sin cáncer en esa mama a las que se le realizó la mastectomía subcutánea de forma profiláctica. Se consideraron en este punto como un grupo aislado porque, aunque este es un tipo de mastectomía, se realiza en mamas, a priori, sanas. Se decidió por tanto considerarlos un grupo “intermedio” entre los otros dos.
- Otros tipos de cirugía: incluyendo tumorectomías, cuadrantectomías, mastectomías simples y mastectomías radicales modificadas, realizadas todas en pacientes portadoras de cáncer de mama.

Datos relacionados con el cáncer de mama

- Histología.

Considerando:

- Sin histología: aquellos implantes realizados en pacientes sanas (malformaciones congénitas y asimetrías mamarias).
- Histología benigna: aquellos implantes secundarios a mastectomías subcutáneas en los que la anatomía patológica demostró la no existencia de cáncer de mama.
- Carcinoma ductal.
- Carcinoma lobulillar.
- Otros tipos de carcinomas mamarios.

- Estadío clínico.

A efectos de análisis estadísticos, se crearon 3 grupos:

- Pacientes sanas: incluyendo aquellos implantes realizados en pacientes sin cáncer de mama (malformaciones congénitas, asimetrías mamarias y mastectomías subcutáneas cuya anatomía patológica demostró la ausencia de cáncer).
- Estadío precoz: incluyendo los estadíos 0 (in situ), I y IIA.
- Estadío avanzado: incluyendo pacientes con estadíos clínicos superiores a IIA.

- Receptores de estrógenos.

Considerando:

- Pacientes sanas: aquellos implantes realizados en pacientes sin cáncer de mama (malformaciones congénitas, asimetrías mamarias y mastectomías subcutáneas cuya anatomía patológica demostró la ausencia de cáncer).
- Receptores positivos.
- Receptores negativos.

- Receptores de progesterona.

Considerando:

- Pacientes sanas: incluyendo implantes realizados en pacientes sin cáncer de mama (malformaciones congénitas, asimetrías mamarias y mastectomías subcutáneas cuya anatomía patológica demostró la ausencia de cáncer).
- Receptores positivos.
- Receptores negativos.

- Receptores HER2 (Human Epidermic Receptor 2).

Considerando:

- Pacientes sanas: incluyendo aquellos implantes realizados en pacientes sin cáncer de mama (malformaciones congénitas, asimetrías mamarias y mastectomías subcutáneas cuya anatomía patológica demostró la ausencia de cáncer).
- Receptores positivos.
- Receptores negativos.

- MIB o índice de proliferación celular

Considerando:

- Pacientes sanas: incluyendo aquellos implantes realizados en pacientes sin cáncer de mama (malformaciones congénitas, asimetrías mamarias y mastectomías subcutáneas cuya anatomía patológica demostró la ausencia de cáncer).
- Bajo.
- Medio.
- Alto.

- Tratamiento hormonal.

Se registró si la paciente recibió o no tratamiento hormonal después del cáncer de mama. Se consideraron los tratamientos con Tamoxifeno, Letrozol, Anastrozol y Exemestano.

- Tratamiento con quimioterapia.

Se registró si las pacientes habían recibido o no algún tipo de tratamiento quimioterápico.

- Tipo de tratamiento quimioterápico.

En los casos en los que se había recibido tratamiento quimioterápico, se recogió además el tipo de tratamiento administrado.

- AC: adriamicina – ciclofosfamida.
- CEF: ciclofosfamida, epirrubicina y 5-fluoracilo.
- CMF: ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluoracilo.
- TAC: taxano, adriamicina y ciclofosfamida.
- CAF: ciclofosfamida, adriamicina y 5-fluoracilo.
- Otros esquemas: otros esquemas poco frecuentes de tratamiento quimioterápico.

- Ciclos de quimioterapia.

En los casos en los que se había recibido tratamiento con quimioterapia, se registró además el número de ciclos de tratamiento administrados.

- Meses de de quimioterapia.

En los casos en los que se había recibido tratamiento con quimioterapia, se registraron los meses de duración del tratamiento.

- Tratamiento con radioterapia.

Se registró si la paciente en la que se realizó el implante del expansor había recibido o no tratamiento previo con radioterapia.

- Intervalo mastectomía – implante.

Se calculó, en meses, el tiempo transcurrido entre la cirugía previa y la reconstrucción.

Cabe destacar aquí que en el caso de expansores implantados por complicaciones previas en el caso de mastectomías, se consideró de la misma manera el tiempo transcurrido desde la mastectomía.

Las pacientes que no tuvieron una cirugía previa se eliminaron después del análisis estadístico. De la misma manera, fueron excluidos también los expansores implantados tras mastectomía subcutánea, por ser estas reconstrucciones inmediatas.

- Intervalo fin de la quimioterapia – implante.

Se calculó el intervalo de tiempo transcurrido, en meses, entre el fin del tratamiento quimioterápico y el implante en aquellos casos en los que los expansores se emplearon en pacientes que habían recibido tratamiento con quimioterapia.

- Intervalo fin de la radioterapia – implante.

Se calculó el intervalo de tiempo transcurrido, en meses, entre el fin del tratamiento radioterápico y el implante en aquellos casos en los que los expansores se emplearon en pacientes que habían recibido radioterapia.

Datos relacionados con la cirugía reconstructiva

- Tipo de cirugía reconstructiva.

Se clasificó en los siguientes grupos la cirugía realizada en el primer tiempo de reconstrucción mamaria:

- Expansor subpectoral +/- actuación en la mama contralateral: cuando la actuación quirúrgica fue el implante subpectoral del expansor y el retoque de la otra mama cuando este fue necesario.

- Colgajo + expansor +/- actuación contralateral: cuando además de implantar el expansor se realizó algún colgajo autólogo (Latissimus Dorsi, TRAM), con el retoque en la mama contralateral cuando fue necesario.

- Mastectomía subcutánea +/- actuación contralateral: cuando se realizó mastectomía subcutánea profiláctica y actuación en la mama contralateral cuando esta fue necesaria.

- Cirujano.

Se registró el cirujano responsable de cada expansor. A efectos estadísticos, se decidió su agrupación en:

- Cirujano 1
- Resto de los cirujanos.

Esta agrupación se realizó con fines estadísticos debido al hecho de que un único cirujano había realizado el 44,88% de los implantes de prótesis expansoras, convirtiéndose así en el más experimentado del Servicio de Cirugía Plástica del CHUS. La idea de la introducción de esta variable es identificar si la experiencia quirúrgica influye o no en la aparición de complicaciones. El hecho de agrupar a los otros 4 cirujanos es justificable bajo la premisa de que todos pertenecen al mismo Servicio, tienen un grado de experiencia similar y realizan los mismos protocolos quirúrgicos.

- Tiempo de intervención.

Se registró, en minutos, el tiempo de duración del implante del expansor.

- Enfermera instrumentista.

Se recogieron los datos referentes a la enfermera que actuó como instrumentista en el acto quirúrgico de implantación de cada expansor, con la intención de comparar si el hecho de ser o no personal habitual en el quirófano del Servicio de Cirugía Plástica podía tener alguna implicación en la posterior evolución del expansor.

Se crearon así dos grupos:

- Enfermera habitual: grupo compuesto por la enfermera habitualmente presente en nuestro quirófano.

- Enfermera no habitual: grupo constituido por un grupo de enfermeras que estuvieron, o bien durante cortos períodos de tiempo, o bien de forma puntual, en el quirófano de Cirugía Plástica.

- Estancia hospitalaria.

Se computó la estancia hospitalaria postoperatoria en días. Se asignó el valor 0 a aquellos implantes en los que la estancia hospitalaria fue inferior a 24 horas desde el momento de la intervención.

- Tiempo de mantenimiento del drenaje.

Se registró en días el tiempo en el que se mantuvo el drenaje aspirativo. Se consideró como valor 0 aquellos casos en los que no se dejó ningún tipo de drenaje.

Datos relacionados con el expansor

- Tipo de prótesis.

Las prótesis expansoras tipo Becker que se emplearon fueron de 4 tipos:

- Style 150. Expansor redondo, de superficie rugosa o texturados, bicameral con una proporción de gel de silicona entre un 30% y un 40%.
- Becker 25. Expansor redondo, texturado, bicameral y con un volumen fijo de gel de silicona del 25% del total.
- Becker 50. Expansor redondo, texturado, bicameral, con volumen fijo de gel de silicona del 50%.
- Becker 35. Expansor anatómico, texturado, bicameral y con un volumen fijo de gel de silicona del 35% del total.

Es de destacar en este punto que en 16 ocasiones desconocemos el tipo concreto de Becker empleado.

- Volumen inicial del expansor.

Se registró como volumen inicial el volumen teórico del expansor en centímetros cúbicos.

- Volumen infiltrado en quirófano.

Se registró el volumen de suero, en centímetros cúbicos, que se infiltró en el expansor durante el acto operatorio.

- Número de expansiones.

Se consideró el número total de expansiones realizado, incluyendo en este valor la expansión operatoria cuando existió.

- Intervalo expansivo.

Se contabilizó, en días, la duración del período expansivo, considerando el tiempo transcurrido entre la intervención quirúrgica y la última expansión realizada.

- Porcentaje de inflado del expansor.

Consideramos el porcentaje de inflado del expansor, calculando la diferencia entre los volúmenes inicial y final del mismo.

Datos relacionados con la evolución

- Tiempo entre el implante y la complicación.

En los casos en que se presentó algún tipo de complicación, se registró el tiempo transcurrido, en meses, entre el implante del expansor y el diagnóstico de la complicación.

- Tiempo de seguimiento.

Se consideró, en meses, el tiempo de seguimiento del implante. En aquellos casos en los que fue necesario realizar un recambio protésico, se definió como fin del seguimiento el momento en el que este fue realizado. En los casos en los que la paciente falleció, se consideró también ese momento como fin del seguimiento del implante.

- Evolución.

Se consideraron las siguientes opciones:

- Implante bien: cuando no se presentó ninguna complicación.
- Implante recambiado: cuando fue necesario el recambio, bien por otro expansor o bien por una prótesis, debido a la aparición de cualquier complicación.
- Implante retirado sin recambio: cuando por la aparición de alguna complicación se retiró el expansor.
- Exitus de la paciente: cuando se perdió el seguimiento de la paciente debido a exitus de la paciente.
- Pendiente de recambio protésico: cuando, debido a la presencia de alguna complicación, la paciente se encontraba pendiente de recambio protésico en le momento del fin del período de seguimiento del estudio.
- Otras situaciones: aquellos expansores que presentaban algún tipo de complicación, pero en los que la paciente rechazó la realización de una nueva intervención quirúrgica.

Definición de las complicaciones

Se definieron los siguientes grupos:

- **No complicación:** cuando no fue necesaria ninguna actuación posterior sobre el expansor. Incluimos en este grupo aquellos casos en los que aparecieron pequeños seromas, pequeños hematomas, mínimas dehiscencias e infecciones superficiales de la herida operatoria. Todas estas circunstancias tuvieron una evolución favorable con tratamiento médico conservador.
- **Complicaciones menores:** incluimos en este grupo todas aquellas condiciones sobre las que hubo necesidad de realizar una nueva intervención quirúrgica pero que no suponían ningún riesgo potencial para la paciente. Pertenecen a este grupo de complicaciones el desinflado parcial del expansor, la asimetría postquirúrgica (por un mal cálculo del volumen) y el rippling.
- **Contractura:** se consideró la contractura capsular cuando correspondía a los grados III y IV de Baker y/o cuando requirió de la realización de capsulotomías, capsulectomías o recambios protésicos.
- **Rotura:** cuando, tras la sospecha clínica, fue confirmada por ecografía y/o resonancia magnética y se procedió posteriormente a su recambio.

Posteriormente, a efectos de estudio de la supervivencia de los implantes, se consideró el evento de interés la aparición de cualquiera de estas complicaciones, ya que supusieron el recambio y/o retirada del implante. Se consideraron también casos censurados los que no alcanzaron el período máximo de seguimiento (incluyendo también aquellos en los que este fue debido al éxitus de la paciente).

Análisis de datos

Los datos descriptivos de las variables continuas se expresaron en función de la media \pm desviación típica. La hipótesis de normalidad fue comprobada empleando el estadístico de Kolmogorov-Smirnov con nivel de significación de Lilliefors (si el tamaño de un grupo de datos era mayor a 50) o por medio del estadístico de Shapiro-Wilks en los demás casos. En los contrastes de medias se empleó el estadístico *t* de Student, y en ausencia de normalidad, el test de Mann-Whitney. En caso de más de 2 medias se utilizó el análisis de la varianza con el estadístico de Tukey y el test de Kruskal-Wallis en caso de falta de normalidad. Entre variables cuantitativas se emplearon contrastes chi-cuadrado y el test exacto de Fisher en caso de análisis entre variables dicotómicas. Todos los intervalos de confianza se situaron al 95%. Se aceptaron niveles de significación estadística en un P-valor < 0.05 . Se realizaron, para cada variable, tres contrastes diferentes:

- 1.- No complicación frente a complicación.
- 2.- No complicación frente a cada una de las complicaciones.
- 3.- Comparación de las complicaciones entre sí.

Todos los análisis fueron realizados empleando el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS®, ver. 15.0; SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

Supervivencia de los expansores

La supervivencia general fue calculada por medio del estimador de Kaplan-Meier, con comparaciones univariadas realizadas con el test log-rank (Mantel-Cox). El tiempo medio de supervivencia (es decir, el área bajo la curva para los casos no censurados -que no es la media aritmética) de la distribución del seguimiento fue estimado empleando el método de Kaplan-Meier.

Se utiliza la regresión de Cox (proportional hazard model), cuando la variable dependiente (complicación de los expansores, en nuestro caso) está relacionada con la supervivencia de los individuos y se desea averiguar

simultáneamente el efecto independiente de una serie de variables. Ténganse en cuenta que no se trata de saber el efecto de la supervivencia después de un tiempo determinado de seguimiento (por ejemplo a los 5 años), sino de valorar cuál es el efecto sobre la función de supervivencia a lo largo de todo el período de observación de los implantes expansores, sea cual sea el punto temporal que se elija para hacer la comparación.

El modelo multivariado de regresión de Cox fue probado para todos los pares de interacciones entre variables obteniendo los correspondientes hazard ratios correspondientes (hazard ratios crudos) empleando las variables candidatas. Se emplearon modelos de Cox de hazard proporcional para calcular los hazard ratio ajustados.

Factores asociados a la complicación

Se estudiaron todas las posibles asociaciones de todas las variables descritas en el estudio en su relación con la variable dependiente complicación (Sí/No) y las posibles independientes. Para ajustar la relación se utilizó un modelo de regresión logística en el que la selección de las posibles variables confusoras se realizó además de con criterios clínicos y epidemiológicos, con criterios de análisis estadístico (Bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow), y valorando los cambios de coeficientes de entrada o salida de las variables en el modelo buscando el mejor modelo de clasificación). El método utilizado para el ajuste del modelo fue el incondicional (Introducir) con un valor máximo de 20 interacciones.

1.- Pacientes mastectomizadas.

En la primera consulta en el Servicio de Cirugía Plástica, y tras revisar la historia clínica, se informa a la paciente de las diferentes técnicas de reconstrucción mamaria y de las potenciales complicaciones de cada una de ellas.

Preoperatoriamente se selecciona el tamaño del implante que será empleado en función de las preferencias de la paciente y teniendo en cuenta la anchura y el peso de la mama contralateral. Cuando se prevé que será necesaria una actuación sobre la mama contralateral, habitualmente se pospone esta hasta el segundo tiempo de reconstrucción mamaria. En casos seleccionados, se realiza esta actuación durante el primer tiempo de reconstrucción mamaria. Esta consideración es importante fundamentalmente cuando medimos el tiempo de duración de la intervención, que varía de forma sustancial cuando es preciso realizar esta actuación contralateral.

Primer tiempo de reconstrucción mamaria

Se procede al marcaje de las referencias con la paciente en bipedestación. Estas referencias serán la línea media, el surco submamario contralateral y los límites superior y lateral de la disección prevista para la implantación del expansor.

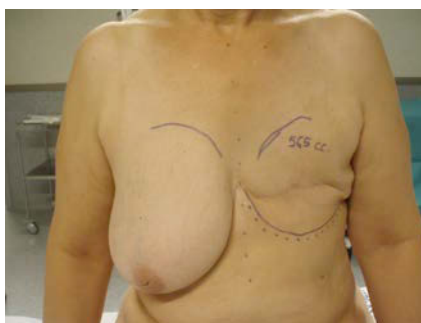


Figura 63. - Marcaje preoperatorio previo a la implantación de un expansor tipo Becker.

Posteriormente se procede a la limpieza con solución antiséptica y a la preparación del campo estéril, colocando entonces a la paciente semisentada a 45° y con los brazos en abducción.

Se procede entonces al abordaje a través de la incisión previa de mastectomía, extirpando toda esta cicatriz horizontal y enviándola para estudio anatomopatológico.

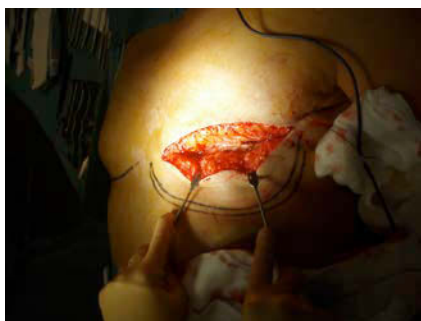


Figura 64.- Abordaje a través de la cicatriz de la mastectomía previa.

Es de resaltar que en ningún caso hubo tumor en dicha cicatriz. Se crea después un bolsillo subpectoral, liberando el músculo pectoral de sus inserciones esternales para evitar pliegues durante la expansión. En casos de mamas relativamente voluminosas, se liberan también las inserciones inferiores del pectoral, incluyendo fibras del recto anterior del abdomen. Lateralmente se disecciona parcialmente el serrato para cubrir el cuadrante externo del implante. Todos los implantes empleados fueron prótesis expansoras de tipo Becker.

Se disecciona un bolsillo subcutáneo inferolateral, a 8-10 cm de la prótesis, para alojar la válvula de relleno.

Una vez realizado todo este proceso, se procede a la apertura del expansor en la mesa de quirófano, contenido en su envase estéril. Se rellena este envase con una solución antiséptica mientras se procede al vaciado del aire de expansor a través de su válvula. Después de una cuidadosa hemostasia bajo visión directa del lecho, se procede a la colocación del implante y de su dispositivo valvular. La válvula fue colocada en todos los casos en una posición subcutánea a nivel submamario y a la altura de la línea axilar anterior. Al realizar esta maniobra es necesario tener la precaución de que la válvula no se rote y que no se produzcan acodamientos en el tubo de conexión. Hay que destacar en este punto que únicamente se nos presentaron

2 rotaciones de la válvula, ambos reposicionados en una intervención posterior bajo anestesia local.

Empleamos de forma rutinaria un drenaje aspirativo, tipo Jackson- Pratt o Redon, que se deja alojado en el bolsillo subpectoral. Se procede al cierre por planos, con Vicryl para el músculo y el tejido celular subcutáneo, y una intradérmica con Prolene y Steri-strips.

Dependiendo de la distensibilidad de los tejidos se procede o no a la expansión intraoperatoria con suero fisiológico. Se realiza entonces la cura de la herida y un vendaje compresivo con Tensoplast.

En todos los casos se hizo profilaxis antibiótica intraoperatoria con Cefazolina o con Amoxicilina-Clavulánico. En caso de alergias, se empleó Ciprofloxacino.

La paciente permanece hospitalizada hasta que su situación clínica permite el alta hospitalaria (habitualmente, 24 horas después de la cirugía).

Los drenajes son mantenidos durante el tiempo necesario para que la cantidad drenada sea inferior a aproximadamente 20 cc en 24 horas.

El programa de expansiones varía en función de la tolerancia de la paciente. Generalmente se realizan expansiones de 50 cc de suero fisiológico de forma semanal o bisemanal.

Después de conseguir el volumen deseado, se plantea la realización del segundo tiempo de reconstrucción mamaria.

2º tiempo de reconstrucción y simetrización contralateral

Con la paciente en bipedestación, se procede al marcaje de la posición del nuevo complejo teloareolar y, en caso necesario, de las incisiones necesarias para la simetrización de la mama contralateral (implante contralateral, reducción mamaria o mastopexia según la técnica de Lejour, McKissock o pedículo superior).

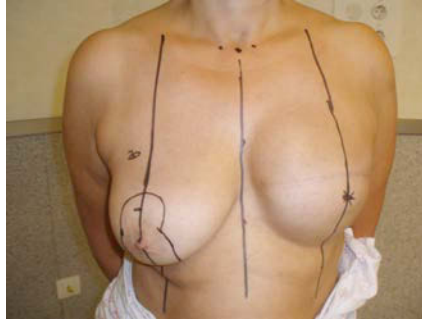


Figura 65.- Marcaje prequirúrgico previo a la realización del segundo tiempo de reconstrucción mamaria.

Con la paciente en posición semisentada a 45° se obtiene un injerto de piel total de la región inguinal para reconstrucción areolar, que se cierra de forma directa colocando un drenaje tipo Penrose para prevenir hematomas. Para la reconstrucción del pezón se toma un injerto del pezón contralateral (cuando este presenta un tamaño suficiente) o se trazan cuatro colgajos dérmicos. Se realiza también la reconstrucción de los tubérculos de Montgomery con injerto de cartílago obtenido de la concha auricular.

Salvo que sea necesario algún ajuste de volumen, se realiza una pequeña incisión para la retirada del dispositivo valvular.

Se realiza el procedimiento planeado en la mama contralateral, en la que se deja un drenaje aspirativo.

Se cubren las heridas con pomada antiséptica y se realiza un vendaje semicompresivo.



Figura 66.- Proceso de reconstrucción mamaria finalizado. Paciente que a la que se le implantó un Becker 35 de 565 cc. Posteriormente se realizó la reconstrucción del CAP izquierdo y una reducción de la mama derecha.

Reconstrucción con colgajo de DA + implante

Antes de iniciar la cirugía, se procede al marcaje de las incisiones y de la isla cutánea de dorsal ancho con la paciente en bipedestación.



Figura 67.- Marcaje preoperatorio previo a la realización del primer tiempo de reconstrucción mamaria con un colgajo músculo-cutáneo de dorsal ancho.

Con la paciente en decúbito supino se realiza la resección de la cicatriz de la mastectomía y la disección y elevación del músculo pectoral. Con la paciente en decúbito lateral, se lleva a cabo la disección del colgajo miocutáneo de dorsal ancho y su transposición a la cara anterior del tórax a través de un puente subcutáneo axilar. La zona donante del colgajo se cierra en dos planos, empleando Vicryl para el subcutáneo y una sutura intradérmica con Prolene. Se coloca un drenaje aspirativo.



Figura 68.- Colgajo músculo-cutáneo de dorsal ancho transpuesto a la pared torácica anterior.

Con la paciente nuevamente semisentantada a 45°, se procede a la adaptación del colgajo miocutáneo, y a la introducción de la prótesis expansora de Becker, de tal manera que el músculo pectoral cubre la porción superior del implante y el músculo dorsal ancho cubre la porción inferior de este. Se realiza disección de bolsillo subdérmico para colocación del dispositivo valvular de

forma similar a lo anteriormente explicado. De nuevo cierre en dos planos y drenaje aspirativo en el lecho del implante. El resto de la técnica sigue los mismos pasos que anteriormente y el 2ºTRM se realiza de forma similar al apartado anterior.



Figura 69.- Proceso de reconstrucción mamaria derecha concluido. A la paciente se le realizó un colgajo de dorsal ancho asociado a un Becker 35 de 365 cc y posteriormente reconstrucción del CAP y mastopexia izquierda.

2.-Mastectomía subcutánea profiláctica (MSP) + implante

Elaboramos un protocolo de mastectomía subcutánea profiláctica³⁵⁸. La técnica de la MSP fue de pedículo superior cuando el CAP estaba a menos de 26 cm. de la orquilla esternal, o una amputación tipo Thorek con MSP cuando el CAP estaba a más de 26 cm de la orquilla esternal. Empleamos un expansor de Becker cubierto en su mitad superior por el músculo pectoral mayor y en su mitad inferior por un colgajo dérmico desepitelizado del polo inferior de la mama.



Figura 70.- Imagen de un expansor tipo Becker cubierto en su parte superior por el músculo pectoral mayor y en su parte inferior por un colgajo dérmico de base inferior tras la realización de una mastectomía subcutánea profiláctica.

Nunca hicimos en este caso infiltración del Becker con más de 50 cc intraoperatoriamente, para evitar que la tensión contribuyera al compromiso del retorno venoso de los colgajos, ya de por sí alterada debido al adelgazamiento durante la mastectomía.

3.- Corrección de asimetrías mamarias y malformaciones congénitas + implante de prótesis expansora tipo Becker.

En estos casos, la colocación del expansor siempre se realizó por vía submamaria, implantándolo retropectoral excepto en casos de ausencia congénita del pectoral (1 caso en nuestro estudio). En esas circunstancias, el implante estuvo únicamente cubierto por los colgajos de piel y tejido celular subcutáneo. La válvula se posicionó en una localización submamaria a la altura de la línea axilar anterior. En estos casos, habitualmente no fue necesaria la colocación de ningún drenaje.

4.- Complicación de implante previo.

A través de la cicatriz de la cirugía previa se procedió al recambio del expansor. En los casos en los que fue necesario, se ajustó la posición del surco submamario. Antes de proceder al cierre por planos se colocó un drenaje aspirativo en casi todos los casos.

5.- Actuación en la mama contralateral

En todos los casos en los que se actuó sobre la mama contralateral se practicó una reducción mamaria o una mastopexia utilizando las técnicas de pedículo superior, bipediculado tipo McKissock, tipo Lejour o haciendo una amputación tipo Thorek dependiendo del volumen y la forma de la mama y dependiendo también de las preferencias individuales de cada cirujano. En nuestra serie, en ningún caso hubo necesidad de simetrización usando un implante.

RESULTADOS

RESULTADOS

Una vez terminado el estudio, el 73,93% (n=224) de los expansores no presentaron ninguna complicación, frente al 26,07% (n=79) que sufrieron alguna de las complicaciones a estudio. La distribución de las complicaciones se muestra en el Gráfico-1.

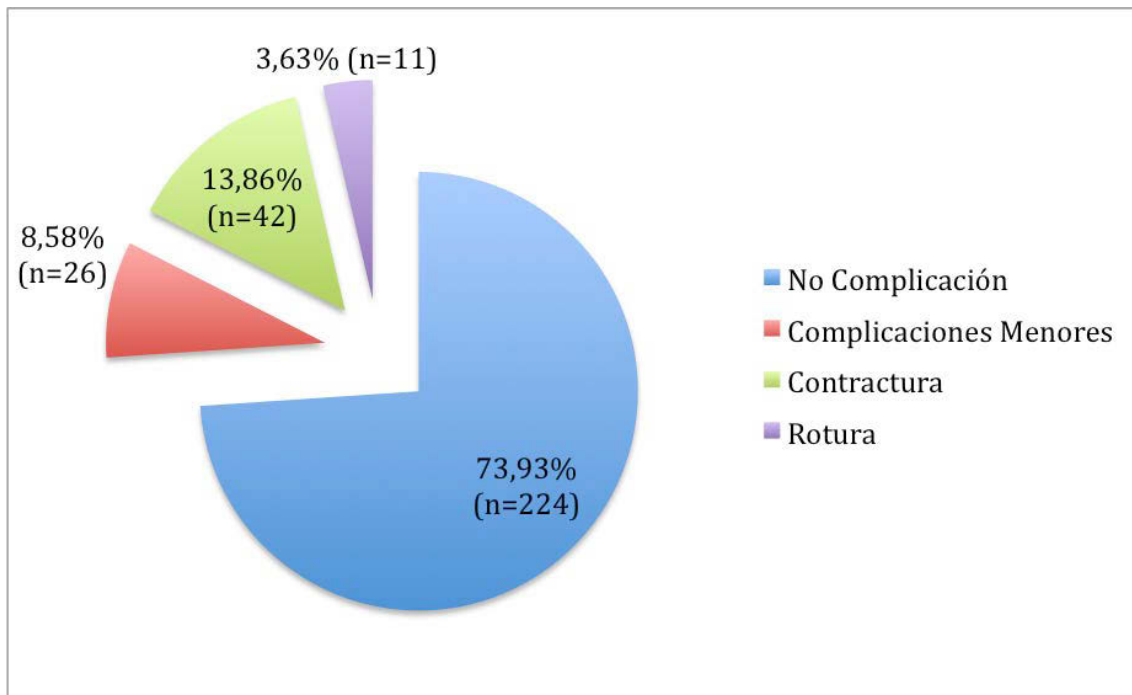


Gráfico-1.- distribución de las complicaciones observadas.

En la siguiente tabla se muestra la relación temporal de la aparición de las complicaciones. En los dos primeros años se produjeron el 59,49% del total de las complicaciones, porcentaje que aumenta al 87,34% al alcanzar los 5 años.

	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
0 – 12 meses	14	19	1	34
13 – 24 meses	1	11	1	13
25 – 60 meses	9	9	4	22
> 60 meses	2	3	5	10
Total	26	42	11	79

Tabla 11.- Relación temporal de la aparición de las complicaciones.

Edad

En nuestro estudio, la edad media de las pacientes en las que se implantó un expansor fue de 43,09 (10,36) años, con un rango que osciló entre los 16 y 72 años.

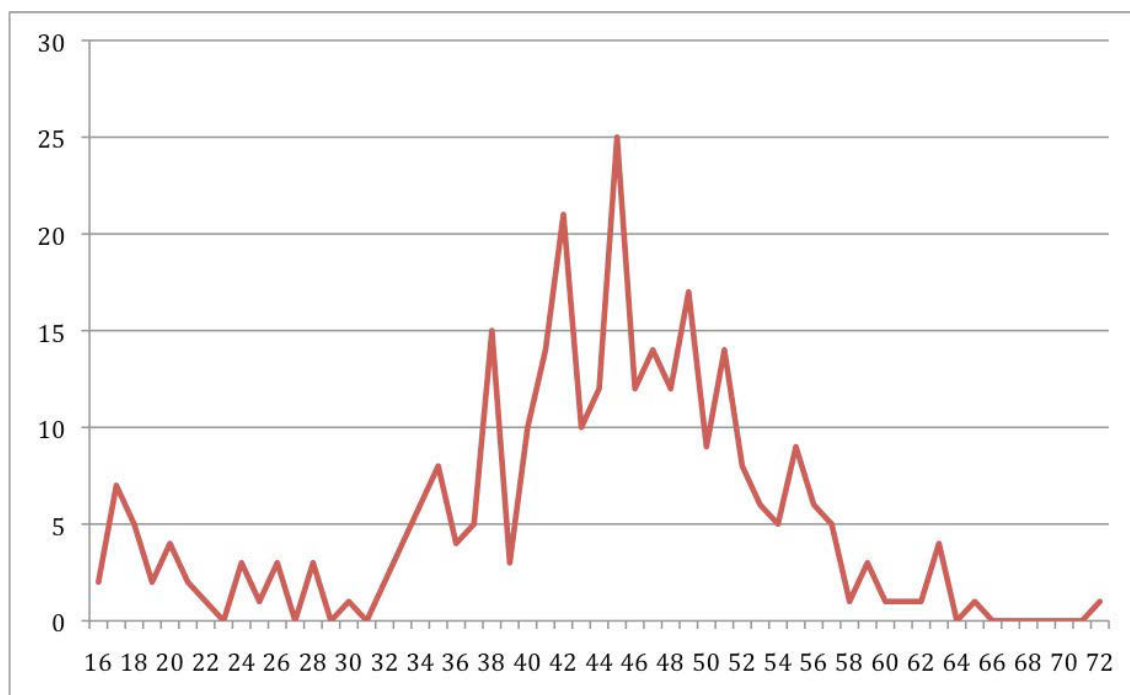


Gráfico 2.- distribución por edad

En el grupo de expansores que no presentaron complicaciones, la edad media de las pacientes fue de 42,53 (10,71) años, mientras que en el grupo de expansores que presentaron alguna de las complicaciones fue de 44,70 (9,18) años. No se presentó una diferencia estadísticamente significativa al realizar la comparación entre la media de edad de ambos grupos ($p=0,110$).

En relación al tipo de complicación, las medias de edad observadas fueron las siguientes:

	No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
N	224	26	42	11	303
Media	42,53	44,88	45,93	39,55	43,09
Desviación típica	10,71	9,08	8,21	11,86	10,36
Mínimo	16	17	25	18	16
Máximo	72	63	63	54	72

2) $P = 0,117$.

3) $P = 0,121$.

Tabla 12.- Distribución de la edad en función de las complicaciones.

Al realizar la comparación de medias entre los cuatro grupos, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, dado los

valores de p en los tres casos, esta variable se convierte en candidata a ser analizada en un modelo de regresión para determinar si la edad puede ser un factor o variable independiente asociada a la existencia de complicaciones en implantes expansores.

Tiempo del implante

La distribución del número de expansores implantados por año, así como la presencia o no de complicaciones se muestra en el gráfico 3.

Con respecto al número de complicaciones por año, su porcentaje fue muy similar en todos los años estudiados, aunque el número de expansores implantados fuera muy diferente.

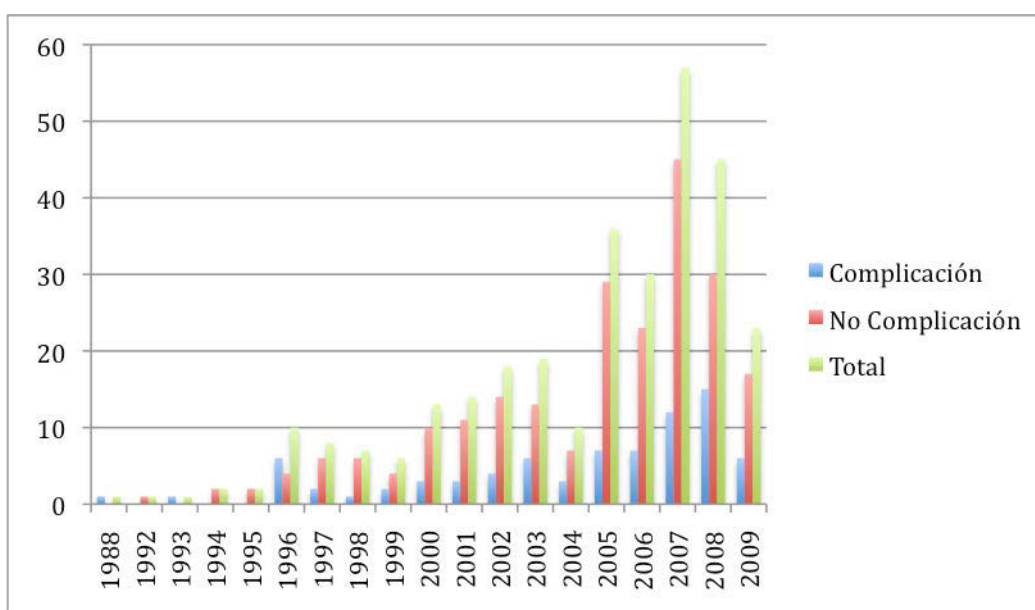


Gráfico 3.- distribución de las complicaciones por año.

Como se puede apreciar, hubo años en los que el número de expansores implantados fue mucho menor (por ejemplo, en el año 1997 se implantaron 8 expansores, frente a los 57 implantados en 2007) pero el porcentaje de complicaciones se mantuvo similar (25% en 1997 y 21,05% en 2007).

Se puede observar, además, un aumento progresivo en el número de implantes mamarios realizados en nuestro servicio, justificado por la creciente

demanda de reconstrucción postmastectomía. Esta tendencia, sin embargo, muestra un cambio a partir del año 2007, a partir del cual la reconstrucción con tejido autólogo ha ido poco a poco ganado terreno en la reconstrucción mamaria.

Consumo de alcohol

El 95,05% (n=288) de los expansores se implantaron en pacientes que refirieron no consumir alcohol, mientras que el 3,96% (n=12) se implantaron en mujeres bebedoras moderadas y sólo el 1% (n=3) en pacientes bebedoras ocasionales.

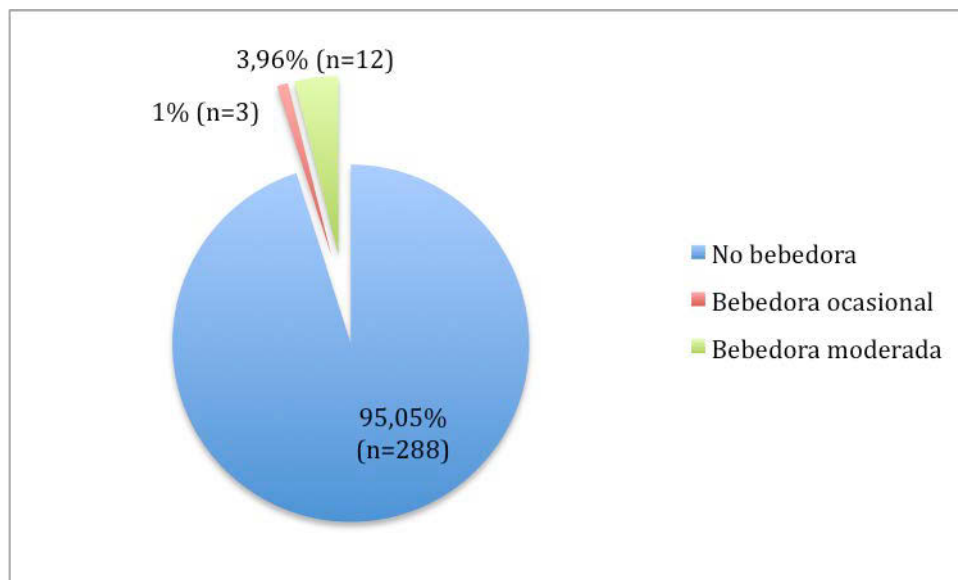


Gráfico 4.- Distribución del consumo de alcohol.

La distribución en relación a las complicaciones observadas es la que se muestra a continuación:

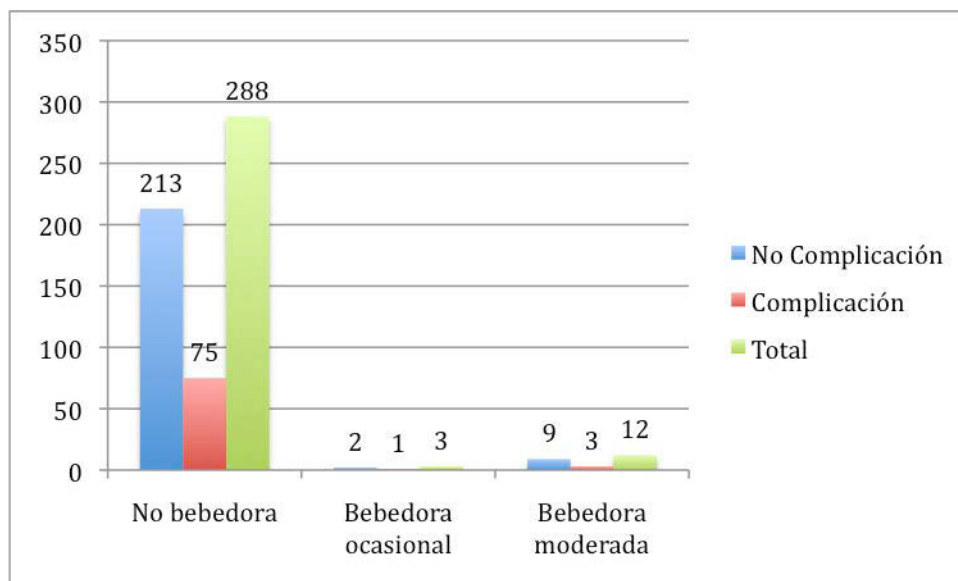


Gráfico 5.- Distribución de las complicaciones en relación con el consumo de alcohol.

La distribución de las diferentes complicaciones en relación con el consumo de alcohol se muestra en la siguiente tabla:

		No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
Consumo de alcohol	No bebedor	213	24	40	11	288
	Bebedor ocasional	2		1		3
	Bebedor moderado	9	2	1		12
<i>Total</i>		224	26	42	11	303

2) $P=0,825$

3) $P=0,625$

Tabla 12.- Distribución de las complicaciones en relación al consumo de alcohol.

No se presentaron diferencias estadísticamente significativas que pudieran relacionar el consumo de alcohol con la aparición de complicaciones.

Consumo de tabaco

El 74,59% ($n=226$) de los expansores se implantaron en pacientes que manifestaron no ser consumidoras de tabaco.

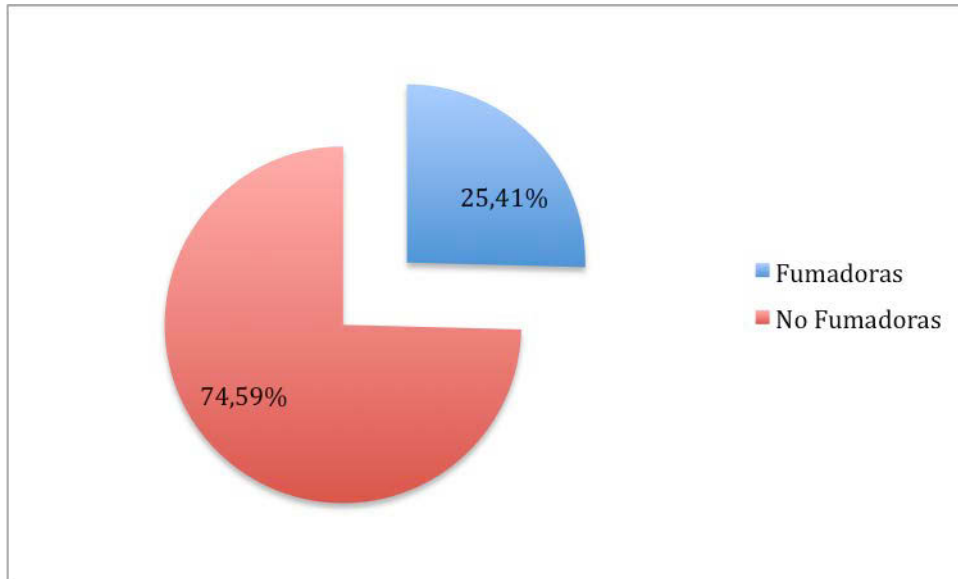


Gráfico 6.- distribución del consumo de tabaco.

En el grupo de expansores implantados en pacientes fumadoras, el 23,38% (n=18) presentaron alguna complicación, mientras que entre los que se implantaron en pacientes no fumadoras, el 26,99% (n=61) sufrieron alguna de las complicaciones contempladas en nuestro estudio. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas que mostraran una relación entre el consumo de tabaco y la aparición de complicaciones ($p=0,533$).

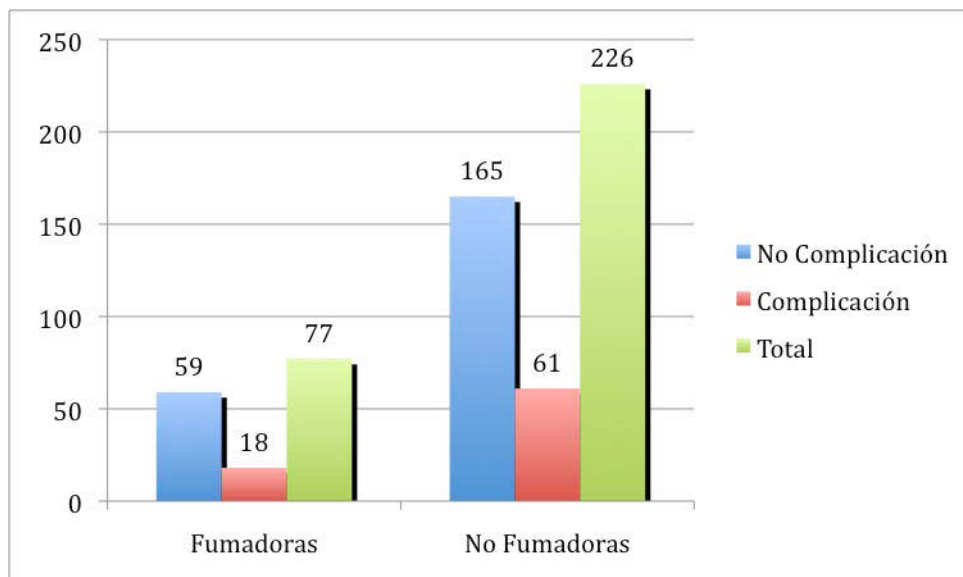


Gráfico 7.- distribución de las complicaciones en relación al consumo de tabaco.

La distribución de las diferentes complicaciones en ambos grupos fue como muestra la tabla 13:

		No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
Consumo de Tabaco	No fumador	165	23	31	7	226
	Fumador	59	3	11	4	77
<i>Total</i>		224	26	42	11	303

2) P = 0,327

3) P = 0,192

Tabla 13.- Distribución de las complicaciones en función del consumo de tabaco.

No se presentaron diferencias estadísticamente significativas que muestren una relación entre el consumo de la tabaco y la aparición de complicaciones.

Enfermedades concomitantes

Excluyendo el cáncer de mama, 42 expansores se implantaron en pacientes que presentaron enfermedades concomitantes (DM, HTA, patología tiroidea).

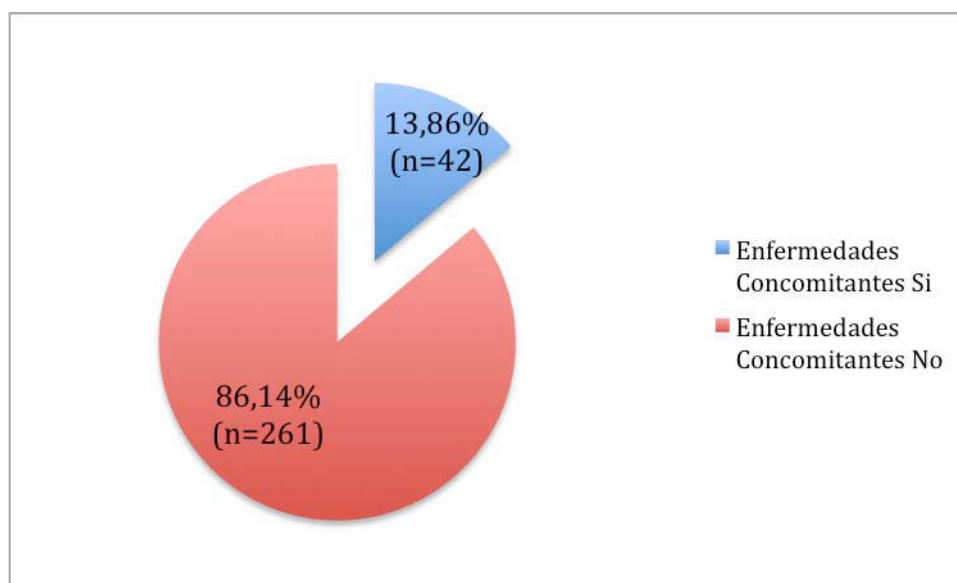


Gráfico 8.- distribución de la presencia de enfermedades concomitantes.

El porcentaje de aparición de complicaciones en el grupo de pacientes con patologías concomitantes fue del 33,33% (n=14) y en el grupo de pacientes que no padecía ninguna otra enfermedad fue del 24,90% (n=65).

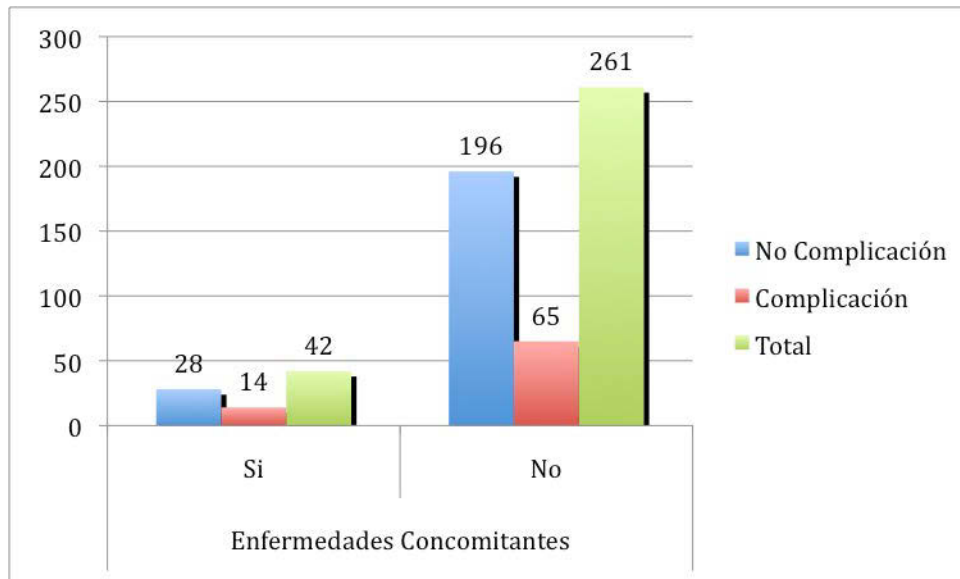


Gráfico 9.- aparición de complicaciones en relación con la presencia de enfermedades concomitantes.

La distribución en relación al tipo de complicación es la que se muestra en la tabla:

		No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
Enfermedades Concomitantes	Ausencia	196	22	35	8	261
	Presencia	28	4	7	3	42
Total		224	26	42	11	303

2) P = 0,506

3) P = 0,664

Tabla 14.- Distribución de las complicaciones en relación a la presencia de enfermedades concomitantes.

No se presentaron diferencias estadísticamente significativas que relacionaran la presencia de enfermedades concomitantes con la aparición de complicaciones.

Causa del implante

En nuestro estudio, el 9,57% (n=29) de los implantes se emplearon para la reconstrucción de las malformaciones congénitas previamente descritas, el 74,59% (n=226) para la reconstrucción de cualquiera de los tipos de mastectomía y el 15,84% (n=48) para sustituir implantes previamente empleados y que sufrieron algún tipo de complicación.

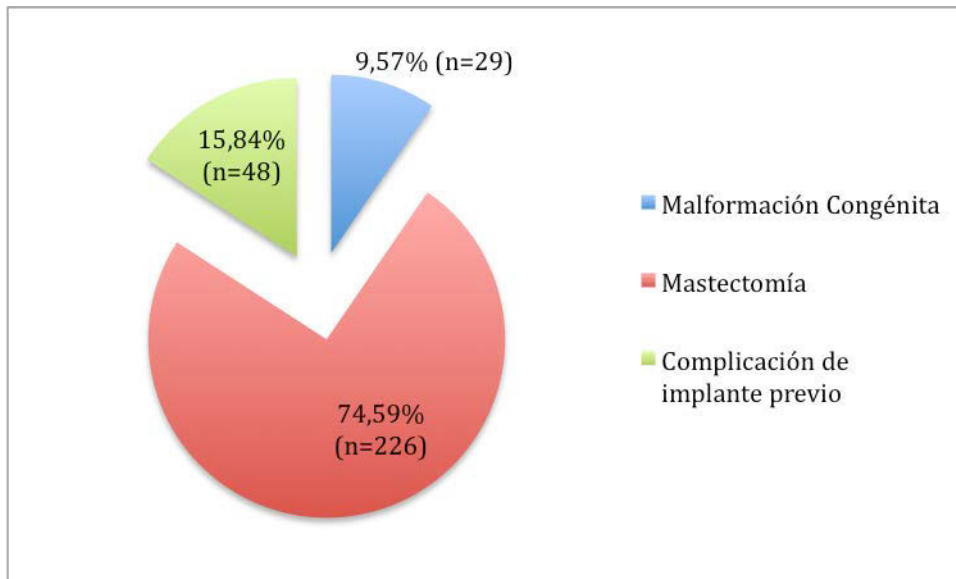


Gráfico 10.- causa de implantación del expansor.

En el grupo de expansores empleados para la reconstrucción de malformaciones congénitas, el 6,90% (n=2) sufrieron alguna de las complicaciones a estudio. Este porcentaje de complicaciones fue del 28,32% (n=64) en el grupo de expansores implantados post-mastectomía y del 27,08% (n=13) en aquellos empleados tras la complicación de un implante previo.

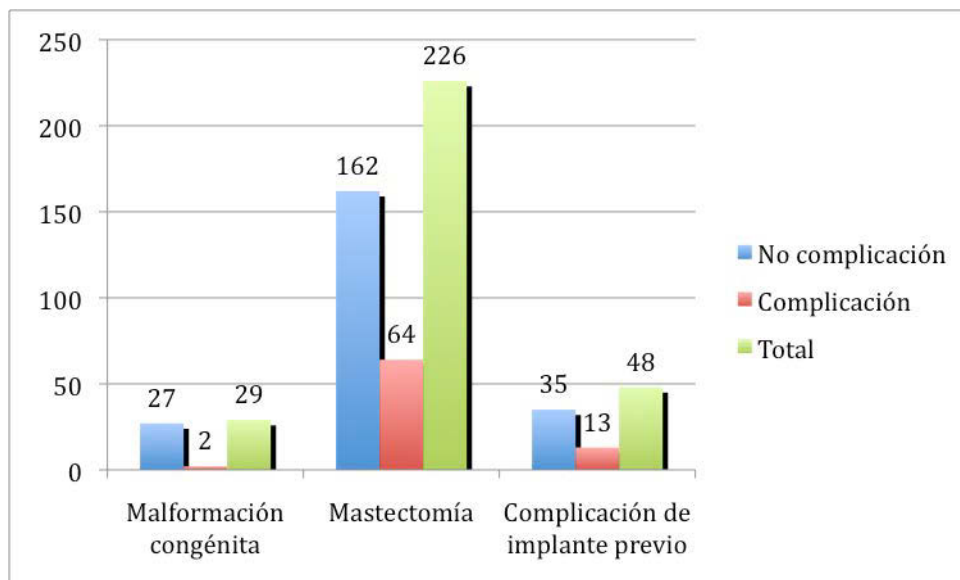


Gráfico 11.- distribución de las complicaciones en relación a la causa del implante.

La presencia de alguna de las complicaciones a estudio fue significativamente menor ($p=0,046$) en el grupo de implantes empleados para reconstrucción de malformaciones congénitas.

La distribución de las diferentes complicaciones se muestra en la siguiente tabla:

		No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	
Causa del implante	Malformación	27	1		1	29
	Mastectomía	162	23	32	9	226
	Complicación implante previo	35	2	10	1	48
Total		224	26	42	11	303

2) $P=0,110$

3) $P=0,173$

Tabla 15.- Distribución de las complicaciones en relación a la causa del implante.

Aunque la presencia de complicaciones resultara significativamente menor en el grupo de malformaciones congénitas que en los otros dos, estas diferencias no fueron debidas a ninguna de las complicaciones en particular, ya que al hacer las comparaciones en los otros dos supuestos se pierde la significación.

Localización del implante

De los 303 expansores, 148 (48,84%) fueron implantados para la reconstrucción de la mama derecha y 155 (51,15%) para la reconstrucción de la mama izquierda.

En el 25% de los expansores implantados en el lado derecho y en el 27,10% de los implantados en el lado izquierdo se produjo algún tipo de complicación.

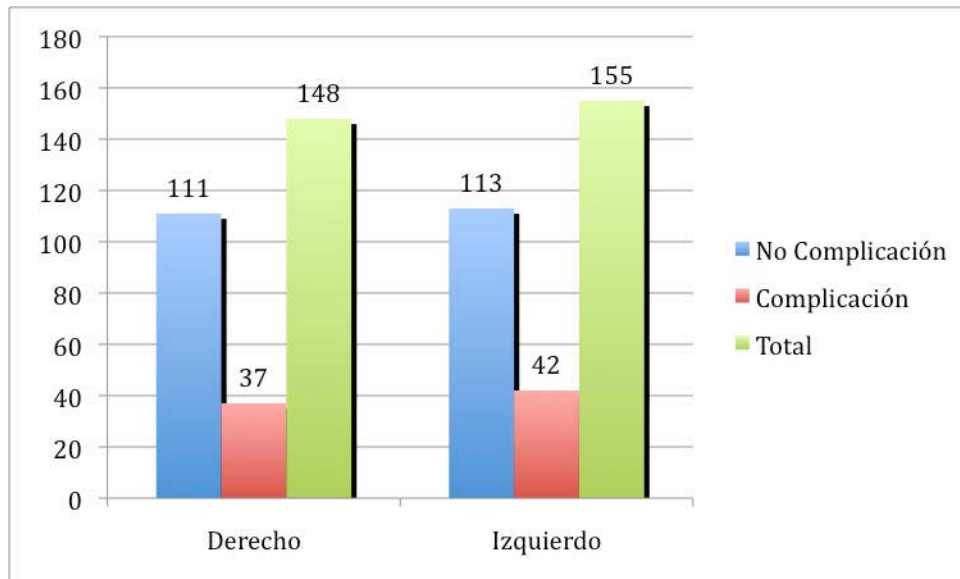


Gráfico 12.- distribución de las complicaciones por lado de implantación del expansor.

La distribución de las diferentes complicaciones en función del lado de implantación del expansor se muestra en la siguiente tabla.

		No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
Localización del implante	Derecho	111	14	21	2	148
	Izquierdo	113	12	21	9	155
Total		224	26	42	11	303

2) $P=0,215$

3) $P=0,116$

Tabla 16.- Distribución de las complicaciones según la lateralidad del implante.

No se presentaron diferencias significativas en ninguno de los tres supuestos que relacionen la lateralidad del implante con la aparición de ninguna de las complicaciones a estudio.

Tipo de cirugía previa a la reconstrucción

Encontramos que 30 de los expansores (9,90%) fueron implantados en pacientes que no tenían una mastectomía previa. En otros 30 casos (9,90%) se había realizado previamente una mastectomía subcutánea y en 243 casos (80,20%) se había realizado algún tipo de cirugía del cáncer de mama (tumorectomía, cuadrantectomía, mastectomía simple o mastectomía radical modificada).

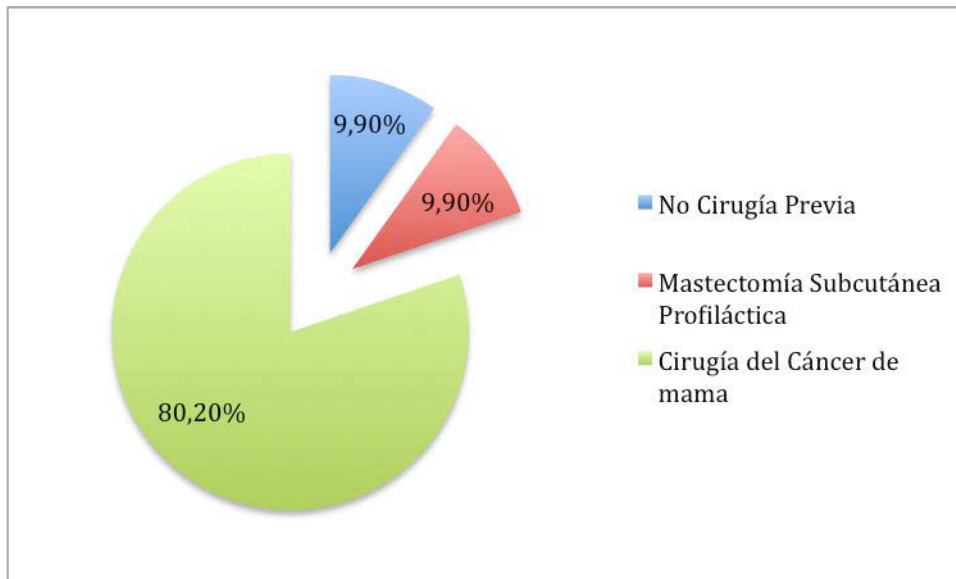


Gráfico 13.- tipo de cirugía mamaria previa al implante del expansor.

Del grupo de implantes empleados en pacientes que no tenían cirugía previa, únicamente en 2 casos (6,67%) se presentó alguna complicación. Entre los implantes secundarios a mastectomías subcutáneas, se presentó alguna complicación en 9 casos (30%). Se presentaron 68 casos (27,98%) de complicaciones en el grupo de pacientes con algún tipo de cirugía del cáncer de mama previa al implante del expansor.

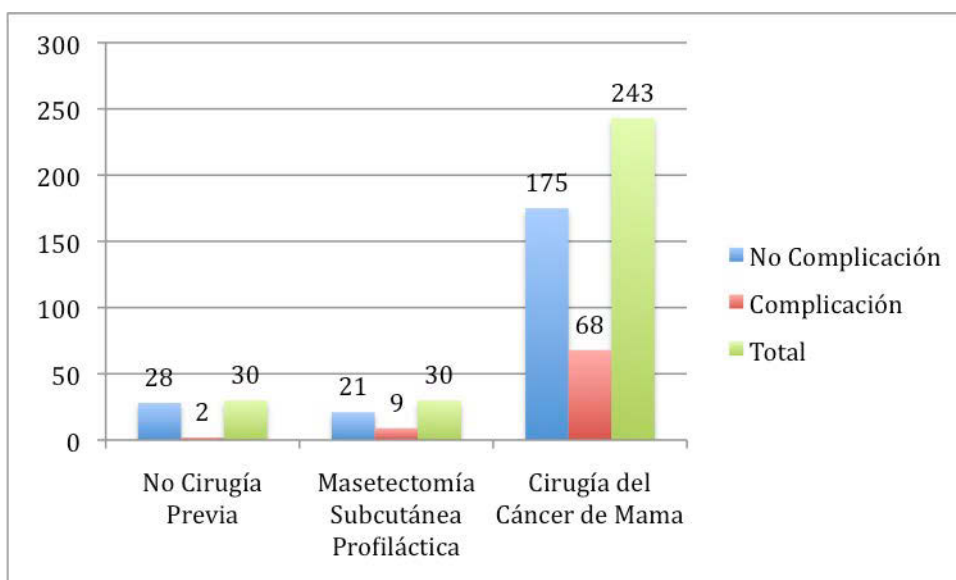


Gráfico 14.- distribución de las complicaciones en función de la cirugía previa recibida por la paciente.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,038$) con respecto a la aparición de complicaciones en relación con el tipo de cirugía previa que hubiera sufrido la paciente. Estas diferencias parecen lógicas a la vista de los resultados previamente comentados, ya que únicamente en 2 de los casos en los que la paciente no tenía cirugía previa se presentó algún tipo de complicación. Esto nos hace pensar que cualquier cirugía previa (sea por cáncer de mama o realizada de forma profiláctica para este cáncer) aumenta la probabilidad de que alguna de las complicaciones a estudio se presente.

La distribución en relación con los diferentes tipos de complicación se muestra en la siguiente tabla:

		No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
Tipo de mastectomía	No mastectomía	28	1		1	30
	Subcutánea	21	2	6	1	30
	Otra cirugía	175	23	36	9	243
Total		224	26	42	11	303

2) $P=0,226$

3) $P=0,430$

Tabla 17.- Distribución de las complicaciones en relación a la cirugía previa al implante.

No se presentaron en estos dos supuestos diferencias estadísticamente significativas. Es decir, que si bien la realización de alguno de los tipos de cirugía considerados previamente al implante del expansor aumenta el índice global de complicaciones, no es a expensas de ninguna de ellas en particular.

Histología

En 29 casos (9,57%) no existe histología por ser implantes utilizados para la reconstrucción de malformaciones congénitas. En 8 casos (2,64%) la histología resultó benigna, en 214 casos (70,63%) el resultado fue carcinoma ductal, en 15 casos (4,95%) fue carcinoma lobulillar, en 5 casos (1,65%) otros tipos de carcinomas mamarios y desconocemos el resultado anatomopatológico en 32 casos (10,56%).

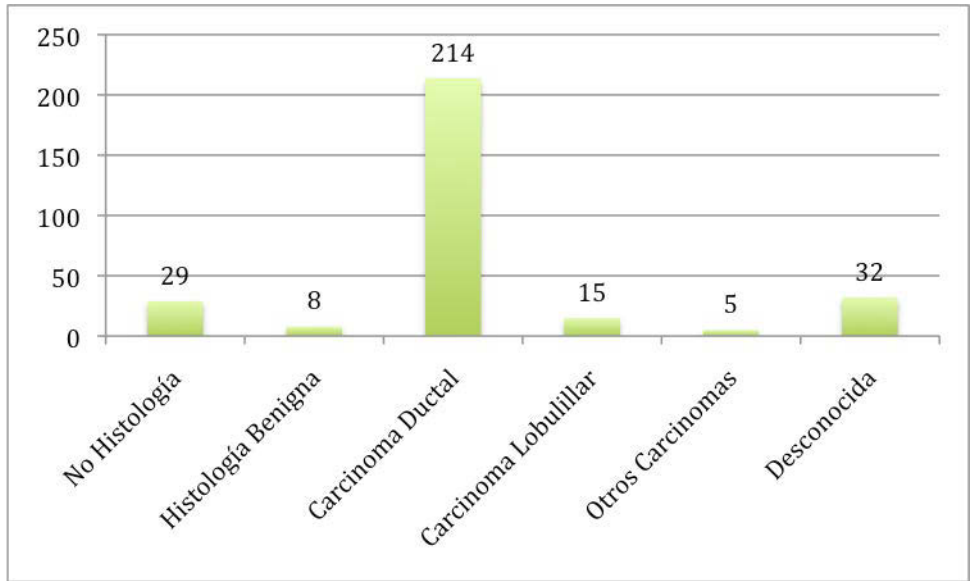


Gráfico 15.- distribución del tipo histológico

En el grupo de las pacientes en las que no había histología o esta fue benigna, se presentaron complicaciones en el 10,81% (n=4) de los casos. En el grupo de expansores que se implantaron tras un carcinoma ductal, el porcentaje de aparición de complicaciones fue del 28,50% (n=61), en el caso de carcinoma lobulillar fue del 20% (n=3) y en el grupo de pacientes con otros tipos de carcinomas de mama fue también del 20% (n=1). No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos.

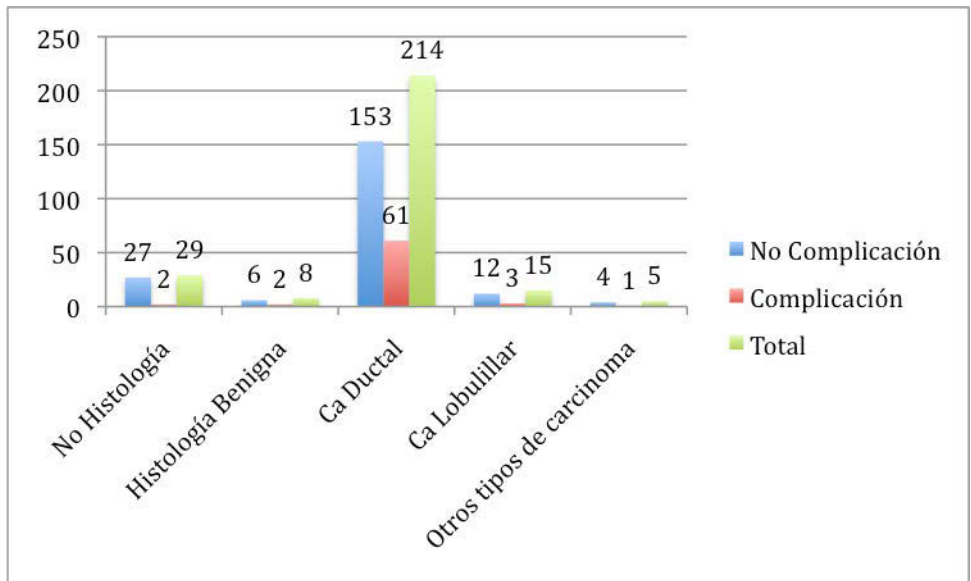


Gráfico 16.- distribución de las complicaciones en relación al tipo histológico.

La distribución de las diferentes complicaciones en relación con la histología se muestra en la siguiente tabla:

		No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
Histología tumoral	No histología	27	1		1	29
	Histología Benigna	6	1		1	8
	Carcinoma Ductal	153	21	32	8	214
	Carcinoma Lobulillar	12	1	2		15
	Otros tipos de Carcinomas	4	1			5
	Histología Desconocida	22	1	8	1	32
Total		224	26	42	11	303

2) P = 0,347

3) P = 0,291

Tabla 18.- Distribución de las complicaciones en relación al tipo de cáncer de mama.

No se presentaron diferencias estadísticamente significativas que relacionen el tipo histológico con ninguna de las complicaciones estudiadas.

Estadío clínico

El 19,47% (n=59) de los expansores fueron implantados en pacientes sin patología tumoral. El 47,19% (n=143) se utilizaron en pacientes con cáncer de mama en estadios precoces y el 24,42% (n=74) en pacientes con estadios avanzados.

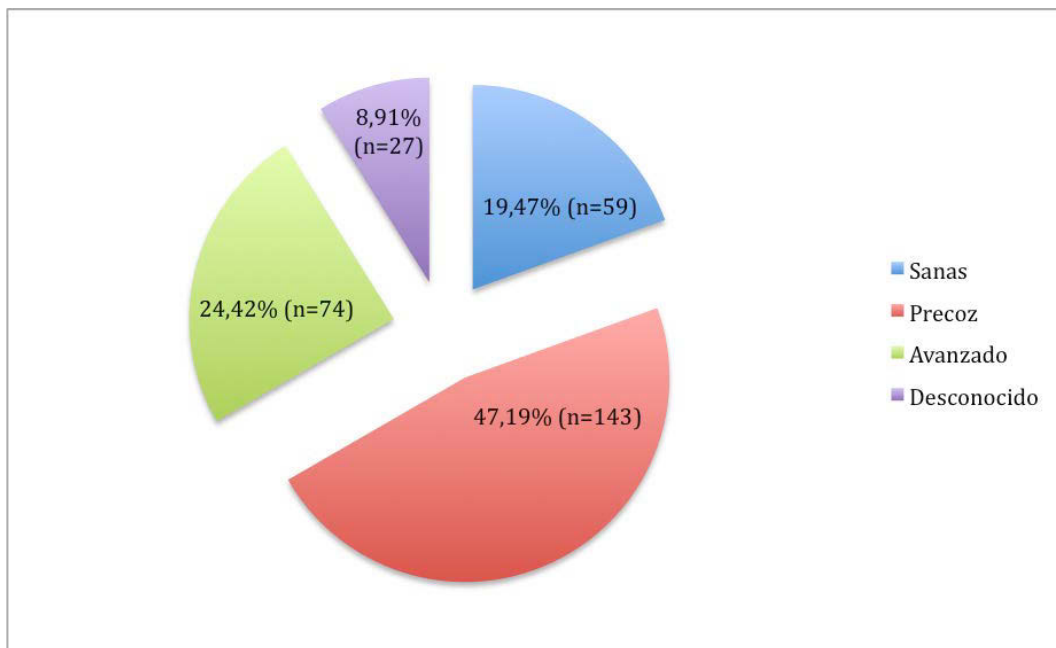


Gráfico 17.- distribución del estadio clínico de las pacientes.

La tasa de aparición de complicaciones en el grupo de pacientes sanas fue del 18,64% (n=11), mientras que en las pacientes con cáncer de mama en estadios precoces fue del 27,27% (n=39) y en aquellas pacientes en estadios avanzados del 31,08% (n=23).

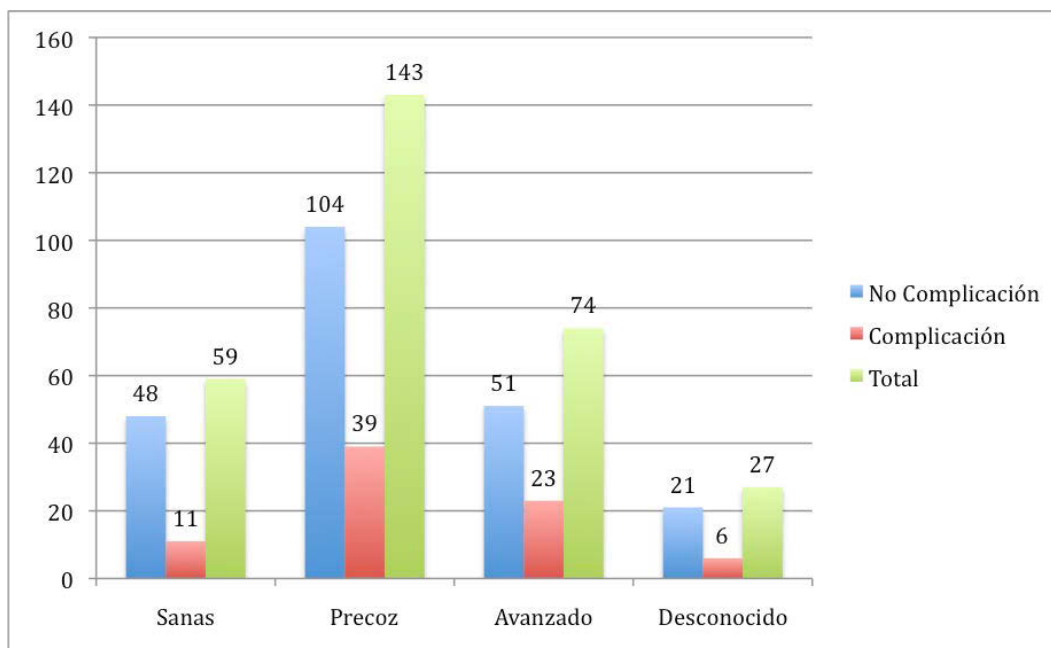


Gráfico 18.- distribución de las complicaciones por estadio clínico.

No se presentaron diferencias significativas en cuanto a la aparición de complicaciones en función del estadio clínico de las pacientes.

La distribución de los diferentes tipos de complicaciones se muestra en la siguiente tabla:

		No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
Estadio clínico	Persona sana	48	3	6	2	59
	Precoz	104	16	19	4	143
	Avanzado	51	6	13	4	74
Total		203	25	38	10	276

2) P= 0,157

3) P= 0,326

Nota: desconocidos=27.

Tabla 19.- Distribución de las complicaciones en función del estadio clínico.

Al contrario de lo que se pudiera pensar, dado que las pacientes con estadios clínicos avanzados tienen un peor estado general, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos con respecto a la aparición de las complicaciones a estudio.

Receptores de estrógenos

Obtuvimos la determinación de los receptores de estrógenos de las pacientes con cáncer de mama a las que se le implantaron 194 expansores. En

148 casos fueron positivos y en 46 negativos. Desconocemos este dato en las pacientes portadoras de 50 de los expansores.

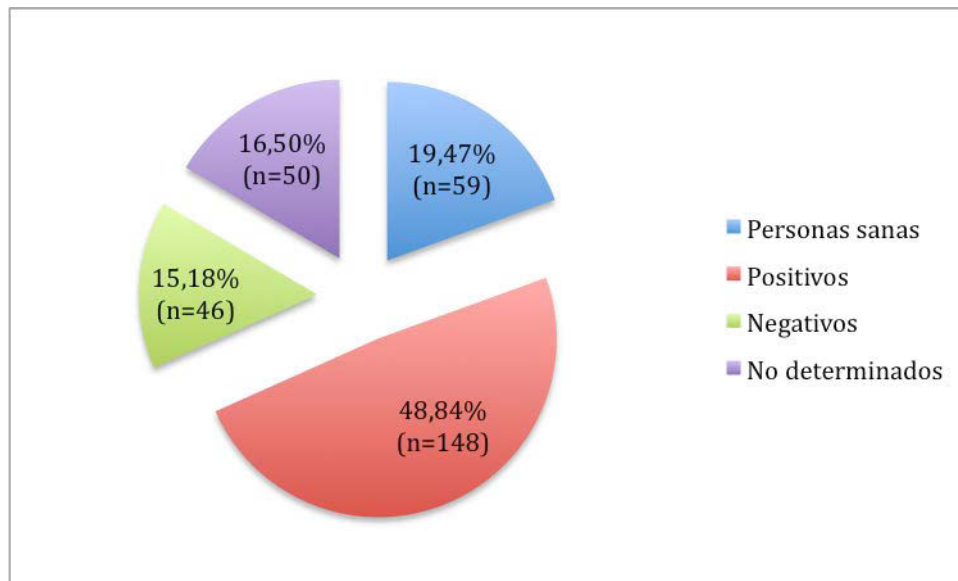


Gráfico 19.- distribución de los receptores de estrógenos.

El 18,64% (n=11) de los expansores implantados en pacientes sanas sufrió algún tipo de complicación. En los expansores empleados en pacientes con receptores de estrógenos positivos, el 24,32% (n=36) sufrió alguna de las complicaciones a estudio. En el caso de los expansores que se emplearon para la reconstrucción de pacientes con receptores de estrógenos negativos, el 32,61% (n=15) sufrió alguna complicación.

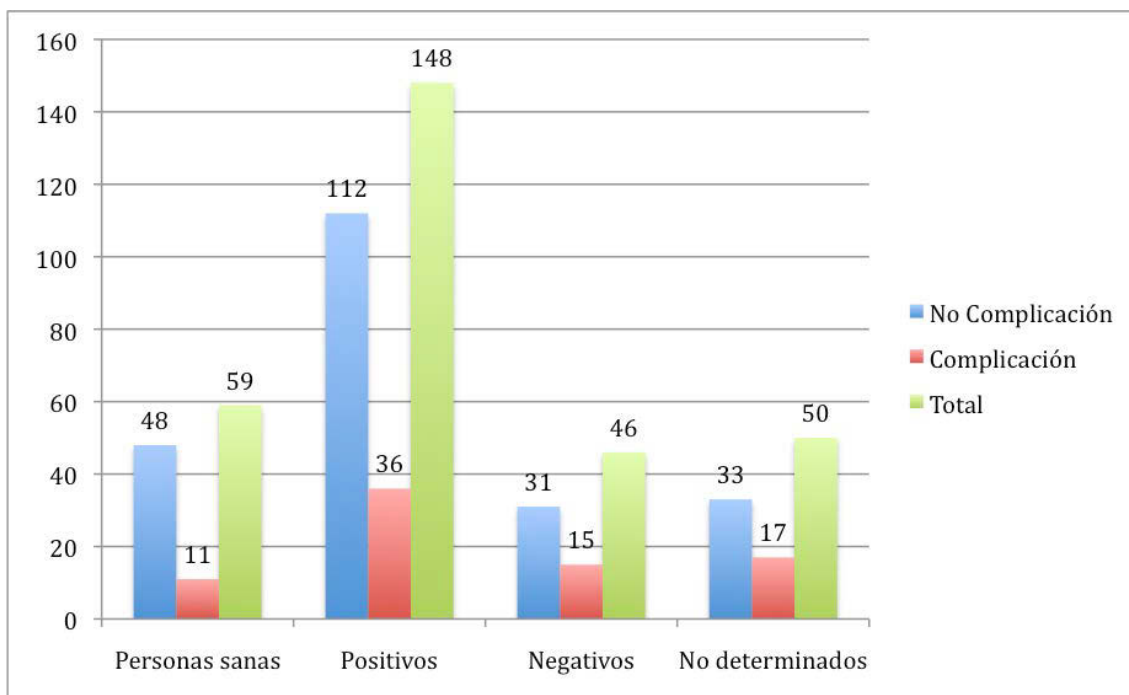


Gráfico 20.- distribución de las complicaciones en relación con los receptores de estrógenos.

La distribución de las diferentes complicaciones en relación a los receptores de estrógenos es como sigue:

	No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
No determinados	33	3	11	3	50
Positivo	112	17	17	2	148
Negativo	31	3	8	4	46
Sanas	48	3	6	2	59
	224	26	42	11	303

2) $P= 0,114$

3) $P= 0,182$

Tabla 20.- Distribución de las complicaciones en función de los recptores de estrógenos.

No se presentaron diferencias estadísticamente significativas que relacionasen el estado estrogénico del tumor con la aparición de complicaciones en ninguno de los tres supuestos analizados.

Receptores de progesterona

Se obtuvieron las determinaciones de los receptores de progesterona en las pacientes que recibieron 192 expansores (desconocidos 17,16% (n=52)). En el 40,59% (n=123) los receptores fueron positivos y en el 22,77% (n=69) fueron negativos.

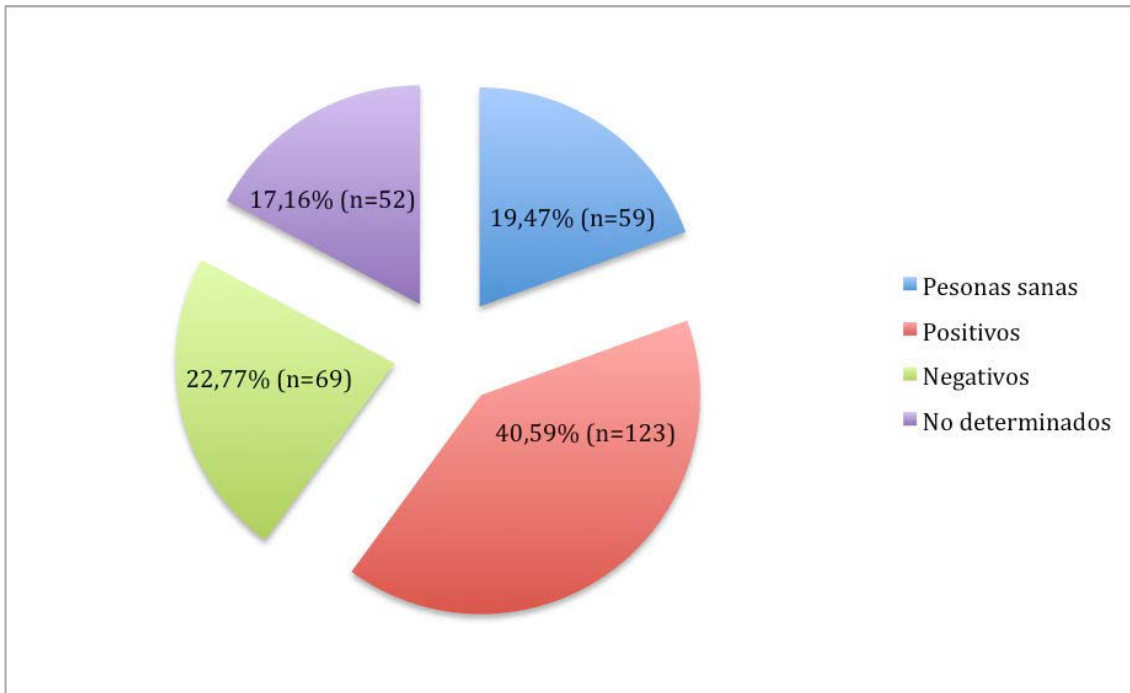


Gráfico 21.- distribución de los receptores de progesterona.

El 18,64% (n=11) de los expansores empleados en pacientes sanas presentaron algún tipo de complicación. Entre los expansores implantados en pacientes con receptores de progesterona positivos, el 26,02% (n=32) presentaron complicaciones. El porcentaje de complicaciones en expansores empleados en pacientes con receptores de progesterona negativos fue del 27,54% (n=19).

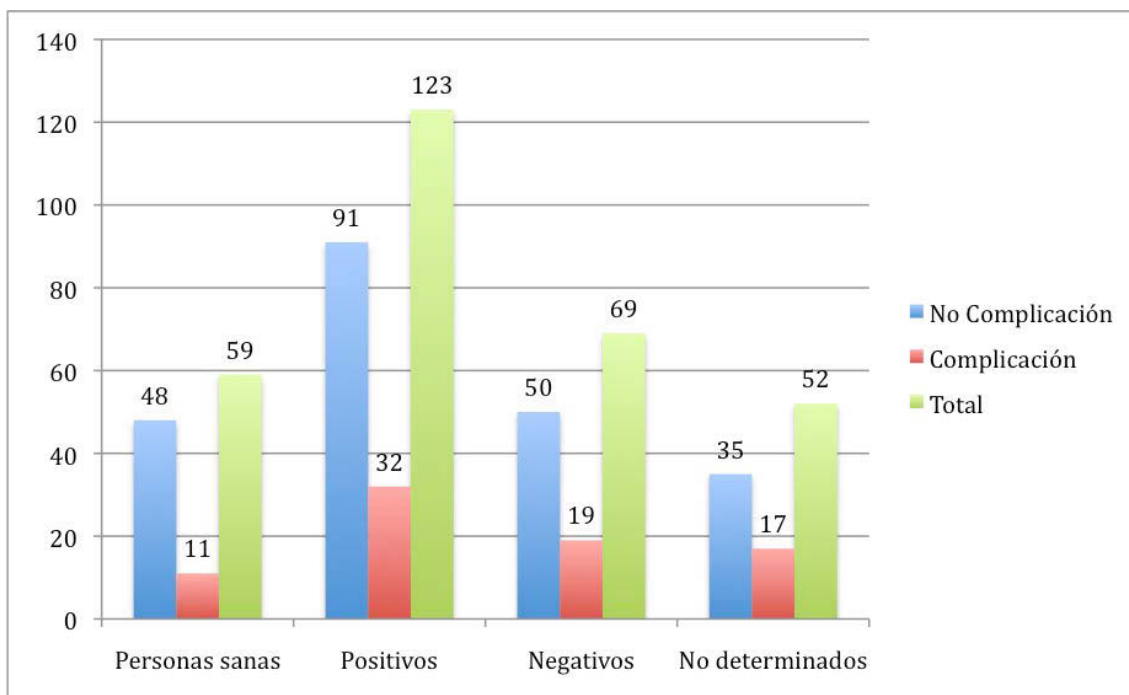


Gráfico 22.- distribución de las complicaciones en relación con los receptores de progesterona.

La distribución de las diferentes complicaciones en relación con los receptores de progesterona es como sigue:

	No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
No determinados	35	3	11	3	52
Positivo	91	17	13	2	123
Negativo	50	3	12	4	69
Sanas	48	3	6	2	59
	224	26	42	11	303

2) P= 0,104

3) P= 0,086

Tabla 21.- Distribución de las complicaciones en relación con los receptores de progesterona.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas, en ninguno de los supuestos, que relacionasen la determinación de los receptores de progesterona en el tumor con la aparición de complicaciones en los expansores mamarios.

Receptores HER2

Se obtuvieron las determinaciones de los receptores HER2 en 160 casos (84 desconocidos (27,72%)).

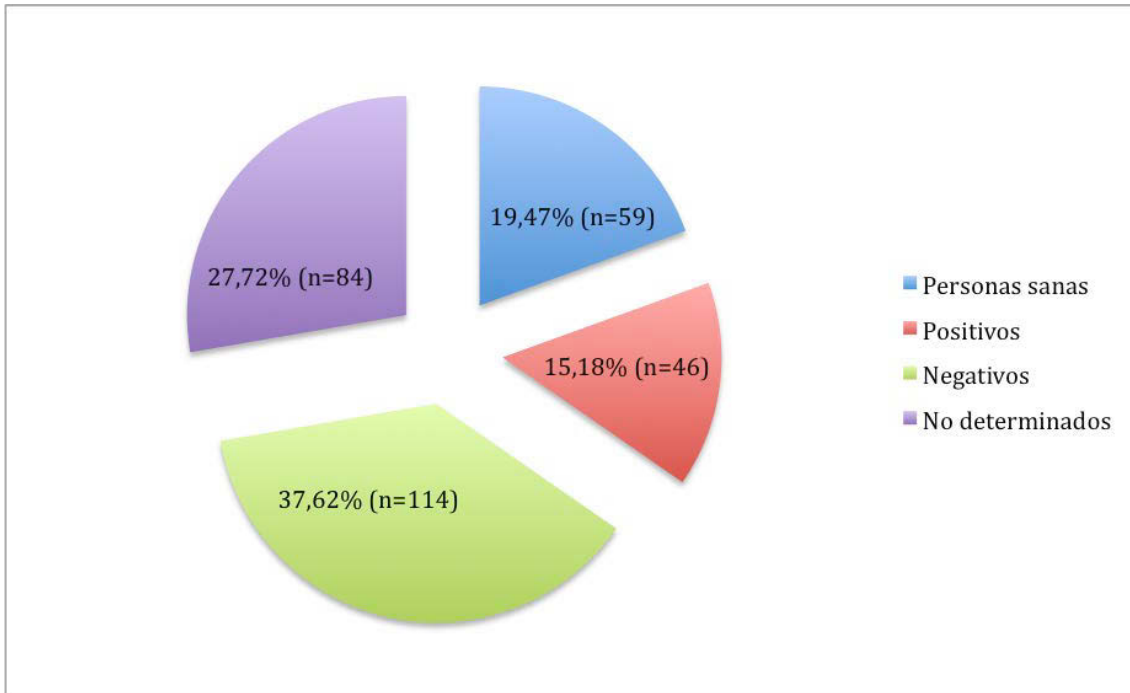


Gráfico 23.- distribución de los receptores HER2.

El 28,75% (n=46) de los casos conocidos presentaron receptores positivos, frente al 71,25%(n=114) que fueron negativos.

El porcentaje de complicaciones entre los expansores implantados en mujeres sanas fue del 18,64% (n=11), entre las que presentaron HER2 positivo del 28,26% (n=13) y entre las HER2 negativo del 25,44% (n=29).

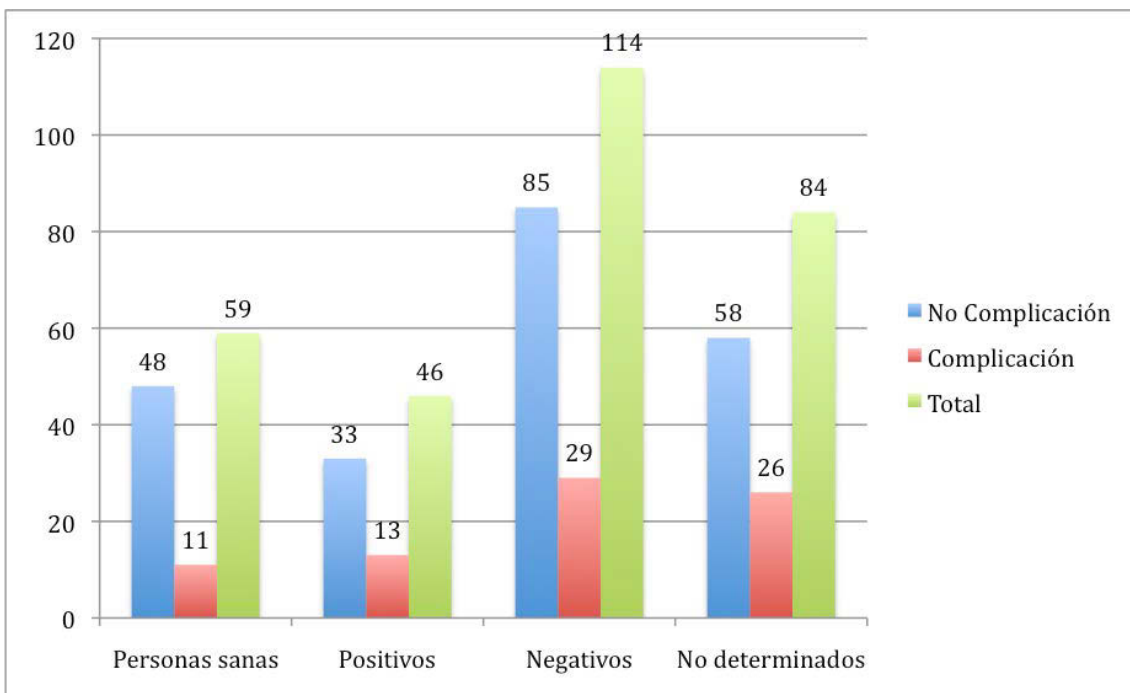


Gráfico 24.- distribución de las complicaciones en relación con los receptores HER2.

La distribución de los diferentes tipos de complicación se muestra en la siguiente tabla:

	No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
No determinado	58	7	15	4	84
Positivo	33	3	9	1	46
Negativo	85	13	12	4	114
Sanas	48	3	6	2	59
	224	26	42	11	303

2) P=0,637

3) P=0,668

Tabla 22.- Distribución de las complicaciones en relación con HER2.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas que relacionasen la positividad/negatividad de los receptores HER2 con la aparición de complicaciones en los expansores mamarios.

MIB

Registramos los valores del MIB en 128 de los expansores (desconocidos 116 (38,28%)). El MIB fue bajo en 47 casos, medio en 40 y alto en 41.

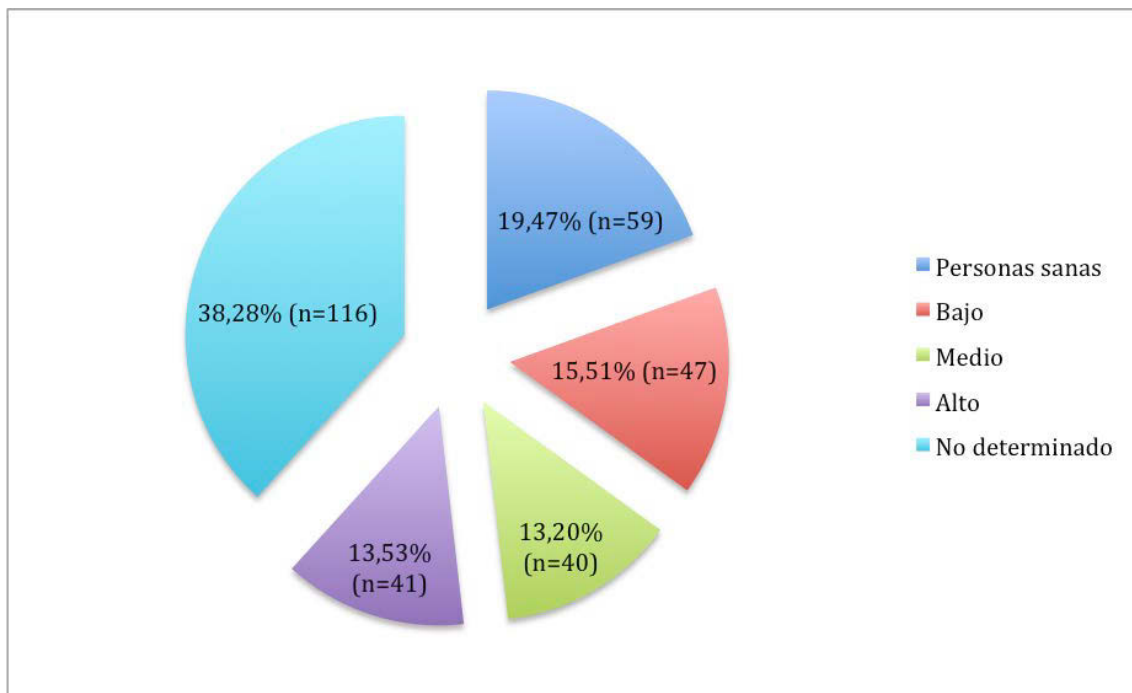


Gráfico 25.- distribución del MIB.

El porcentaje de complicaciones entre los expansores implantados en pacientes sanas fue del 18,64% (n=11). Entre los expansores empleados en pacientes con MIB bajo fue del 25,53%(n=12), con MIB medio 17,50% (n=7) y con MIB alto del 46,34% (n=19).

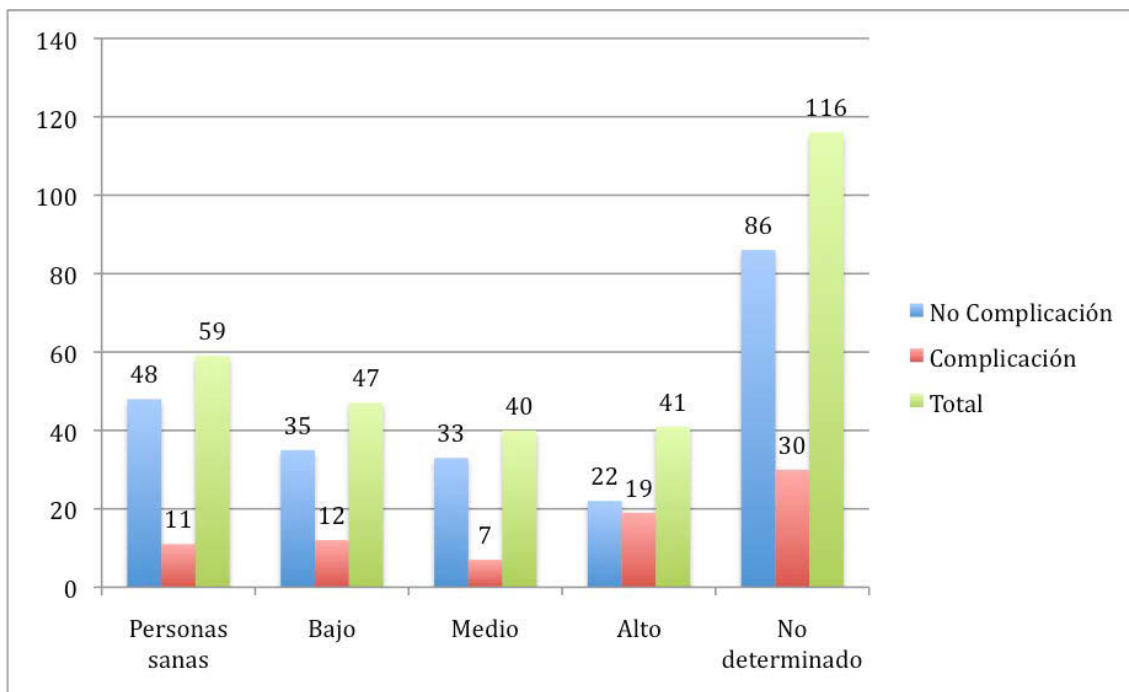


Gráfico 26.- distribución de las complicaciones en relación con el MIB.

Se presentaron diferencias estadísticamente significativas (**p=0,008**) con respecto a la aparición de alguna de las complicaciones a estudio en relación al MIB. La aparición de complicaciones fue significativamente mayor en el grupo de expansores implantados en pacientes que padecieron un cáncer de mama que presentó un MIB alto.

La distribución de las diferentes complicaciones fue como muestra la siguiente tabla:

	No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
Bajo	35	6	4	2	47
Medio	33	4	2	1	40
Alto	22	5	13	1	41
Sanas	48	3	6	2	59
	138	18	25	6	187

2) **P=0,024**

3) P=0,416

Tabla 23.- Distribución de las complicaciones en relación al MIB.

Al realizar las comparaciones de la “No complicación” frente a cada una de las complicaciones se presentaron diferencias significativas ($p=0,024$) pero, sin embargo, al comparar las complicaciones entre sí se pierde la significación estadística. Hay que prestar atención, de todas formas, a la tasa de contractura, que es del 31,71% en las pacientes con MIB alto frente al 10,17% en las pacientes sanas. Dados los valores de p , el MIB se convierte en una de las variables candidatas a entrar en el modelo como factor relacionado con la aparición de complicaciones.

En función de los resultados obtenidos decidimos eliminar a las personas sanas de la comparación, por si éstas pudieran estar introduciendo algún tipo de sesgo. En ese caso:

	No Complicación	Complicaciones	Total
Bajo	35	12	47
Medio	33	7	40
Alto	22	19	41
	90	38	128

$P=0,013$

Tabla 24.- Presencia de complicaciones en relación al MIB (excluyendo de la comparación a las pacientes sanas).

Se mantiene la significación estadística ($p=0,013$), y continúa manteniéndose la mayor proporción de complicaciones en las pacientes con MIB alto.

Tratamiento hormonal

En nuestra población de estudio, hubo 155 (51,15%) expansores empleados en pacientes que recibían algún tipo de tratamiento hormonal, mientras que 148 (48,84%) se emplearon en pacientes que no lo recibían.

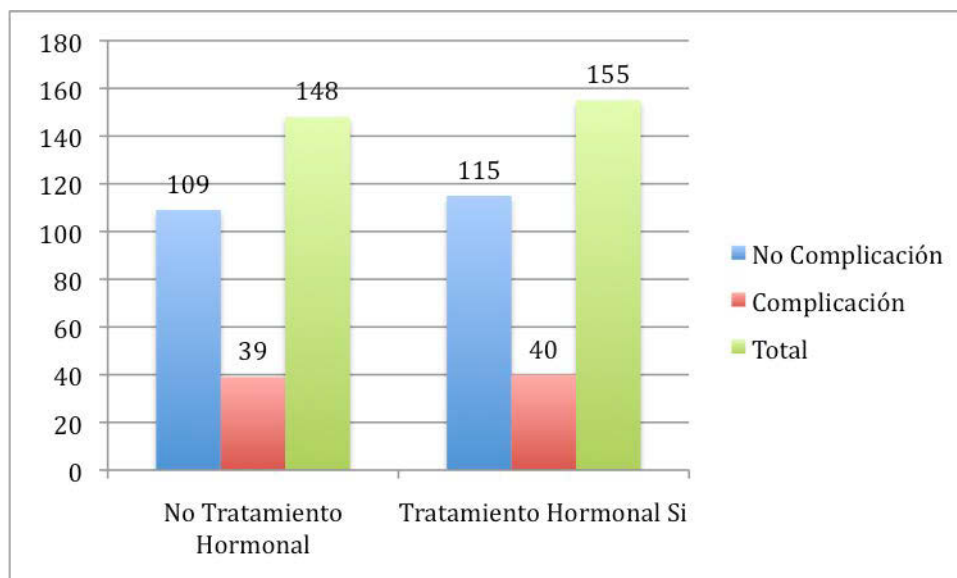


Gráfico 27.- distribución de las complicaciones en relación al tratamiento hormonal.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos con respecto a la tasa global de aparición de alguna de las complicaciones frente a las no complicaciones.

Sin embargo, al analizar las diferentes complicaciones en relación con el tratamiento hormonal, sí que aparecieron diferencias estadísticamente significativas, tanto al comparar la no complicación con cada una de las complicaciones ($p=0,002$) como al comparar las diferentes complicaciones entre sí ($p=0,001$).

Tratamiento Hormonal Presente/Ausente	No Complicación		Complicaciones Menores		Contractura	Rotura	Total
	No	Si					
No	109	8	20	11			148
Si	115	18	22	11			155
Total	224	26	42	11			303

2) $P = 0,002$

3) $P = 0,001$

Tabla 25.- Distribución de las complicaciones en relación al tratamiento hormonal.

Las diferencias, en ambos casos, parecían debidas a las complicaciones menores y a la rotura protésica, presente únicamente en expansores implantados en pacientes a las que no se les administraba tratamiento hormonal. El número de roturas protésicas es pequeño, y para intentar evitar resultados debidos al azar decidimos realizar el análisis de nuevo prescindiendo de la rotura.

	No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	
Tratamiento Hormonal Ausente	109	8	20	137
Tratamiento Hormonal Presente	115	18	22	155
	224	26	42	292

2) P = 0,223

3) P = 0,210

Tabla 26.- Distribución de las complicaciones en relación al tratamiento hormonal, excluída la rotura protésica.

Sin tener en cuenta la rotura protésica, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas. Esto nos hace pensar que, o bien los datos anteriores fueron debidos al azar, o bien que el tratamiento hormonal hace disminuir, de forma estadísticamente significativa, la rotura del implante.

Tratamiento con quimioterapia

En nuestra serie, hubo 207 implantes (68,32%) empleados en pacientes que habían recibido tratamiento quimioterápico, mientras que 96 (31,68%) fueron en pacientes sin tratamiento quimioterápico.

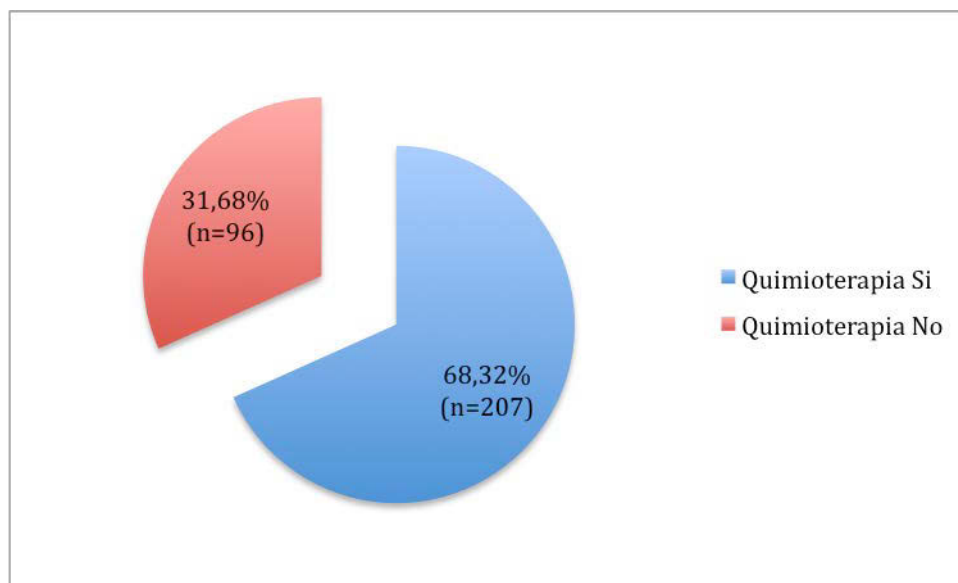


Gráfico 28.- distribución del tratamiento con quimioterapia.

El 17,71% (n=17) de los expansores utilizados en pacientes que no recibieron tratamiento quimioterápico presentaron alguna complicación, frente al 29,95% (n=62) de los expansores implantados en el grupo de pacientes que sí recibió quimioterapia.

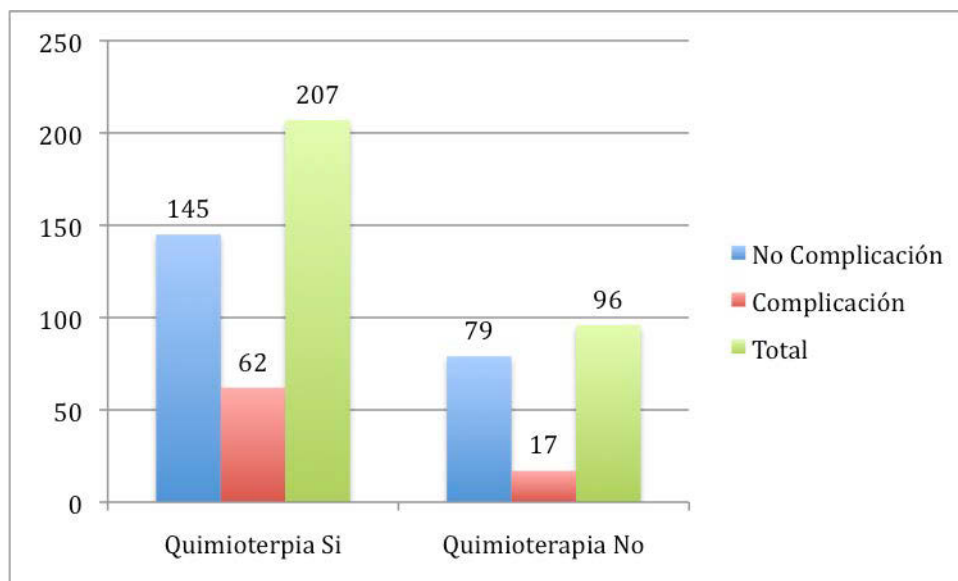


Gráfico 29.- distribución de la presencia de complicaciones en relación con el tratamiento quimioterápico.

Al comparar la incidencia de aparición de las complicaciones a estudio en relación con la administración de tratamiento quimioterápico, se presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,025$) entre ambos grupos. El porcentaje de complicaciones resultó significativamente mayor en el grupo de expansores implantados en pacientes que previamente habían recibido tratamiento con quimioterapia.

Con respecto a la distribución de cada complicación en relación con el tratamiento quimioterápico, la distribución es la que sigue:

		No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rótura	Total
Tratamiento con Quimioterapia	No	79	6	6	5	96
	Sí	145	20	36	6	207
Total		224	26	42	11	303

2) $P=0,029$

3) $P=0,079$

Tabla 27.- Distribución de las complicaciones en función del tratamiento con quimioterapia.

Se presentaron también diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos la “No Complicación” con cada una de las complicaciones ($p=0,029$), mientras que estas no se encontraron al comparar las complicaciones entre sí. Estos resultados nos llevan a pensar que la quimioterapia afecta, de forma significativa, a la aparición de cualquiera de las complicaciones, pero de ninguna en particular.

Tipo de quimioterapia

Estudiamos el tipo de tratamiento administrado en los 207 implantes que previamente habían recibido quimioterapia, y la distribución es como sigue (desconocidos 22).

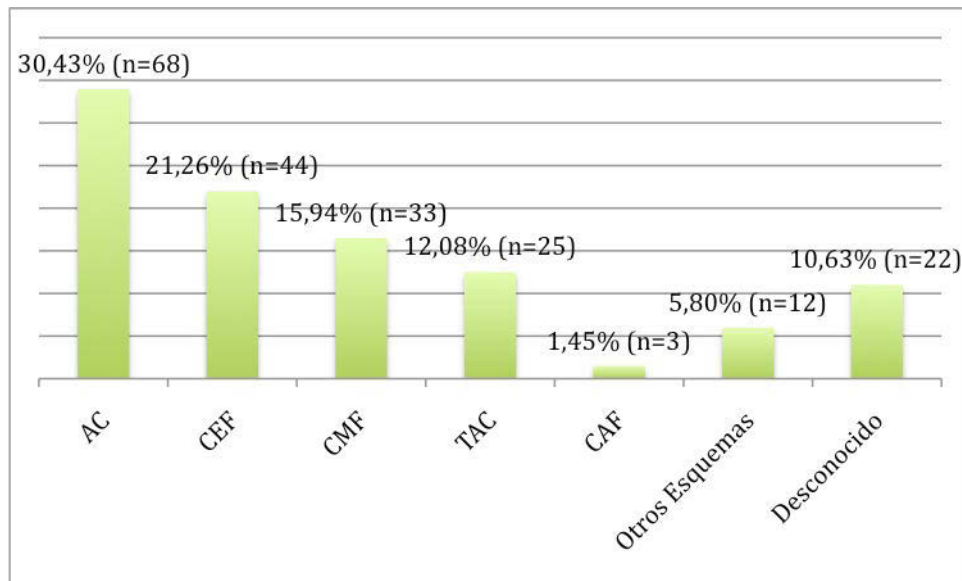


Gráfico 30.- distribución del tipo de quimioterapia.

Los esquemas quimioterápicos principalmente administrados fueron los AC, CEF y CMF. En estos grupos, el porcentaje de complicaciones fue, respectivamente, del 29,41% (n=20), 40,91% (n=18) y 21,21% (n=7).

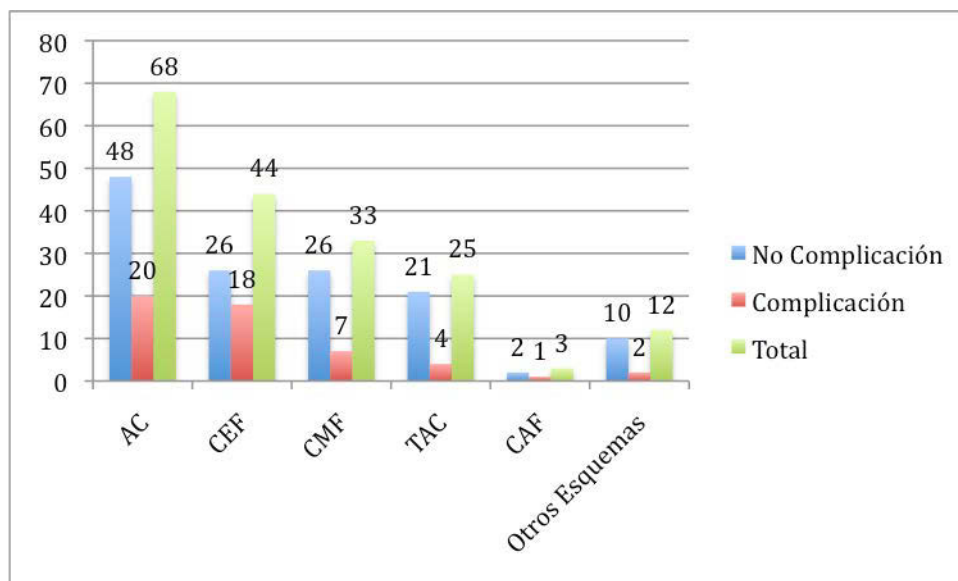


Gráfico 31.- distribución de las complicaciones en relación con el esquema quimioterápico recibido.

La distribución de los diferentes tipos de complicaciones en relación con el esquema de tratamiento quimioterápico recibido por las pacientes se muestra en la siguiente tabla:

	No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
AC	48	7	10	3	68
CEF	26	5	13		44
CMF	26	2	5		33
TAC	21	2	2		25
CAF	2		1		3
Otros Esquemas	10	1		1	12
	133	17	31	4	185

2) P= 0,302

3) P = 0,291

Tabla 28.- Distribución de las complicaciones en función del tipo de tratamiento quimioterápico recibido.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas que relacionasen el esquema de tratamiento quimioterápico recibido por la pacientes con la aparición de complicaciones en los expansores mamarios.

Ciclos de quimioterapia recibidos

Se estudió el número de ciclos de quimioterapia administrados en los 207 expansores implantados en pacientes que la habían recibido.

El número medio de ciclos de quimioterapia recibidos en el grupo de expansores en los que no se presentaron complicaciones fue de 4,70 (1,89) ciclos mientras que en el caso de las complicaciones fue de 4,32 (2,12) ciclos.

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al número de ciclos de tratamiento recibidos entre los implantes que tuvieron una buena evolución y aquellos que presentaron algún tipo de complicación.

El número de ciclos de tratamiento quimioterápico recibido en relación con las distintas complicaciones se recoge en la siguiente tabla:

	No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura
N	145	20	36	6
Media	4,70	4,30	4,61	2,67
Desviación típica	1,89	2,08	2,07	2,07

2) P = 0,084

3) P = 0,113

Tabla 29.-Distribución de las complicaciones en función del número de ciclos de quimioterapia recibidos.

Meses de tratamiento con quimioterapia

Se determinó la duración del tratamiento quimioterápico en los 207 expansores implantados en pacientes que habían recibido este tipo de tratamiento. Este tiempo fue desconocido en 8 casos.

La media global de duración del tratamiento fue de 3,28 (1,48) meses, con un rango que varió entre 1 y 11 meses. En el caso de los expansores que no sufrieron complicaciones, la duración media de la quimioterapia fue de 3,39 (1,45) meses, mientras que en el caso de los expansores en los que se presentó alguna de las complicaciones a estudio, la duración media fue de 3,03 (1,52) meses. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas que relacionasen la duración del tratamiento quimioterápico con la duración del tratamiento quimioterápico.

	No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura
N	137	20	36	6
Media	3,39	2,95	3,22	2,17
Desviación típica	1,45	1,60	1,44	1,77

2) P = 0,159

3) P = 0,284

Tabla 30.- Distribución de las complicaciones en función de la duración del tratamiento quimioterápico.

No se presentaron, en ninguno de los supuestos analizados, diferencias estadísticamente significativas que pudieran relacionar la duración del tratamiento quimioterápico con la aparición de ninguna de las complicaciones a estudio.

Tratamiento con radioterapia

En nuestro estudio, el 23,43% (n=71) de los expansores fueron empleados en pacientes que habían recibido tratamiento con radioterapia, frente a 76,57% (n=232) que habían sido implantados en pacientes sin tratamiento radioterápico previo.

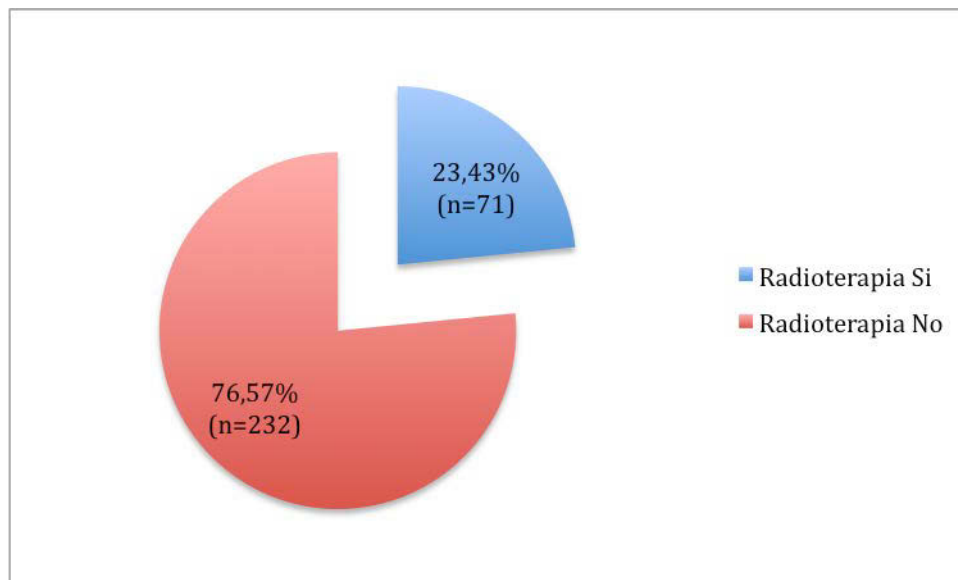


Gráfico 32.- Distribución del tratamiento radioterápico.

En el grupo de expansores implantados en pacientes radiadas, encontramos un porcentaje de complicaciones del 36,62% (n=26), frente al 22,84% (n=53) entre las pacientes que no habían recibido radioterapia.

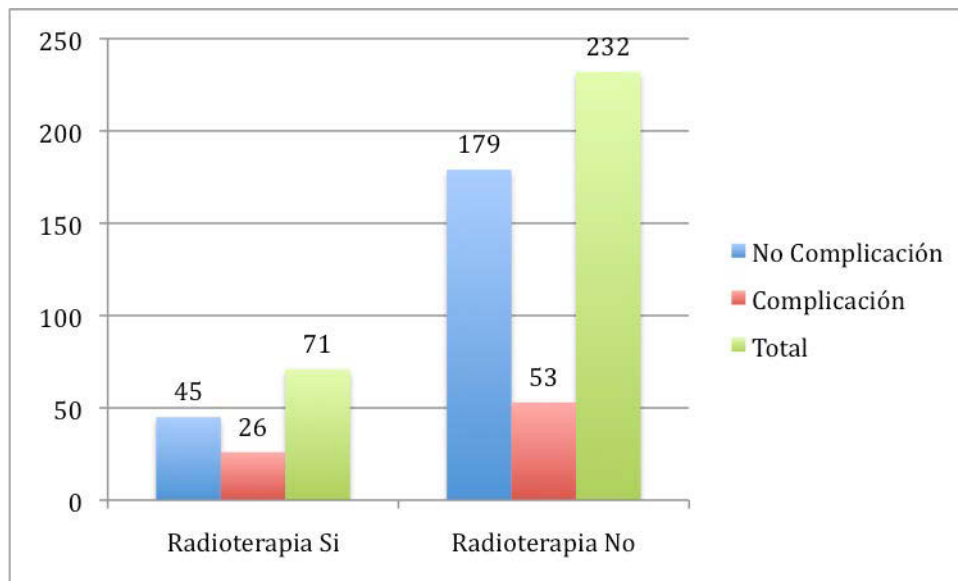


Gráfico 33.- Distribución de las complicaciones en relación con la radioterapia.

Se presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,030$) con respecto a la aparición de alguna de las complicaciones estudiadas entre ambos grupos de expansores, siendo la presencia de complicaciones más frecuente en el grupo de expansores implantados en pacientes que habían recibido tratamiento con radioterapia.

Del grupo de expansores en los que no había tratamiento radioterápico, el 77,15% ($n=179$) no sufrieron ningún tipo de complicación, mientras que las complicaciones menores aparecieron en el 9,48% ($n=22$), la contractura capsular en el 10,77% ($n=25$) y la rotura protésica en el 2,58% ($n=6$).

Dentro de los expansores que previamente habían recibido tratamiento radioterápico, el 63,38% ($n=45$) no sufrieron ningún tipo de complicación. Las complicaciones menores aparecieron en el 5,63% ($n=4$) de los expansores, la contractura capsular en el 23,94% ($n=17$) y la rotura protésica en el 7,04% ($n=5$).

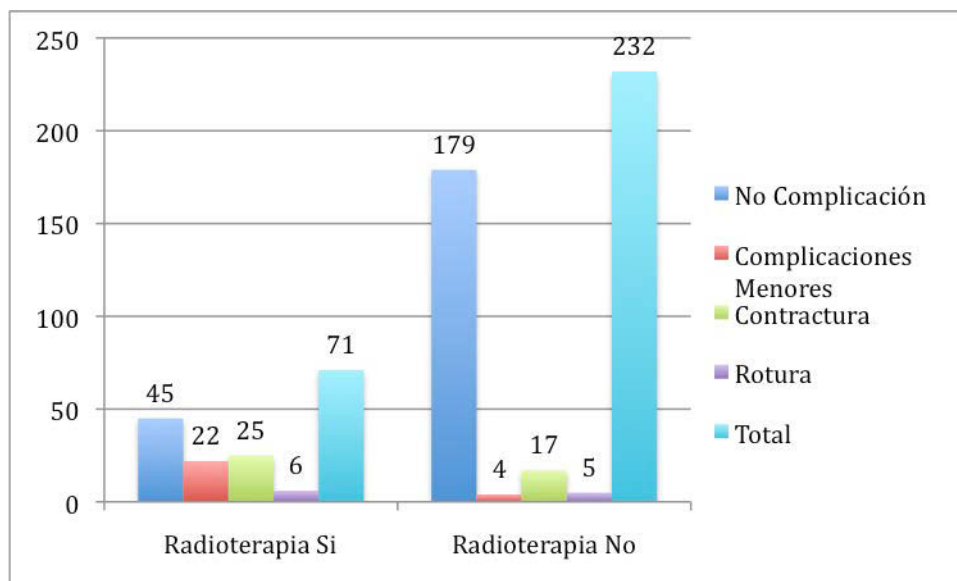


Gráfico 34.- Distribución de los diferentes tipos de complicaciones en relación con el tratamiento radioterápico.

	No complicaciones	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
RadioterapiaNo	179	22	25	6	232
Sí	45	4	17	5	71
Total	224	26	42	11	303

2) **P = 0,007**

3) P= 0,064

Tabla 31.- Distribución de las complicaciones en relación al tratamiento radioterápico.

Se presentaron también diferencias estadísticamente significativas (**p=0,007**) cuando se compararon los expansores no complicados frente a cada complicación.

Al buscar diferencias entre la aparición de cada tipo de complicación en relación con la radioterapia, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas, aunque los valores de p estuvieron muy cercanos (p=0,064). En este punto nos llama la atención la tasa de aparición de contractura capsular, que resultó del 10,77% en los expansores implantados en pacientes que no habían recibido tratamiento con radioterapia y del 23,94% en aquellas que sí lo habían recibido.

De los expansores utilizados en pacientes que habían recibido radioterapia, 30 fueron implantados de forma subpectoral y 41 realizando también algún colgajo autólogo.

	No complicaciones	Presencia de alguna Complicación	Total
Expansor +/- Actuación contralateral	18	12	30
Colgajo +/- Actuación contralateral	27	14	41
	45	26	71

P = 0,613

Tabla 32.- Presencia de complicaciones en expansores de pacientes que recibieron radioterapia en función de la cirugía reconstructiva realizada.

En los casos en los que sólo se realizó la colocación subpectoral del expansor, 18 (60%) de ellos tuvieron una evolución favorable, 9 (30%) se contracturaron y 3 (10%) se rompieron.

En el caso de realización de algún colgajo autólogo, 27 (65,85%) no presentaron complicaciones, 4 (9,76%) sufrieron complicaciones menores, 8 (19,51%) se contracturaron y 2 (4,88%) se rompieron.

	No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
Expansor +/- Actuación contralateral	18	0	9	3	30
Colgajo +/- Actuación contralateral	27	4	8	2	41
	45	4	17	5	71

2) P = 0,216

3) P = 0,127

Tabla 33.- Distribución de las complicaciones en expansores implantados en pacientes con tratamiento radioterápico en función de la cirugía realizada.

Aunque los grupos son pequeños, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la aparición de complicaciones entre el grupo de pacientes a las que se les realizó únicamente el implante subpectoral del expansor y el grupo al que se realizó además algún colgajo.

Dado que queda claramente establecida la influencia de la radioterapia sobre la aparición de complicaciones, y que no existen diferencias entre la asociación o no de un colgajo autólogo al implante, pensamos que en el caso de pacientes radiadas la reconstrucción mamaria debe ser realizada únicamente con tejido autólogo, y la utilización de implantes debería evitarse en todos los casos.

Intervalo mastectomía – implante

El intervalo medio entre la mastectomía (en el caso de que esta existiera) y la colocación del expansor fue de 42,90 (39,25) meses.

Excluimos en estos cálculos los casos de mastectomías subcutáneas, en los que, al realizarse la reconstrucción de forma inmediata, este intervalo fue de 0 meses.

El intervalo medio de tiempo transcurrido entre la mastectomía y el implante de los expansores que no sufrieron ninguna complicación fue de 42,31 meses (39,77), mientras que fue de 44,41 (38,16) en aquellos que presentaron alguna de las complicaciones a estudio. No encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,704$) entre ambos grupos.

La distribución de este intervalo en función de las diferentes complicaciones se muestra en la siguiente tabla:

	No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
N	172	23	36	9	240
Media	42,31	38,91	50,33	34,78	42,90
Desviación típica	39,77	38,87	39,45	29,67	39,25
Mínimo	4	2	10	9	2
Máximo	228	150	175	108	228

2) $P = 0,585$

3) $P = 0,389$

Nota.- en 3 casos desconocemos este intervalo.

Tabla 34.- Distribución de las complicaciones en función de la duración del intervalo entre la mastectomía y el implante.

A pesar de que el mayor intervalo medio se presentó en los expansores que posteriormente se contracturaron (50,33 meses), en ninguno de los supuestos encontramos diferencias significativas.

Intervalo fin de la quimioterapia – implante

El intervalo medio entre la finalización del tratamiento quimioterápico (cuando existió) y el implante del expansor fue de 36,14 (33,01) meses, con un rango entre 4 a 176 meses.

Los expansores que no presentaron ningún tipo de complicación tuvieron un intervalo medio de 35,14 (31,80) meses, frente a los 38,52 (35,90) en aquellos que si sufrieron alguna de las complicaciones a estudio. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,536$).

La distribución de los intervalos medios transcurridos entre la el fin de la quimioterapia y el implante en función de las distintas complicaciones se muestra en la siguiente tabla:

	No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
N	138	19	34	5	196
Media	35,14	36,79	39,12	41,00	36,14
Desviación típica	31,80	40,29	33,99	38,81	33,01
Mínimo	4	9	5	14	4
Máximo	176	147	133	108	176

2) $P = 0,916$

3) $P = 0,963$

Nota.- en 11 casos desconocemos este intervalo.

Tabla 35.- Distribución de las complicaciones en función del intervalo transcurrido entre el fin de la quimioterapia y el implante.

En ninguno de los supuestos analizados se encontraron diferencias significativas que relacionasen el tiempo transcurrido entre el fin de la quimioterapia y el implante con la presencia de complicaciones.

Intervalo fin de la radioterapia – implante

Hubo 71 expansores implantados en pacientes que habían recibido radioterapia. De estos, conocemos el intervalo transcurrido entre el fin de la radioterapia y el implante del expansor en 66 de ellos.

El intervalo medio transcurrido entre el fin de la radioterapia y el implante del expansor fue de 46,27 (42,32) meses.

Los expansores que no sufrieron ningún tipo de complicación tuvieron un intervalo medio de 41,45 (37,53) meses. Este tiempo medio fue de 53,69 (48,62) en aquellos que presentaron alguna de las complicaciones. A pesar de

que el intervalo fue mayor en los expansores que se complicaron, no se presentaron diferencias significativas al realizar la comparación de medias.

La distribución en función de los distintos tipos de complicaciones se muestra en la siguiente tabla:

	No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
N	40	4	17	5	66
Media	41,45	84,75	43,71	62,80	46,27
Desviación típica	37,53	64,94	35,03	72,20	42,32
Mínimo	4	13	5	2	4
Máximo	176	146	96	168	176

2) P = 0,200

3) P = 0,294

Tabla 36.- Distribución de las complicaciones en función de la duración del período de tiempo transcurrido entre en fin de la radioterapia y el implante.

Llama la atención que los mayores intervalos de tiempo transcurrido entre el fin de la radioterapia y el implante se presentaron en el grupo de expansores que sufrieron complicaciones menores (84,75) y rotura (62,80). No encontramos, sin embargo, diferencias estadísticamente significativas. Posiblemente esto sea debido al escaso número de casos que conforman ambos grupos.

Tipo de Cirugía Reconstructiva

En el momento de colocación del expansor, el tipo de cirugía realizada se clasificó en 3 grupos.

- Expansor subpectoral +/- actuación contralateral (n=225): de estos, el 76% (n=171) no presentaron ninguna complicación.
- Colgajo + Expansor +/- actuación contralateral: esta cirugía se realizó en 47 casos, con un 68,05% (n=32) de no complicaciones.
- Mastectomía subcutánea + expansor +/- actuación contralateral: este procedimiento se realizó en 30 ocasiones, con un 70% (n=21) de no complicaciones.

La distribución de las diferentes complicaciones en relación con el tipo de cirugía reconstructiva realizada se recoge en la siguiente tabla:

	No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
Prótesis Subpectoral +/- actuación contralateral	171	20	27	7	225
Colgajo + Prótesis +/- actuación contralateral	32	4	8	3	47
Mastectomía subcutánea + Prótesis +/- Actuación en mama contralateral	21	2	6	1	30
	224	26	42	11	302

2) P = 0,774

3) P = 0,877

Tabla 37.- Distribución de las complicaciones en relación con la cirugía reconstructiva realizada.

No se encontraron diferencias significativas que pudieran relacionar la técnica quirúrgica empleada con la presencia de ninguna de las complicaciones a estudio.

Cirujano

El 44,88% (n=136) de los implantes fueron realizados por el Cirujano 1 (experimentado), mientras que el 55,11% (n=167) fueron realizados por el resto de los cirujanos.

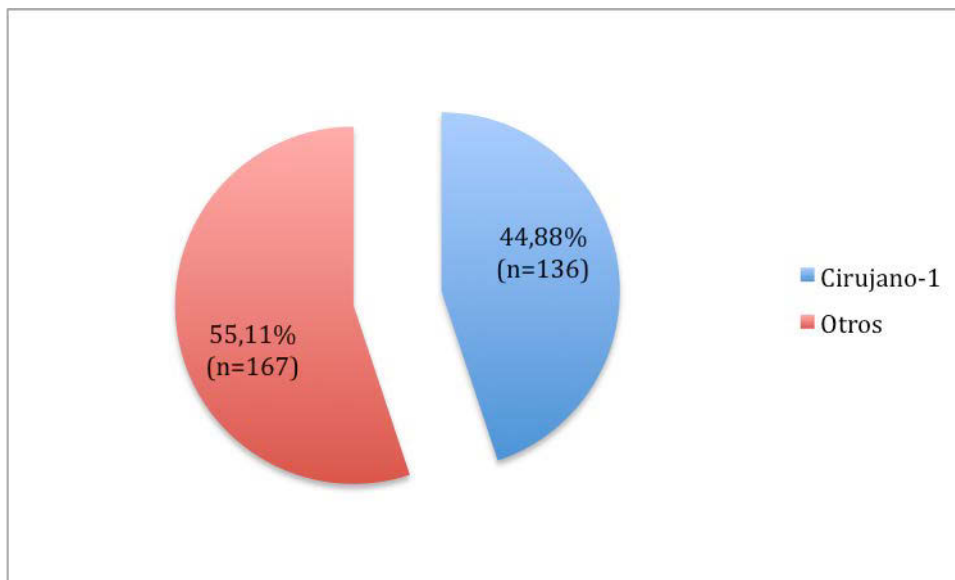


Gráfico 35.- Distribución de los implantes por cirujano.

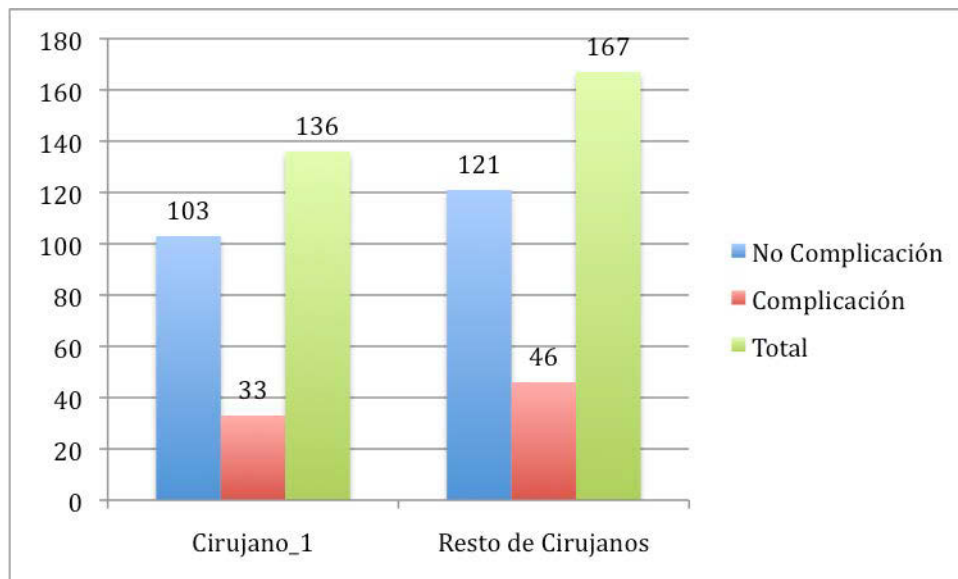


Gráfico 36.- Distribución de las complicaciones en relación con el cirujano.

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto a la ausencia de complicaciones y la presencia de alguna de las complicaciones estudiadas.

La distribución de las complicaciones por cirujano se muestra en la siguiente tabla y en el gráfico 37.

		No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
Cirujano	Cirujano_1	103	8	16	9	136
	Otros Cirujanos	121	18	26	2	167
Total		224	26	42	11	303

1) **P = 0,029**

2) **P = 0,012**

Tabla 38.- Distribución de las complicaciones en función del cirujano que realizó la intervención.

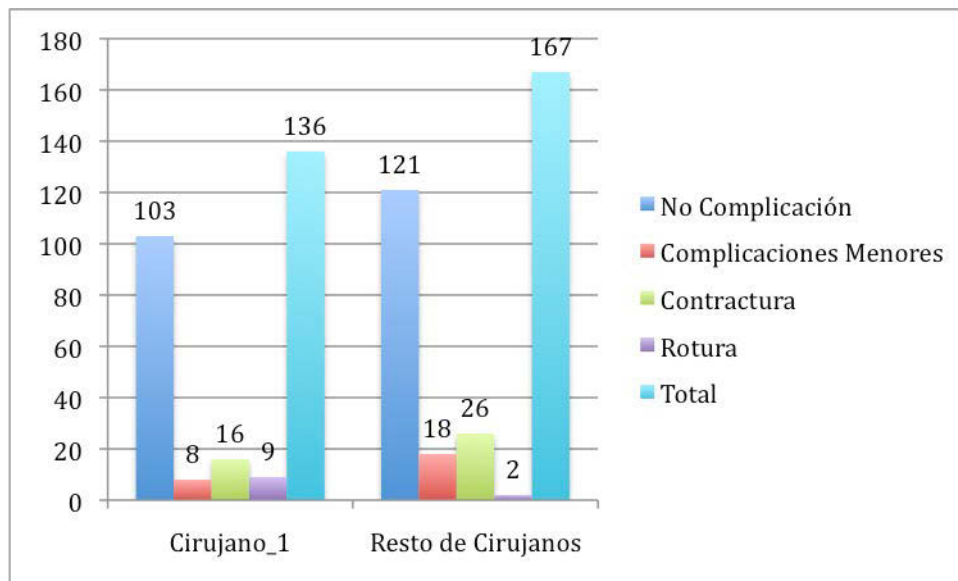


Gráfico 37.- Representación gráfica de las diferentes complicaciones en relación con el cirujano que realizó el implante.

Encontramos, sin embargo, diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos los implantes no complicados frente a cada complicación individual ($p=0,029$) y cuando realizamos la comparación de las complicaciones entre sí ($p=0,012$). Las complicaciones menores fueron significativamente más frecuentes en el grupo de cirujanos menos experimentados (15,57% frente al 5,88% del Cirujano 1), mientras que la rotura fue más frecuente en los implantes realizados por el Cirujano 1 (6,62% frente al 1,20% en el otro grupo). Hay que tener en cuenta, de todas formas, que los implantes realizados por el Cirujano 1 son los que tienen un mayor tiempo de evolución, por lo que el mayor índice de roturas podría ser debido a este hecho. La contractura capsular fue menos frecuente en los implantes realizados por el Cirujano 1 (11,76% frente al 15,57% en el grupo de cirujanos menos experimentados). Este dato nos podría hacer pensar que la menor experiencia en la realización de la técnica quirúrgica podría tener influencia en el desarrollo de la contractura capsular.

Tiempo de duración de la intervención

Se registró el tiempo medio de duración de la intervención quirúrgica en la que se implantó el expansor, resultando una media de 108,88 (60,05) minutos, con un rango de 35 a 360 minutos.

Los expansores que no se complicaron tuvieron un tiempo medio de intervención de 108,06 (61,28) minutos y los que sufrieron algún tipo de complicación de 111,20 (56,85) minutos.

Con respecto a las diferentes complicaciones, el tiempo de intervención se describe en la siguiente tabla:

	No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
N	224	26	42	11	303
Media	108,06	103,27	115,60	113,18	108,88
Desviación típica	61,24	41,08	67,04	48,13	60,05
Mínimo	35	60	40	60	35
Máximo	360	210	330	210	360

2) P = 0,839

3) P = 0,686

Tabla 39.- Distribución de las complicaciones en relación al tiempo de duración de la intervención quirúrgica.

El mayor tiempo medio de intervención corresponde a los implantes que posteriormente se contracturaron. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos.

Enfermera instrumentista

De los 303 expansores, en 124 (40,92%) casos estaba presente la enfermería habitual del quirófano de Cirugía Plástica, mientras que en 179 (59,07%) estaba presente personal de enfermería no habitual en nuestro quirófano.

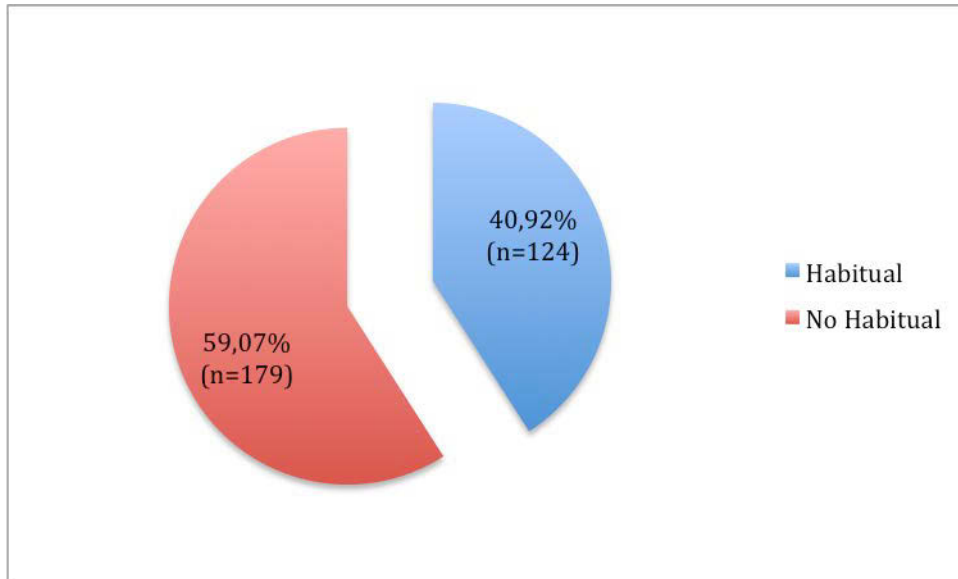


Gráfico 38.- Distribución de los implantes en función de la enfermera instrumentista en la intervención.

De los implantes realizados con la enfermería habitual, el 74,19% (n=92) no presentaron ninguna complicación de las estudiadas, mientras que de los realizados con personal de enfermería no habitual, el 73,74% (n=132) no presentaron complicaciones.

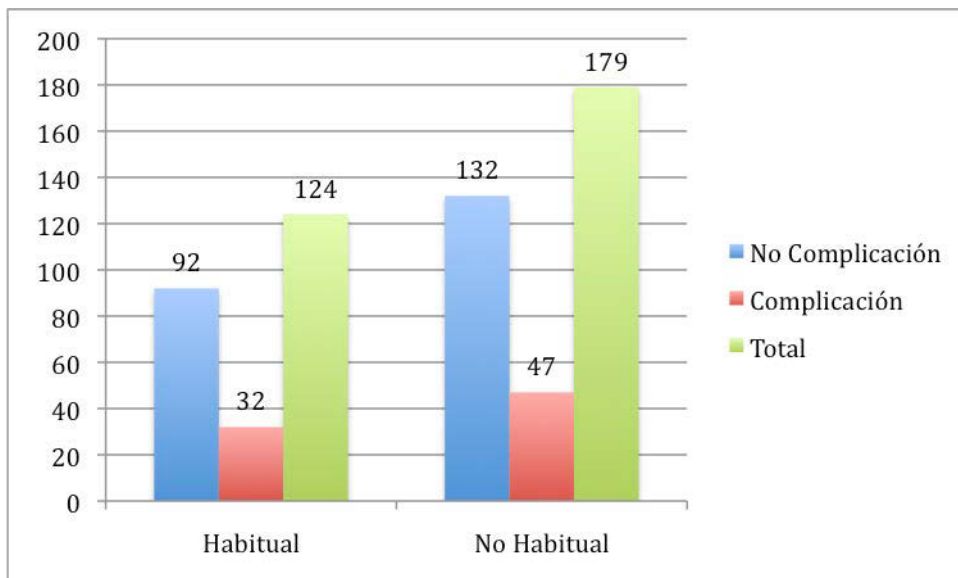


Gráfico 39.- Distribución de las complicaciones en relación con la enfermera instrumentista durante la intervención.

La distribución de las diferentes complicaciones en relación con el personal de enfermería participante en la intervención se muestra en la siguiente tabla:

		No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
Enfermera Instrumentista	Habitual	92	10	17	5	124
	No habitual	132	16	25	6	179
Total		224	26	42	11	303

2) P = 0,983

3) P = 0,925

Tabla 40.- Distribución de las complicaciones en función de la enfermera instrumentista.

No se presentaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los supuestos que relacionasen la familiarización con la técnica por parte del personal de enfermería participante en la intervención con la aparición de ninguna de las complicaciones a estudio.

Estancia hospitalaria

Se registró una estancia hospitalaria media de 5,20 (3,26) días, con un rango que varió entre los 0 y los 16 días.

Dentro de los expansores que no presentaron complicaciones, la estancia hospitalaria media fue de 5,10 (3,22) días y la de aquellos que presentaron alguna complicación fue de 5,49 (3,34) días. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre la estancia media de ambos grupos.

La duración media de la estancia hospitalaria en relación a los diferentes tipos de complicaciones se muestra en la siguiente tabla:

	No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
N	224	26	42	11	303
Media	5,10	5,58	5,07	6,91	5,20
Desviación típica	3,22	3,66	2,99	3,75	3,26
Mínimo	1	0	0	2	0
Máximo	16	16	12	12	16

2) P = 0,301

3) P = 0,268

Tabla 41.- Distribución de las complicaciones en relación al tiempo de estancia hospitalaria.

La estancia media fue similar en todos los grupos, siendo únicamente un poco superior en el caso de expansores que posteriormente sufrieron una rotura protésica. A pesar de esto, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas.

Tiempo de mantenimiento de los drenajes

El tiempo medio de mantenimiento de los drenajes fue de 11,78 (5,61) días, con un rango de 0 a 36 días. Este tiempo resultó de 11,80 (5,83) días en los expansores que no presentaron ninguna complicación y de 11,73 (4,96) días en aquellos que sufrieron alguna de las complicaciones.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en el valor medio del tiempo de mantenimiento de los drenajes entre ambos grupos.

El tiempo de mantenimiento de drenajes en relación con las distintas complicaciones se muestra en la siguiente tabla:

	No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
N	223	26	41	11	301
Media	11,80	11,23	12,46	10,18	11,78
Desviación típica	5,83	5,01	5,22	3,49	5,61
Mínimo	0	0	0	5	0
Máximo	36	22	25	15	36

2) P = 0,627

3) P = 0,332

Nota.- desconocido=2.

Tabla 42.- Distribución de las complicaciones en relación con el tiempo de mantenimiento de los drenajes.

No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes complicaciones estudiadas en referencia al tiempo de mantenimiento de los drenajes.

Tipo de expansor

Desconocemos el tipo concreto de Becker empleado en 16 casos. De los restantes, 22 (7,66%) fueron Style 150, 52 (18,12%) fueron Becker_25, en 69 casos (24,04%) fueron Becker_50 y en 144 casos (50,17%) fueron Becker_35.

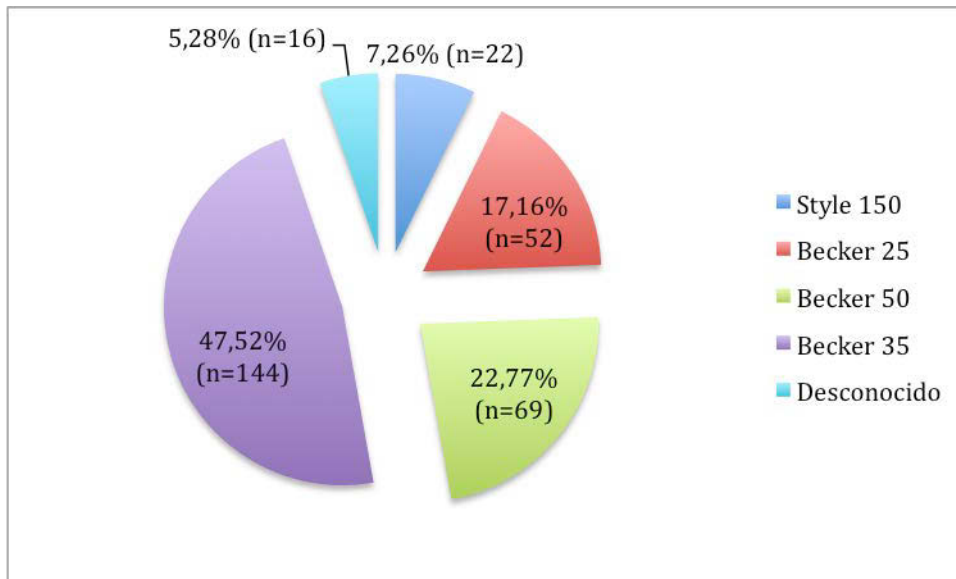


Gráfico 40.- Distribución del tipo de expansor empleado.

De los expansores Style 150, se encontró que 17 (77,27%) tuvieron una evolución favorable, de los expansores tipo Becker 25, hubo 37 (71,15%) con una buena evolución, entre los expansores tipo Becker 50, encontramos 54 (78,26%) que no presentaron complicaciones y en los casos en los que se empleó expansores tipo Becker 35, encontramos 106 expansores (73,61%) que presentaron una buena evolución.

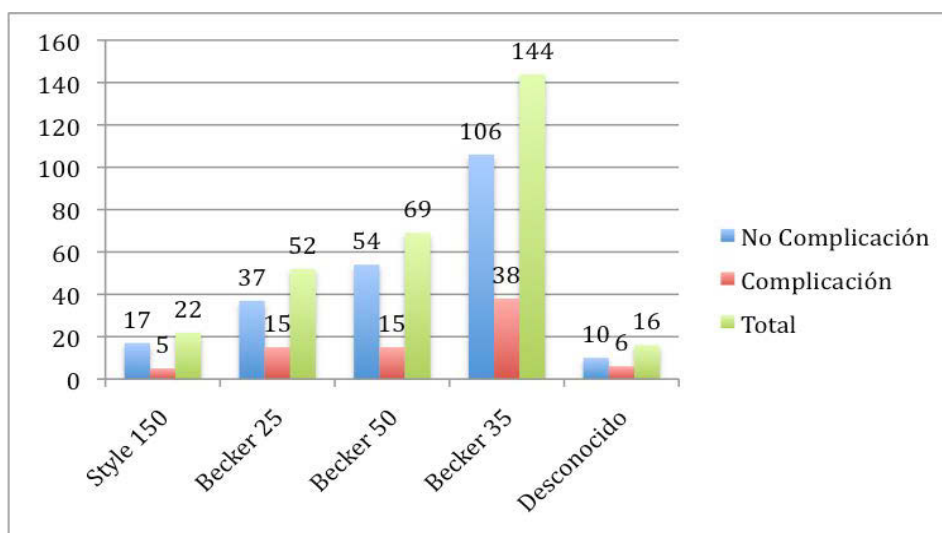


Gráfico 41.- Distribución de las complicaciones en relación con el tipo de expansor.

No se presentaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la aparición de las complicaciones a estudio en relación con el tipo de expansor empleado.

La distribución de las diferentes complicaciones en relación con el tipo de implante se recoge en la siguiente tabla:

		No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
Tipo de implante	Style 150	17	1	2	2	22
	Becker 25	37	4	9	2	52
	Becker 50	54	5	7	3	69
	Becker 35	106	14	22	2	144
Total		214	24	40	9	287

2) P = 0,630

3) P = 0,369

Tabla 43.- Distribución de las complicaciones en relación con el tipo de implante.

La menor tasa de contractura capsular se presentó en los Style 150 (9,10%), que fueron, por otra parte, los que sufrieron rotura en mayor porcentaje (9,10%). La mayor tasa de contractura capsular apareció en los Becker 35 (17,31%).

No se presentó ningún tipo de diferencia estadísticamente significativa para la aparición de ninguna de las complicaciones en relación con el tipo de expansor empleado.

Volumen del expansor

El volumen medio de los expansores utilizados fue de 375,58 (139,68) cc, con un rango que varió entre los 125 y los 700 cc.

Los expansores que sufrieron algún tipo de complicación poseían un volumen medio de 345,83 cc (135,92), que resultó significativamente menor que el volumen medio de 386,04 cc (139,77) de aquellos que no presentaron complicaciones (**p=0,019**).

La distribución de las diferentes complicaciones en relación con el volumen protésico se muestra en la siguiente tabla:

	No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
N	222	26	41	11	300
Media	386,04	359,42	344,76	317,73	375,58
Desviación típica	139,77	156,22	129,76	111,97	139,68
Mínimo	125	145	150	125	125
Máximo	700	685	640	500	700

2) P = 0,104

3) P = 0,699

Tabla 44.- Distribución de las complicaciones en relación con el volumen medio de los expansores empleados.

En estos dos supuestos no se presentaron diferencias estadísticamente significativas que relacionasen el volumen protésico con cada una de las complicaciones. Llama, sin embargo, la atención el hecho de que las prótesis que se rompieron tuvieron el volumen medio más pequeño (317,73), mientras que las que se contracturaron fueron las que presentaron el volumen medio más elevado (344,76).

Volumen infiltrado en quirófano

El volumen medio infiltrado en el momento del acto quirúrgico de implantación del expansor mamario fue de 100,13 (77,41) cc, con un rango entre 0 y 450 cc. En los expansores que no sufrieron complicaciones, el volumen medio infiltrado fue de 101,09 (71,35) cc y en aquellos que sufrieron alguna de las complicaciones a estudio fue de 97,37 (93,11) cc.

Aunque el volumen medio infiltrado en quirófano fue mayor en los expansores que no presentaron ninguna complicación, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas al realizar la comparación de medias.

El volumen infiltrado en quirófano en relación a las diferentes complicaciones se muestra en la siguiente tabla:

	No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
N	224	26	41	11	302
Media	101,09	90,19	105,98	82,27	100,13
Desviación típica	71,35	82,71	102,28	84,33	77,41
Mínimo	0	0	0	0	0
Máximo	450	400	375	250	450

2) P = 0,735

3) P = 0,678

Tabla 45.- Distribución de las complicaciones en función del volumen infiltrado en el momento del acto quirúrgico.

Aunque observando los valores medios pudiera parecer que los expansores que se contracturaron tuvieron una mayor infiltración quirúrgica de suero que los que se rompieron, no se encontraron diferencias estadísticamente significativa que pudiesen relacionar el volumen infiltrado con ninguna de las complicaciones a estudio.

Número de expansiones realizadas

En promedio, el número de infiltraciones de suero realizadas fue de 3,18 (1,87) expansiones, con un rango entre 1 y 8. En el caso de los expansores que no presentaron ninguna complicación, el número medio de expansiones fue de 3,07 (1,83) cc y en aquellos que sufrieron alguna de las complicaciones de 3,51 (1,99) infiltraciones.

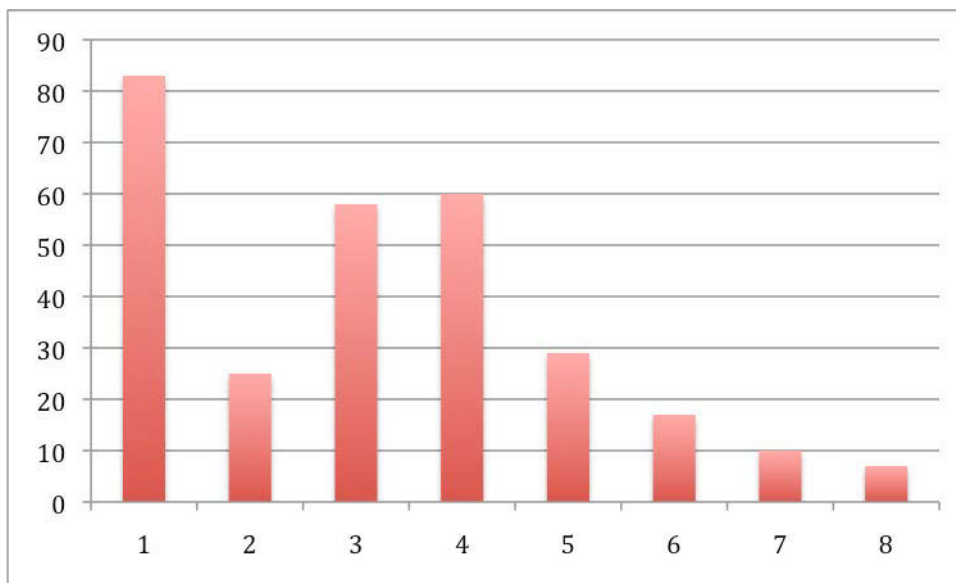


Gráfico 42.- Distribución del número de expansiones realizadas.

El número de expansiones realizadas en relación con las diferentes complicaciones se muestra en la siguiente tabla:

	No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
N	217	24	38	10	289
Media	3,07	3,83	3,45	3,00	3,18
Desviación típica	1,83	1,83	2,21	1,33	1,87
Mínimo	1	1	1	1	1
Máximo	8	8	8	5	8

2) P = 0,214

3) P = 0,520

Tabla 46.- Distribución de las complicaciones en función del número de expansiones realizadas.

Se puede observar que el número medio máximo de infiltraciones realizadas se presentó en los expansores que presentaron complicaciones menores, mientras que el valor medio mínimo se presentó en los que se rompieron. Sin embargo, no se presentaron diferencias estadísticamente

significativas que pudiesen establecer una relación entre el número de expansiones realizadas y la aparición de las complicaciones.

Intervalo expansivo

La media de duración del período expansivo fue de 70,50 (41,12) días. En 12 casos desconocemos la duración de este período, y en 83 expansores este tiempo resultó 0 por haberse realizado la expansión completa durante el acto quirúrgico de implante del expansor. Los datos expuestos en el texto y en la tabla 47 hacen, por tanto, referencia a los 208 expansores que tuvieron un período expansivo y en los que este es conocido.

En los expansores que no presentaron complicaciones, el período expansivo tuvo una duración promedio de 66,95 (37,60) días, y en los que presentaron alguna complicación tuvo una duración mayor, de 80,13 (48,51) días.

No encontramos diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos al realizar la comparación de medias.

La duración del período expansivo en cada complicación se muestra en la siguiente tabla:

	No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
N	152	21	27	8	208
Media	66,95	74,14	88,81	66,50	70,50
Desviación típica	37,60	46,37	51,22	44,65	41,12
Mínimo	8	12	21	21	8
Máximo	249	159	189	160	249

2) P = 0,080

3) P = 0,411

Tabla 47.- Distribución de las complicaciones en función de la duración del período expansivo.

En ningún caso se encontraron diferencias estadísticamente significativas que pudieran relacionar la duración del período expansivo con el desarrollo de complicaciones.

Porcentaje de inflado del expansor

Los expansores tuvieron una media de llenado, con respecto a su volumen final teórico, del 96,87% (24,10), con un rango que varió entre el 34,25% y el 191,30%.

Los expansores que no sufrieron ninguna complicación tuvieron un llenado medio del 95,15% (21,88) y los que presentaron alguna de las complicaciones a estudio del 101,80% (29,15). Se presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,037$) entre ambos valores medios, siendo, por tanto, el porcentaje de inflado significativamente mayor en los expansores que sufrieron alguna de las complicaciones a estudio.

La distribución en función del tipo de complicación se muestra en la siguiente tabla:

	No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
N	221	26	41	10	298
Media	95,15	100,59	100,56	110,00	96,87
Desviación típica	21,88	28,33	28,92	33,80	24,10
Mínimo	40,59	37,29	34,25	73,42	34,25
Máximo	162,50	153,45	191,30	160,00	191,30

2) $P = 0,128$

3) $P = 0,640$

Tabla 48.- Distribución de las complicaciones en relación al porcentaje de inflado del expansor.

Destaca en esta tabla que el menor porcentaje medio de llenado (95,15%) corresponde a los expansores que no sufrieron ninguna complicación, mientras que el mayor corresponde a los expansores que se rompieron (110%). No se encontraron, sin embargo, diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos la no complicación frente a cada complicación ni cuando comparamos la influencia del porcentaje de inflado del expansor en cada una de las complicaciones.

Tiempo entre el implante y la aparición de la complicación

En promedio, el tiempo transcurrido hasta que se presentó alguna de las complicación en los expansores fue de 31,53 (34,59) meses.

	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
N	26	42	11	79
Media	27,08	22,26	77,45	31,53
Desviación típica	25,77	20,30	57,03	34,59
Mínimo	2	3	10	2
Máximo	86	92	204	204
Mediana	10,5	15	58	18

Tabla 49.- Tiempo transcurrido entre el implante del expansor y la aparición de las distintas complicaciones.

Las complicaciones menores aparecieron, como media, a los 27,08 (25,77) meses, las contracturas a los 22,26 (20,30) meses y las roturas a los 77,45 (57,04) meses. Según los datos obtenidos, la contractura es la complicación que, en promedio, se presenta antes en el tiempo, mientras que la que aparece de forma más tardía es la rotura del implante.

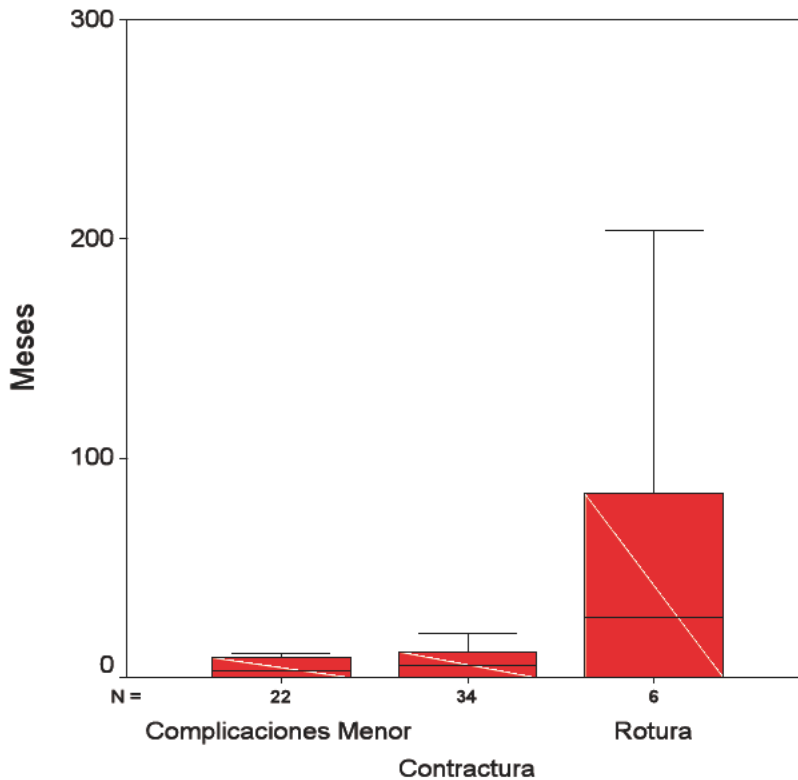


Gráfico 43.- Representación del tiempo transcurrido entre el implante y la aparición de las diferentes complicaciones.

Tiempo de seguimiento

El tiempo medio global de seguimiento de los expansores fue de 53,90 (42,31), con un rango que varió entre los 2 y los 204 meses. Entre los expansores que no presentaron ninguna complicación, la media de seguimiento resultó de 61,62 (42,21) meses, mientras que en los que se presentó alguna de las complicaciones, el tiempo medio de seguimiento fue de 32,04 (34,41) meses.

El período medio de seguimiento en cada complicación es el que muestra la siguiente tabla, en el que se muestra también el valor mediano de la distribución de cada una de las complicaciones:

	No Complicación	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
N	224	26	42	11	303
Media	61,62	26,15	23,78	77,45	53,90
Desviación típica	42,21	23,94	21,56	57,04	42,31
Mediana	49,5	10,5	15	58	40
Mínimo	9,00	2,00	3,00	10,00	2,00
Máximo	187,00	83,00	92,00	204,00	204,00

Tabla 50.- Distribución del tiempo de seguimiento de los implantes en función de la evolución.

Situación al final del estudio

Al final de nuestro periodo de estudio, 215 expansores (70,96%) no tuvieron necesidad de ningún otro procedimiento, 55 (18,2%) fueron recambiados, 3 (1%) fueron únicamente retirados, 12 (4%) estaban pendientes de recambio protésico, 15 (5%) pertenecían a pacientes fallecidas y 3 (1%) estaban en otra situación (3 expansores con contractura capsular, pero en los que las pacientes rechazaron la realización de una nueva intervención quirúrgica).

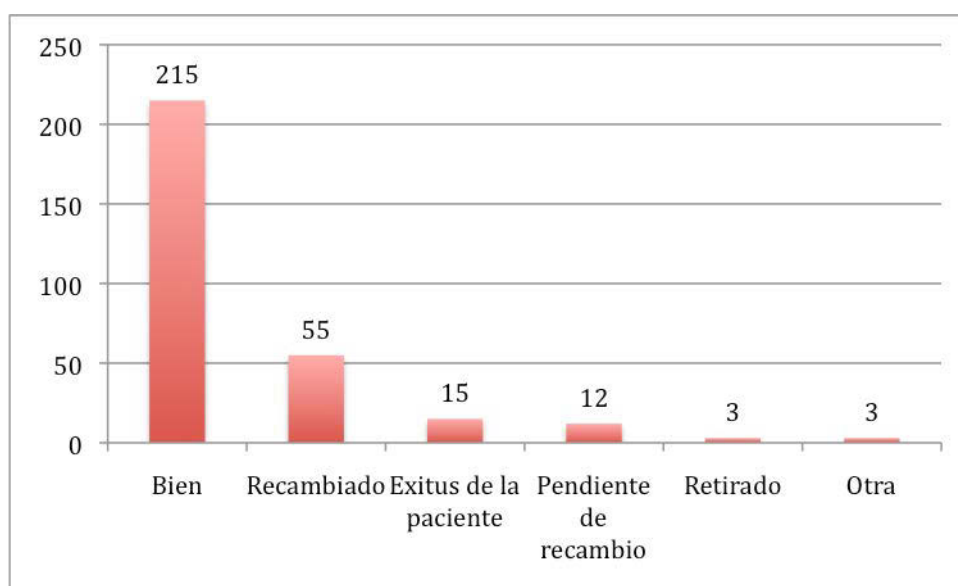


Gráfico 44.- Situación de los expansores al final del estudio.

Ajuste de variables asociadas

Para la detección de posibles variables confusoras y posibles intervinientes, se utilizó un modelo de regresión logística binaria, con la variable “complicación” como independiente.

Solamente las variables radioterapia, odds ratio 2,128 (IC 1,176 – 3,849) y anecdóticamente (por contribuir a la mejor bondad del ajuste) el porcentaje de inflado del expansor, odds ratio 1,013 (IC 1,002 – 1,024) entraron a formar parte del modelo, lo que nos permite inferir que el tratamiento radioterápico del implante hace aumentar de forma significativa la aparición de complicaciones.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA DE LOS EXPANSORES

Se analizó la supervivencia general de los implantes mediante el estimador de Kaplan-Meier, con comparaciones univariadas realizadas mediante el test *log-rank*.

En nuestro estudio, el 49,37% de las complicaciones se presentaron antes de los primeros 18 meses de seguimiento. Entre los 18 meses y los 5 años se presentaron el 36,71% y después de los 5 años el 13,92%.

La tabla 51 muestra la supervivencia acumulada para estos distintos intervalos, con un último evento a los 204 meses. En nuestro estudio queda claramente patente que la mayor parte de las complicaciones se producen en los primeros 5 años.

	Supervivencia acumulada	Nº del evento	Permanecen
18 meses	0,8699	39	241
5 años	0,7242	68	105
10 años	0,6500	76	60
Penúltimo evento (128 meses)	0,6011	78	22
Último evento (204 meses)	0,0000	79	0

Tabla 51.- Supervivencia acumulada en función del tiempo.

El tiempo medio de supervivencia (es decir, el área bajo la curva para los casos no censurados, que no es la media aritmética) de la distribución del seguimiento se muestra en el gráfico 45. Se consideran casos censurados aquellos que se perdieron durante el seguimiento o que no experimentaron el evento de interés (la complicación en nuestro caso).

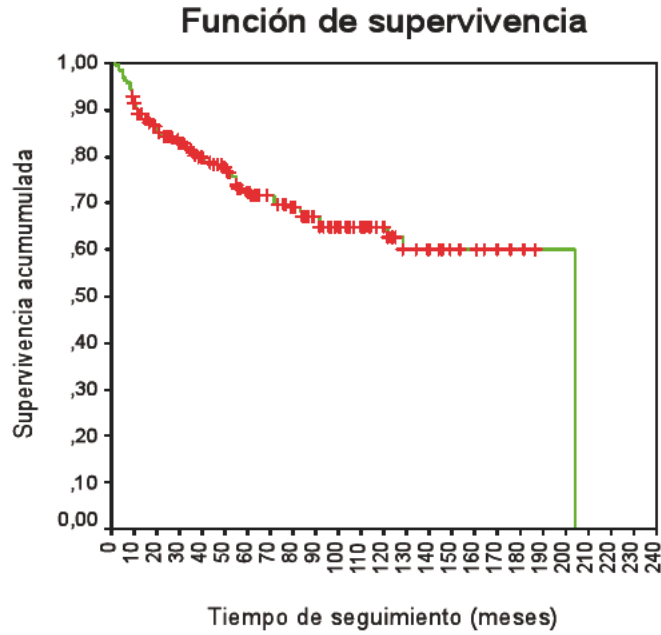


Gráfico 45.- Función de supervivencia de los implantes. Se representan con un signo + de color rojo los casos censurados.

Se contrastó también la supervivencia de los implantes y su posible asociación al haber recibido estos o no tratamiento con radioterapia. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (Log Rank Statistic = 9,26; $p = 0,023$). El gráfico 46 representa las funciones de supervivencia para ambos grupos, y en él se muestra que el área de los implantes no radiados es significativamente mayor que la de los que recibieron tratamiento radioterápico.

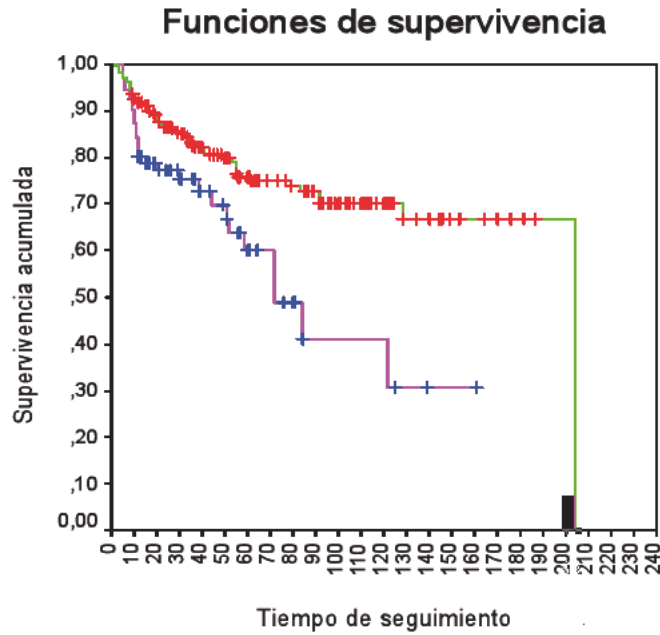


Gráfico 46.- Función de supervivencia de los implantes en función del tratamiento radioterápico (verde = no RT; cian = si RT). Se representan con un signo + de color rojo los casos censurados.

Realizando un análisis de regresión de Cox (proportional hazard model) se encontró que el tratamiento con radioterapia incrementa la rapidez con la cual se interrumpe el seguimiento con un hazard ratio de 2,055 (IC 1,28-3,30), $p < 0,01$. Es importante tener en cuenta que no solo se trata en este punto de saber el efecto sobre la supervivencia después de un tiempo determinado de seguimiento, sino de valorar cual es el efecto sobre la función de supervivencia a lo largo de todo el período de observación de los implantes, sea cual sea el punto temporal que se elija para la comparación.

Se analizó la interacción de las distintas variables, en relación al tiempo de seguimiento, buscando el mejor modelo ajustado de la regresión de Cox. La tabla 52 muestra los hazard ratio obtenidos, su intervalo de confianza y su significación estadística.

Covariate	n	%	Hazard ratio	95% confidence interval	P value
Edad	303	100	1.020	0.999 - 1.047	0.117
Alcohol					
No bebedor (referent)	288	95,0	-	-	-
Bebedor ocasional	3	1,0	1.475	0.205 - 10.639	0.700
Bebedor moderado	12	4,0	0.899	0.283 - 2.854	0.857
Tabaco					
No fumador (referent)	226	74,6	-	-	-
Fumador	77	25,4	0.837	0.494 - 1.418	0.508
Enfermedades concomitantes					
No (referent)	261	86,1	-	-	-
Si	42	13,9	1.410	0.790 - 2.515	0.245
Causa del implante					
Malformación congénita (referent)	29	9,6	-	-	-
Mastectomía	226	74,6	4,384	1,072 - 17,923	0,040
Complicación de implante previo	48	15,8	4,410	0,995 - 19,552	0,051
Localización del implante					
Derecho (referent)	148	48,8	-	-	-
Izquierdo	155	51,2	1,050	0,673 - 1,637	0,831
Tipo de mastectomía					
No cirugía previa (referent)	30	9,9	-	-	-
Mastectomía subcutánea	30	9,9	4,740	1,024 - 21,942	0,047
Otro tipo de mastectomía	243	80,2	4,506	1,104 - 18,396	0,036
Histología tumoral					
No histología (referent)	29	9,6	-	-	-
Histología benigna	8	2,6	2,528	0,355 - 17,986	0,354
Carcinoma ductal	214	70,6	4,548	1,111 - 18,606	0,035
Carcinoma lobulillar	15	5,0	3,576	0,597 - 21,412	0,163
Otro tipo de carcinoma	5	1,7	3,708	0,336 - 40,921	0,163
Desconocida	32	10,6	4,528	0,978 - 20,970	0,053
Estadio clínico					
Persona sana (referent)	86	28,4	-	-	-
Precoz	143	47,2	1,526	0,852 - 2,731	0,155
Avanzado	74	24,4	1,972	1,040 - 3,740	0,037
Receptores de estrógenos					
No determinados (referent)	50	16,5	-	-	-
Positivo	148	48,8	0,875	0,491 - 1,561	0,651
Negativo	46	15,2	0,992	0,488 - 2,013	0,981
Personas sanas	59	19,5	0,586	0,274 - 1,253	0,168
Receptores de progesterona					
No determinados (referent)	52	17,2	-	-	-
Positivo	123	40,6	1,010	0,559 - 1,824	0,973
Negativo	69	22,8	0,900	0,464 - 1,747	0,756
Personas sanas	59	19,5	0,617	0,289 - 1,319	0,213
Receptores HER2					
No determinados (referent)	84	27,7	-	-	-
Positivo	46	15,2	1,113	0,570 - 2,170	0,754
Negativo	114	37,6	1,083	0,631 - 1,859	0,772
Personas sanas	59	19,5	0,667	0,329 - 1,352	0,261
MIB					
No determinados (referent)	116	38,3	-	-	-
Bajo	47	15,5	1,155	0,589 - 2,266	0,675
Medio	40	13,2	0,693	0,303 - 1,583	0,384
Alto	41	13,5	2,717	1,518 - 4,863	0,001
Personas sanas	59	19,5	0,748	0,373 - 1,498	0,412
Tratamiento hormonal					
No (referent)	148	48,8	-	-	-
Si	155	51,2	1.179	0.755 - 1.841	0.469
Quimioterapia					
No (referent)	167	55,1	-	-	-
Si	136	44,9	1,102	0,706 - 1,720	0,670
Tipo de quimioterapia					
AC (referent)	68	32,7	-	-	-
CEF	44	21,2	1,610	0,850 - 3,046	0,144
CMF	33	15,9	0,508	0,212 - 1,219	0,129
TAC	25	12,0	0,687	0,234 - 2,017	0,494
CAF	3	1,4	1,128	0,150 - 8,479	0,907
Otros esquemas	12	5,8	0,730	0,170 - 3,135	0,672
Desconocido	23	11,1	1,416	0,660 - 3,041	0,372
Ciclos de quimioterapia recibidos	136	44,9	1,049	0,866 - 1,272	0,623
Meses quimioterapia	136	44,9	0,898	0,700 - 1,153	0,401

Covariate	n	%	Hazard ratio	95% confidence interval	P value
Radioterapia					
No (referent)	232	76,6	-	-	-
Sí	71	23,4	2,055	1,277 - 3,305	0,003
Intervalo mastectomía-implante	244		1,001	0,995 - 1,007	0,686
Intervalo quimioterapia-implante	136	44,9	0,994	0,981 - 1,007	0,381
Intervalo fin de radioterapia-implante	71		1,001	0,993 - 1,009	0,860
Cirujano					
1ª Época (referent)	136	44,9	-	-	-
2ª Época	167	55,1	2,821	1,688 - 4,71	< 0,001
Tiempo de intervención	303	100	4,716	0,998 - 1,005	0,409
Enfermera instrumentista					
Habitual (referent)	124	40,9	-	-	-
No habitual	179	59,1	0,999	0,634 - 1,575	0,996
Estancia hospitalaria (días)	303	100	0,993	0,928 - 1,063	0,841
Tiempo de mantenimiento drenaje	303	100	0,995	0,956 - 1,035	0,801
Tipo de prótesis					
Style 150 (referent)	22	7,3	-	-	-
Becker 25	52	17,2	2,521	0,885 - 7,176	0,083
Becker 50	69	22,8	1,315	0,471 - 3,673	0,601
Becker 35	144	47,7	3,350	1,247 - 9,001	0,017
Otro tipo	16	5,3	2,185	0,622 - 7,673	0,222
Volumen de prótesis (cc)	303	100	0,998	0,997 - 1,000	0,060
Volumen infiltrado en quirófano	303	100	1,001	0,998 - 1,004	0,656
Número de expansiones	287	94,7	1,146	1,007 - 1,303	0,059
Volumen total infiltrado	287	94,7	1,000	0,998 - 1,002	0,924
Intervalo de expansión (sem.)	287	94,7	1,005	1,002 - 1,009	0,005
Porcentaje de inflado del expansor	303	100	1,011	1,002 - 1,020	0,019

Tabla 52. - Hazard ratio, intervalos de confianza y valores de p obtenidos.

Tras realizar el análisis univariado, las siguientes variables se presentaron como asociadas al aumento del riesgo de complicaciones en relación con la supervivencia de los mismos:

- Causa del implante diferente de la malformación congénita.
- Haber sufrido algún tipo de cirugía previa en la mama.
- Haber padecido alguno de los tipos de carcinomas mamarios.
- Estar en un estadio clínico avanzado (en relación a las pacientes sanas).
- Haber tenido un tumor con un MIB alto (en relación a las personas sanas).
- Haber recibido tratamiento con radioterapia.
- Haber sido implantado por un cirujano menos experimentado.
- Que el tipo de implante empleado haya sido un expansor tipo Becker-35.
- Haber realizado una sobreexpansión del implante.

Ninguna de las variables a estudio se mostró como protectora frente a las complicaciones en los implantes expansores en relación a la supervivencia de

los mismos (su intervalo no estaba comprendido entre 0 y -1 siendo su p significativa).

El modelo ajustado dio como resultado que las variables asociadas a la complicación que afectaron a la supervivencia de los expansores a lo largo del período de observación fueron la radioterapia (hazard ratio 3,17; IC 1,75-5,74), la experiencia del cirujano (hazard ratio 3,44; IC 1,822-6,48) y el porcentaje de inflado del expansor (hazard ratio 1,01; IC 1,00-1,025).

DISCUSIÓN

DISCUSION

RECONSTRUCCIÓN INMEDIATA VS DIFERIDA Y RECONSTRUCCIÓN CON IMPLANTE VS RECONSTRUCCIÓN AUTÓLOGA

Para muchos autores^{9,86,223,269,356}, en la reconstrucción inmediata el índice de complicaciones, en lo que se refiere a la reconstrucción con implantes, es significativamente mayor que en reconstrucciones diferidas. Otros autores³⁴⁶ aconsejan que, cuando se plantea realizar una reconstrucción con implantes en pacientes que van a ser radiadas, esta debe ser inmediata y debe completarse la expansión antes de la radioterapia. A la vista de los resultados obtenidos en nuestro estudio, creemos que esta recomendación debería de ser cautelosa. Según nuestros datos, el alto índice de complicaciones en pacientes radiadas (en reconstrucciones con implantes, asociados o no a colgajos autólogos) desaconseja el uso de implantes mamarios.

En cuanto al momento ideal para realizar la reconstrucción mamaria, en casos de reconstrucción con implantes, existe gran variabilidad en la literatura. En cualquier caso, en lo que si parece que existe consenso es en que la reconstrucción inmediata minimiza los efectos psicológicos adversos que implica la amputación de una mama sobre la paciente. Pero por otro lado, el índice de complicaciones es muy variable para los diversos autores. Nuestros índices de complicaciones, teniendo en cuenta que todas las reconstrucciones de nuestra serie fueron diferidas, son similares a los reportados en la literatura.

En resumen, podemos concluir que el momento óptimo para reconstruir la mama debe de ser consensuado con la paciente, explicándole las ventajas y las desventajas de cada momento. Pensamos que hay que individualizar cada caso, dependiendo de las características propias de cada paciente para poder establecer no solo el momento ideal de reconstrucción, sino también el método más adecuado.

Desde los trabajos iniciales de Fisher y Veronesi^{138,139,374}, la estrategia en cuanto al tratamiento del cáncer de mama ha cambiado mucho en los últimos años. En la mayoría de los centros de primer nivel existen, actualmente, Unidades Funcionales de Mama constiutídas por un equipo multidisciplinar que

se encarga del tratamiento integral del cáncer de mama. Estas Unidades, además de atender al tratamiento médico-quirúrgico, hacen especial hincapié en los aspectos psicológicos que esta patología causa a las pacientes y en el aspecto reconstructivo.

Aunque con diferencias en los diversos medios, podemos decir que, en la actualidad, aproximadamente el 40%³⁵⁶ de las mujeres que se operan de un cáncer de mama solicitan una reconstrucción de mama.

Como decíamos antes, la tendencia actual va encaminada hacia la cirugía conservadora, lo que condujo a la creación de la llamada **oncoplástica mamaria**. Esto ha hecho disminuir de forma notable el número de mujeres a las que se les practica una mastectomía radical. Por este motivo, los métodos tradicionales de reconstrucción mamaria, bien con implantes o con tejido autólogo, han disminuido en número, dando paso a un creciente aumento de las técnicas oncoplásticas para el tratamiento del cáncer de mama. En la literatura existen multitud de publicaciones que recogen el grado de satisfacción y valoran el resultado estético final de las pacientes que fueron sometidas a una reconstrucción mamaria, ya sea con tejido autólogo o con implantes mamarios^{8,41,91,100,151,179,224,349}. Sería interesante tener estos mismos datos a largo plazo de las pacientes a las que se les realizó cirugía conservadora y reconstrucción con técnicas de oncoplástica mamaria.



Figura 71.- Aspecto postoperatorio tras cirugía conservadora y radioterapia en mama izquierda.

Los métodos de reconstrucción mamaria en el Servicio de Cirugía Plástica del C.H.U.S. han ido evolucionando a lo largo de los años. Actualmente abogamos por la reconstrucción inmediata con tejido autólogo, siempre que no exista contraindicación clínica para ello y que las pacientes lo demanden. Pensamos, además, que la reconstrucción inmediata debería de ser la norma, debido a las ventajas que aporta a la paciente desde un punto de vista psicológico. De todas maneras, la reconstrucción diferida con implantes, en nuestro Servicio, continua siendo una técnica de uso frecuente, empleando un protocolo de actuación similar al descrito por otros autores³⁶⁹. La piedra angular de este protocolo es si la paciente ha recibido o no radioterapia. En casos de pacientes radiadas, la reconstrucción se realizaba con tejido autólogo o con tejido autólogo más implante. En casos de pacientes no radiadas, esta se llevaba a cabo con implantes (expansor/prótesis en dos tiempos o expansor-prótesis tipo Becker en un tiempo), o bien con tejido autólogo asociado o no a implante.

A raíz de los resultados obtenidos con el presente estudio, nuestro protocolo de actuación está cambiando. No encontramos diferencias significativas en cuanto a la aparición de complicaciones entre la reconstrucción con implante solo o asociado a tejido autólogo en las pacientes radiadas. Por este motivo y por el avance actual en los métodos de reconstrucción con tejido autólogo creemos que, ante una paciente radiada (o que vaya a necesitar radioterapia posterior), la reconstrucción debe realizarse exclusivamente con tejido autólogo. En estos casos, en nuestro Servicio se hace reconstrucción con DIEP o con colgajo de dorsal ancho y posterior relleno con grasa autóloga según la técnica descrita por Coleman.

Después de revisar la literatura, esta es la mayor serie de reconstrucciones mamarias diferidas realizadas con prótesis expansoras tipo Becker, con el mayor período de seguimiento y estudiando el mayor número de posibles variables que pudieran influir en la aparición de complicaciones. Sería interesante, en estudios futuros, valorar también el grado de satisfacción que presentan estas pacientes.

Todas las reconstrucciones fueron realizadas de forma diferida, lo que implica que las pacientes estudiadas ya habían finalizado el tratamiento complementario de quimioterapia y radioterapia. En muchos casos, sin

embargo, continuaban todavía con tratamiento hormonal. Este hecho podría hacernos pensar, en principio, que estos tratamientos complementarios no tendrían motivos por los que influir en la evolución de los implantes mamarios. Sin embargo, los efectos a largo plazo que estas terapias provocan en el organismo podrían afectar a la evolución de las prótesis en pacientes que se sometieron a una reconstrucción con estos dispositivos.

Por otro lado, se desconoce la causa exacta del cáncer de mama. El hecho de que un tipo determinado de tumor, con sus características biológicas, aparezca en unas pacientes y no en otras podría significar que estas mismas características individuales (probablemente determinadas genéticamente) pudieran, de alguna manera, afectar de forma similar a la evolución de un material extraño introducido dentro del cuerpo.

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Edad

En nuestra muestra, la edad media de las pacientes en las que se practicó una reconstrucción con implantes fue de 43,09 (10,36) años. La media de edad es similar a la revisada en la literatura para el grupo de pacientes que se someten a cirugía reconstructiva siendo, por razones obvias, sensiblemente superior a la presentada por las pacientes que se someten a un implante por razones cosméticas.

Existen en la literatura trabajos que relacionan la edad con un aumento en el número de complicaciones. Berry⁴⁹ encontró que la edad avanzada y el índice de masa corporal (IMC) elevado aumentaban la presencia de complicaciones mayores, definidas éstas como aquellas que implican la realización de una reoperación. Tanna³⁶⁰ encontró un aumento significativo en la presencia global de complicaciones (aunque no especifican de que tipo) en el grupo de pacientes con edades comprendidas entre los 55 y los 64 años.

McCarthy²⁵⁶ observó que la edad superior a 65 años suponía una variable independiente de riesgo para la aparición de complicaciones ($p=0.003$). Hay, sin embargo, que destacar que realizó su estudio con dos grupos de pacientes muy heterogéneos: 839 pacientes menores de 65 años, frente a 45 pacientes con más de 65 años.

Existen también otros autores que establecen la edad como un factor que influye en la aparición de complicaciones^{388,291}. Sin embargo, y en contraste con estos hallazgos, August²⁹ encontró que el índice de complicaciones era mayor (50%) en el grupo de mujeres jóvenes que en el de aquellas de mayor edad (35%).

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas que relacionasen la edad con la aparición de complicaciones. De todas formas, es interesante hacer notar que la edad de las pacientes que sufrieron una rotura del implante resultó inferior (39,55) que la de las pacientes que sufrieron una contractura capsular (45,93). Este hecho podría ser fruto del azar, ya que tan solo 11 implantes en nuestra serie sufrieron una rotura.

Alcohol

No encontramos diferencias entre el grupo de pacientes bebedoras y no bebedoras con respecto a la aparición de complicaciones. Los datos obtenidos de las historias clínicas, con respecto al consumo de alcohol, nos llaman la atención porque contrastan de forma importante con los datos recogidos por la Encuesta Domiciliaria sobre alcohol y drogas en España 2009/2010. En nuestra serie, solo el 4,95% de la población reconocía ser bebedor ocasional o moderado, frente a los datos de esta encuesta, en la cual un 33% de las mujeres encuestadas reconocía haber bebido de forma intensa al menos una vez en los últimos 12 meses. Debemos de considerar que es probable que las pacientes no reconozcan en el momento de la realización de la historia clínica el consumo exacto de alcohol. Además, este hecho hace que exista mucha heterogeneidad en nuestro grupo entre mujeres bebedoras y no bebedoras.

Dancey¹¹⁶, en un trabajo de 1400 implantes mamarios realizados por razones estéticas, tampoco encontró diferencias en cuanto a la aparición de complicaciones en relación con el consumo de alcohol.

Tabaco

Están ampliamente documentados en la literatura los efectos del tabaco sobre la vascularización arterial periférica. Los efectos que el tabaco produce sobre la microcirculación tienen, lógicamente, un impacto directo sobre cualquier proceso quirúrgico. Bajo esta premisa, parecería claro que todas las actuaciones quirúrgicas en pacientes fumadores deberían de tener un índice de complicaciones mayor que las llevadas a cabo en pacientes no fumadores. Esto sería debido no solo a los efectos sobre la microcirculación, sino también al aumento de la respuesta inflamatoria que produce la nicotina. Por todo ello, existe casi unanimidad en la literatura en el hecho de que el índice global de complicaciones es mayor en pacientes fumadoras cuando se realiza una reconstrucción autóloga que implique movilización de los tejidos, cobrando especial importancia en los casos de reconstrucciones microquirúrgicas. En la

reconstrucción mamaria con implantes existe, sin embargo, gran variabilidad en cuanto a los resultados obtenidos en las diversas series.

Huang¹⁹⁸ y col. realizaron un metaanálisis sobre 42 estudios retrospectivos, incluyendo 5925 reconstrucciones practicadas con expansión tisular. Encontraron diferencias significativas entre el grupo de fumadores y no fumadores en cuanto a la aparición de complicaciones. Debe ser tenido en cuenta que sus estudios estaban basados en expansión tisular realizada en cualquier área corporal, siendo muchas de ellas en extremidades inferiores (con las implicaciones especiales que esto conlleva).

Padubidri²⁹¹ encontró un aumento significativo en el número de complicaciones, en reconstrucciones realizadas con tejido autólogo y en las realizadas con implantes, tanto en pacientes fumadoras como en exfumadoras en relación al grupo de pacientes no fumadoras.

En la misma línea, otros autores^{102,165,167,388} también encontraron estas diferencias. Camilleri⁷⁶ realizó un estudio en el que encontró diferencias en el grupo de fumadoras, aunque estas únicamente fueron para la dehiscencia de la herida quirúrgica y para la infección, y no para el resto de las complicaciones.

McCarthy y Mehara²⁵⁶ no solo encontraron un aumento significativo en la aparición de complicaciones en pacientes fumadoras sino que, además, las encontraron también con el “fallo de reconstrucción”, definido como la retirada prematura del implante.

En contraste con estos hallazgos, en nuestra serie no encontramos diferencias significativas en cuanto a la presencia o ausencia de complicaciones entre los dos grupos. Similares resultados fueron publicados por Alderman⁹ que, en un estudio retrospectivo y multicéntrico, no encontró diferencias en el índice global de complicaciones relacionadas con el tabaco.

Esta variabilidad de resultados, quizás podría justificarse teniendo en cuenta consideraciones similares a las que aplicamos en cuanto al consumo de alcohol, que puedan introducir algún tipo de sesgo en la información recogida de las historias clínicas.

Enfermedades concomitantes

En nuestra serie, al igual que en otras existentes en la literatura^{49,388}, no encontramos diferencias significativas que relacionasen la aparición de las complicaciones estudiadas con la presencia de las enfermedades concomitantes recogidas de las historias clínicas (HTA, DM, patología tiroidea). Es imprescindible mencionar en este punto, que en nuestro estudio no hemos incluido la infección. Estudios posteriores, que sí la incluyan, podrían hacer cambiar estos resultados, dado los efectos que estas patologías producen sobre el estado inmunológico de las pacientes.

Teniendo en cuenta esta salvedad, nuestros resultados contrastan con algunos encontrados en la literatura, en los cuales estas comorbilidades sí que aumentan significativamente la presencia de complicaciones en mujeres sometidas a reconstrucción con implantes mamarios^{360,256}.

Causa del implante

Están ampliamente descritas en la literatura las diferencias en el índice de complicaciones entre las pacientes que se someten a un implante por razones cosméticas y aquellas a las que se realiza una reconstrucción mamaria por cáncer de mama^{20,244}. Parece lógico pensar que el grupo de pacientes postmastectomía tengan un índice de complicaciones superior, debido a factores relacionados con el cáncer de mama (tejidos en peores condiciones, tratamientos de quimioterapia, radioterapia, etc.).

Siggelkow³³⁵, aunque con una muestra reducida de implantes (64 implantes en 53 pacientes), compara ambos grupos de pacientes. Encuentra que el número de complicaciones es superior en el grupo reconstructivo, pero sólo dentro del primer año de seguimiento. A partir del primer año, y sobre todo después del quinto, el número de complicaciones es muy superior en el grupo de pacientes con implantes por aumento cosmético. Este autor justifica estos resultados debido a la alta incidencia de contractura capsular y la pérdida de integridad del implante en el grupo cosmético a partir de los 5 años. Nosotros

creemos que estas mismas razones deberían ser aplicadas de igual manera al grupo de cirugía reconstructiva.

En nuestro estudio existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,046$) en cuanto a la presencia global de complicaciones dependiendo de si la causa del implante fue por malformación congénita o por reconstrucción postmastectomía (6,90% en el grupo de malformación frente al 28,32% en el grupo de mastectomía y del 27,08% en el grupo de complicación de implante previo).

Lateralidad del implante

Nos planteamos estudiar esta variable por la posible relación de la aparición de complicaciones con la actividad física del músculo pectoral (teniendo en cuenta que únicamente entre el 10 y el 11,5% de la población española es zurda).

El análisis entre la colocación del expansor en la mama derecha o izquierda no mostró diferencias en la aparición de complicaciones. Únicamente encontramos una referencia bibliográfica a este respecto²⁵⁶. En ella se incluyó también la lateralidad del implante entre las variables estudiadas en relación con la aparición de complicaciones, sin encontrarse tampoco diferencias significativas entre los dos grupos.

Tipo de cirugía previa a la reconstrucción

Se presentaron diferencias significativas ($p=0,038$) en cuanto a la presencia de alguna de las complicaciones entre las pacientes que no habían sufrido mastectomía previa y las pacientes sometidas a una mastectomía, bien radical o subcutánea. Este dato concuerda con los resultados obtenidos en relación a la causa del implante. Es digno de mención que la presencia de complicaciones resultó similar en el grupo de mastectomías subcutáneas profilácticas y en el grupo de otras mastectomías, generalmente radical

modificada (30% y 27,98% respectivamente). No se presentaron diferencias significativas entre los dos tipos de mastectomía en relación con la aparición de complicaciones menores, contractura ni rotura del implante.

En nuestra serie el índice de complicaciones en las mastectomías subcutáneas es ostensiblemente mayor que el reportado en otras series^{151,345}. El objetivo primordial de la mastectomía subcutánea profiláctica debe ser la eliminación de la mayor cantidad de tejido mamario, susceptible de transformación neoplásica. El índice de complicaciones en las mastectomías subcutáneas y reconstrucción con implantes mamarios depende fundamentalmente de dos factores. Por un lado, del grosor de los colgajos cutáneos. Es obvio que a mayor grosor de los colgajos existe menor sufrimiento, pero a costa de dejar más tejido mamario, con el riesgo aumentado que ello supone para degeneración maligna. Por otro lado, y teniendo en cuenta el grosor de los colgajos cutáneos, un implante colocado por debajo del músculo pectoral contribuye a que exista un compromiso de la circulación de estos colgajos. Por este motivo podríamos pensar que, en principio, la reconstrucción con un expansor puro y posterior recambio con prótesis definitiva³⁴⁵ tendría menor índice de complicaciones que una reconstrucción con un implante tipo Becker que, de entrada, tiene un volumen mayor debido al porcentaje de silicona que lleva en su interior.

Por todo ello, para valorar las diferencias en cuanto a la presencia de complicaciones, entre nuestros resultados y los de otras series, habría que tener en cuenta la agresividad en cuanto a la cantidad de resección del tejido mamario y el volumen de implante colocado para la reconstrucción.

Llama la atención que la mastectomía subcutánea profiláctica, pese a ser realizada en mamas en principio sanas, tenga los mismos índices de complicaciones que las mastectomías radicales, hechas en pacientes portadoras de cáncer. Ello quizás se explique por los motivos mencionados anteriormente.

Histología tumoral

No existieron diferencias significativas ni en el índice global de complicaciones, ni entre las diferentes complicaciones en relación al tipo histológico del tumor que presentaba la paciente. Debemos destacar que los porcentajes de complicaciones menores y de contractura capsular fueron similares en los dos tipos histológicos más frecuentes de cáncer de mama (ductal infiltrante y lobulillar). Estos datos se mantuvieron aún a pesar de que el carcinoma lobulillar, como sabemos, sea un tipo histológico de peor pronóstico, con lo que esto implica en cuanto a una mayor agresividad en los tratamientos quimio y radioterápicos. Es por otro lado evidente, que en nuestra serie estos dos grupos son muy heterogéneos en número (214 carcinomas ductales frente a 15 carcinomas lobulillares) por lo que sería interesante, en investigaciones futuras, hacer una comparativa en poblaciones similares en cuanto al número de individuos, teniendo siempre presente la menor incidencia de carcinomas lobulillares de mama en la población general (10% frente al 80% de carcinomas ductales).

No encontramos en la literatura trabajos que relacionen la histología tumoral y la presencia de complicaciones en pacientes reconstruidas con un implante mamario. Por tanto, a la vista de nuestros resultados, y con la salvedad de las diferencias muestrales, podríamos pensar que el tipo histológico de cáncer de mama no tiene relación con la aparición de las complicaciones a estudio.

Estadío clínico

Cicchetti⁸⁶ observó un aumento en el número de complicaciones, (particularmente de la contractura capsular severa) en pacientes con enfermedad avanzada. Este aumento seguramente fuera debido, sin embargo, a la administración de terapias agresivas de quimio y radioterapia más que al estadio clínico en sí. Además, su estudio fue realizado en pacientes sometidas a reconstrucción con implantes, pero practicada de forma inmediata.

Gross¹⁶⁷ encontró asociación entre los tumores T3 ó T4 y los ganglios axilares positivos con un fallo en la reconstrucción, manteniéndose estos como factores relacionados incluso en un modelo de regresión logística.

En nuestro estudio no se presentaron diferencias significativas en cuanto a la aparición de ninguna de las complicaciones a estudio en función del estadio clínico que la paciente presentaba en el momento de ser diagnosticada de cáncer de mama. Los porcentajes de complicaciones menores fueron respectivamente del 5,08%, 11,19% y 8,11% en pacientes sanas, en estadios precoces y en estadios avanzados. El porcentaje de contracturas fue del 10,17%, 13,29% y 17,57% y el de roturas varió entre un 3,39%, 2,80% y 5,40% respectivamente.

Características biológicas del tumor

No existen en la literatura publicaciones que estudien una posible relación entre las características biológicas del tumor y las complicaciones de los implantes mamarios en reconstrucción mamaria postmastectomía.

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas, con respecto a las complicaciones a estudio, en relación con la positividad/negatividad de los receptores de estrógenos, progesterona ni HER2.

Con respecto al MIB, se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,008$) con respecto a la aparición de alguna de las complicaciones. La presencia de complicaciones fue significativamente superior en el grupo de expansores implantados en pacientes que padecieran un cáncer de mama con un MIB alto.

Al realizar las comparaciones de la "No complicación" frente a cada una de las complicaciones se mantiene la significación ($p=0,024$) mientras que, al comparar las diferentes complicaciones entre sí, esta se pierde. De todas formas, nos llama la atención el hecho de que la tasa de contractura sea del 31,71% en las pacientes con MIB alto frente al 10,17% observado en las pacientes sanas.

Este hallazgo nos hace pensar que las pacientes con un MIB alto, que presentan una reacción desmoplásica aumentada del estroma en el tejido tumoral, tal vez podrían tener también una tendencia a un aumento del tejido fibroso en la respuesta del organismo a cualquier agresión. Si esto fuera así, la mayor respuesta o reacción de tipo cuerpo extraño al realizar un implante protésico podría entonces producir una mayor tasa de contractura capsular. Serían necesarias investigaciones futuras para poder confirmar esta hipótesis.

Tratamiento hormonal

No encontramos diferencias significativas en el índice global de las complicaciones entre las pacientes que recibían tratamiento hormonal para el cáncer de mama y las que no lo tomaban.

Sin embargo, llama la atención el hecho de que sí resultaran significativas en relación a la rotura protésica. Curiosamente, todas las pacientes de nuestra serie que sufrieron rotura del implante (n=11) no recibían tratamiento hormonal. Creemos que este dato podría ser anecdótico y condicionado por el azar dado el escaso número de casos. En estudios futuros y con mayor número de roturas protésicas podría estudiarse el hecho de que el tratamiento hormonal pudiera relacionarse, de algún modo, con la rotura.

Aunque sin diferencias significativas, la presencia de complicaciones menores fue del 5,40% en pacientes que no tomaban tratamiento hormonal frente al 11,61% en las mujeres que sí lo tomaban. En cuanto a la contractura capsular, los porcentajes fueron similares en ambos grupos (13,51% y 14,19% respectivamente).

Resultados similares a los obtenidos en nuestra serie fueron publicados por Whitfield³⁸⁴. Marques²⁴⁴ tampoco encontró relación (con respecto a la presencia de contractura capsular) ni con la terapia hormonal ni con el estado hormonal (premenopausia vs menopausia) de la paciente.

Por el contrario, Krueger²²⁴ encontró diferencias significativas entre el grupo de pacientes que tomaba tamoxifeno y el que no lo tomaba. En su estudio, las pacientes a tratamiento con tamoxifeno presentaban un riesgo "borderline" de aumento de complicaciones, un riesgo significativo en el fallo de

reconstrucción además de una disminución de la satisfacción desde el punto de vista estético. Sin embargo, el poder estadístico de su estudio se encuentra limitado por el escaso número de pacientes (n=81) y por el corto periodo de seguimiento (media=31 meses).

En esta misma línea, Gross¹⁶⁷ también asoció la hormonoterapia a la presencia de contractura capsular en un análisis univariable, aunque al igual que en nuestro estudio, al realizar un análisis multivariable se perdió la significación estadística.

Tratamiento con quimioterapia

Existen numerosas publicaciones en la literatura dedicadas a estudiar la relación de la quimioterapia con la presencia de complicaciones^{49,86,101,256,269,328,380,384}. La mayoría de estos trabajos están realizados en reconstrucciones mamarias inmediatas y estudian los efectos de la quimioterapia sobre los implantes mamarios, teniendo en cuenta la posible afectación mientras dura el tratamiento. No obstante, es importante tener en cuenta que la quimioterapia produce una toxicidad de los tejidos a largo plazo (como consecuencia de la inflamación persistente que provoca mientras dura el tratamiento). Este efecto es similar al que produce la radioterapia (tan ampliamente descrito) y se traduce en un aumento de la fibrosis por desregulación de las citoquinas profibróticas³⁸⁷.

De todas las publicaciones revisadas, únicamente en la de Mitchem²⁶⁹ se encontró una asociación entre la quimioterapia y el fallo de la reconstrucción. En su caso, el fallo de reconstrucción estaba asociado a complicaciones tipo infección, extrusión y necrosis tisular, aunque no a la contractura.

McCarthy²⁵⁶, en un estudio con un tamaño muestral grande (1170 implantes), no observó diferencias significativas con respecto a la aparición de complicaciones entre el grupo de pacientes con quimioterapia neo o adyuvante y el grupo de pacientes sin quimioterapia. Hay que destacar, sin embargo, que el período de seguimiento de su población fue relativamente corto (2 años).

Cordeiro¹⁰¹ no encontró diferencias significativas en relación con la quimioterapia en cuanto al índice de complicaciones tempranas (dentro del 1º

año), pero en su estudio no se recogen datos relacionados con la quimioterapia y la presencia a largo plazo de complicaciones.

En contraste con estas publicaciones, en nuestro estudio el porcentaje de complicaciones resultó significativamente mayor ($p=0,025$) en el grupo de expansores implantados en pacientes que previamente habían recibido tratamiento con quimioterapia.

En un análisis multivariante, sin embargo, se perdió la significación estadística, posiblemente porque la quimioterapia se estuviese comportando como una variable confusora. Esto podría ser debido al hecho de que muchas pacientes que habían recibido tratamiento con quimioterapia, también fueron radiadas para completar su tratamiento del cáncer de mama. En futuras investigaciones, habría que independizar ambos grupos, para establecer con exactitud si la quimioterapia previa actúa como una variable independiente que afecta de forma significativa a la aparición de complicaciones.

Tipo de quimioterapia

Un estudio reciente realizado por Golsham¹⁶³ establece la relación del uso de cisplatino y bevacizumab con un aumento en la aparición de complicaciones posoperatorias en pacientes reconstruidas con un implante mamario. De todas formas, aboga por la necesidad de realizar estudios randomizados para determinar los resultados reales de esta terapia. Nosotros no encontramos diferencias estadísticamente significativas que relacionasen el esquema de tratamiento quimioterápico recibido por la paciente con la aparición de complicaciones en los expansores mamarios.

Ciclos y tiempo de duración del tratamiento con quimioterapia

El número medio de ciclos de quimioterapia recibidos en el grupo de expansores en los que no se presentaron complicaciones fue de 4,70 (1,890) ciclos mientras que en el caso de las complicaciones fue de 4,32 (2,118) ciclos.

La media global de duración del tratamiento quimioterápico en el caso de los expansores que no sufrieron complicaciones, fue de 3,39 (1,446) meses, mientras que en el caso de los expansores en los que se presentó alguna de las complicaciones a estudio, la duración media fue de 3,03 (1,525) meses.

No se presentaron, en ninguno de los supuestos analizados, diferencias estadísticamente significativas que pudieran relacionar la duración ni el número de ciclos del tratamiento quimioterápico con la aparición de alguna de las complicaciones a estudio.

Tratamiento con radioterapia

La influencia de la radioterapia en la evolución y desarrollo de complicaciones en los implantes mamarios es uno de los temas más discutidos en la literatura.

Existen multitud de estudios, de características muy diferentes, que tratan de establecer si el tratamiento radioterápico aumenta o no la incidencia de complicaciones y, más concretamente, de la contractura capsular. A lo largo de los años, se han vertido diferentes opiniones a tal respecto.

En el año 1996, Camilleri⁷⁶ publicó un estudio realizado en 120 prótesis expansoras tipo Becker en el que estudió las complicaciones que aparecieron y los posibles factores relacionados con ellas. Únicamente obtuvo significación estadística que relacionaba el tabaco y la radioterapia con la dehiscencia de la herida y la infección, no pudiendo ser capaz de asociar la radioterapia con ninguna de las demás complicaciones estudiadas.

Dos años después, una publicación de Spear³⁴⁷ explicaba los resultados obtenidos tras la realización de 171 reconstrucciones mamarias inmediatas en dos tiempos, utilizando primero un expansor tisular que posteriormente era recambiado por una prótesis. En el 13% de los casos, las pacientes habían recibido tratamiento con radioterapia antes, durante o después de realizada la reconstrucción. Tras un período de seguimiento medio de tan solo 19 meses (rango 1-72), refiere una tasa de contractura global del 2,9%, que es debida fundamentalmente a las contracturas capsulares aparecidas en pacientes radiadas. Su tasa de contractura es muy inferior a la obtenida en nuestro estudio y en la mayoría de los estudios publicados. Seguramente su corto período de seguimiento sea una de las causas de estos resultados ya que, según nuestros datos, la mediana para la aparición de la contractura capsular se sitúa en los 15 meses. Aunque no realizan ningún tipo de análisis estadístico a tal respecto, sus valores parecen sugerir la existencia de algún tipo de relación entre la radioterapia y la contractura capsular. Posteriormente³⁴⁶, publica los resultados obtenidos en 28 reconstrucciones mamarias, también en dos tiempos. Dice que lo que han cambiado es el tipo de

prótesis definitiva empleada en el segundo tiempo quirúrgico, con lo que consiguen no tener ningún caso de contractura capsular grado III-IV. En este estudio refieren un período de seguimiento medio de 16,7 meses que, bajo el punto de vista de nuestros resultados, continúa siendo demasiado corto para el estudio de la contractura capsular (el período medio de seguimiento medio en nuestra serie es de 53,90 meses, y en el caso de las contracturas capsulares es de 23,78 meses). Este mismo autor, en 2008³⁴⁶, publica sus reflexiones a la hora de realizar una reconstrucción mamaria en pacientes radiadas. Continúa manteniendo que, siempre que las pacientes entiendan los riesgos aumentados que existen, la reconstrucción con expansor/implante en pacientes que van a recibir radioterapia es una buena opción siempre que se realice de forma inmediata y completando el proceso reconstructivo antes del comienzo del tratamiento radioterápico. Sin embargo, cuando se plantea una reconstrucción con tejido autólogo, dice que ésta debe hacerse de forma retardada. Por un lado, reconoce el aumento de complicaciones que supone la radiación, pero por otro defiende el uso de implantes antes de comenzar el tratamiento radioterápico. En nuestro estudio ninguna de las pacientes recibió la radioterapia post-implante, e investigaciones futuras serán necesarias para poder confirmar esta idea.

También en 1998, Berry⁴⁶ publica los datos que obtuvo en una serie de 100 pacientes que recibieron una reconstrucción mamaria con una prótesis expansora tipo Becker. De ellas, 39 habían recibido radioterapia y, tras obtener una tasa de contractura capsular del 29%, concluye que ni la radioterapia ni la quimioterapia tienen relación con esta complicación. Es importante tener en cuenta que en su caso la radioterapia fue postoperatoria, por ser todas reconstrucciones inmediatas. Aún teniendo esto en cuenta, sus datos son totalmente discrepantes con los obtenidos en nuestro estudio.

Nos llama también la atención un estudio publicado en el año 2000 por Collis⁹⁷, en el que recoge los datos referidos a 197 reconstrucciones mamarias diferidas realizadas en dos tiempos quirúrgicos. Este autor refiere una tasa global de contractura capsular del 12%, que dice está relacionada con el tipo de implante utilizado. Aunque el 17% de sus pacientes habían recibido

tratamiento con radioterapia, en ninguno de esos implantes se presentó ningún caso de contractura capsular. Concluye, además, que la radioterapia no está asociada a un aumento en el número de complicaciones, aunque fue la causa de “problemas” en casos individuales siendo éstos, tres casos de necrosis cutánea y un caso de necrosis de un colgajo dorsal ancho que se presentaron en pacientes radiadas. A la vista de nuestros resultados, resulta curioso que este autor no tuviera ninguna contractura capsular en pacientes radiadas, y más teniendo una tasa global de contractura similar al descrito en la literatura y al obtenido en nuestro estudio.

También en el año 2000, Tzafetta³⁶⁹ publica sus resultados en una serie de 75 pacientes que fueron sometidas a una reconstrucción mamaria. Son todas reconstrucciones diferidas, realizadas con expansores tipo Becker, con tejido autólogo o con la combinación de ambos procedimientos. En los casos de pacientes que previamente recibieran radioterapia emplean siempre tejido autólogo asociado o no a un expansor. Procediendo de esta forma, no encuentran una relación de la radioterapia con el desarrollo de complicaciones. Al mismo respecto existe una reciente publicación de Garusi¹⁵⁵, que realiza reconstrucción con colgajo dorsal ancho más implante en 63 mamas radiadas. Empleando esta técnica obtiene una tasa de contractura capsular grado III de Baker del 3,1%, por lo que recomienda su uso cuando existe el antecedente de tratamiento con radioterapia. En nuestro estudio, al comparar el empleo de expansores sólo y asociados a colgajos autólogos en pacientes radiadas no encontramos diferencias estadísticamente significativas. Por ello, no consideramos adecuado el uso de implantes (ni solos ni asociados a un colgajo) en las pacientes con radiación previa de la pared torácica.

En el año 2001, Krueger²²⁴ realizó un estudio para comparar las tasas de complicaciones y el grado de satisfacción tras reconstrucción mamaria en dos tiempos (expansor/prótesis) en 81 pacientes con y sin tratamiento con radioterapia (19 y 62 respectivamente). Aunque en el grupo de pacientes radiadas refiere un índice global de complicaciones del 68%, realizados los análisis estadísticos no obtiene diferencias significativas entre ambos grupos. Los propios autores reconocen que la potencia estadística de su estudio es

limitada, fundamentalmente por el pequeño volumen de la muestra utilizada. Con un grupo de 19 pacientes radiadas, las conclusiones de este estudio tienen un valor muy limitado.

Cordeiro y Pusic¹⁰² publicaron en el año 2004 un algoritmo de reconstrucción mamaria, en el que los pasos a seguir implican realizar la mastectomía y la reconstrucción inmediata con un expansor, para posteriormente realizar la expansión mientras la paciente recibe tratamiento con quimioterapia y, 4 semanas después de finalizada la quimio, realizar el recambio por la prótesis definitiva. Pasadas 4 semanas del recambio, se administra la radioterapia a las pacientes. Dicen que retrasando el tratamiento radioterápico hasta el fin del proceso reconstructivo se podrían minimizar los efectos nocivos de la radiación. Sin embargo, encuentran una mayor proporción de contractura capsular en las pacientes que reciben radioterapia (68%) que en las que no (40%), con diferencias significativas. Justifican, a pesar de ello, la utilización de su protocolo por no encontrar diferencias en cuanto al grado final de satisfacción de las pacientes. En el año 2004³⁰⁵, los mismos autores publican una guía para la reconstrucción mamaria, tanto inmediata como diferida. Hablan de una mayor proporción de complicaciones (infección, extrusión y contractura) en las reconstrucciones diferidas en pacientes radiadas, pero mantienen la reconstrucción con implante como una opción válida cuando la paciente no desea reconstrucción con tejido autólogo y siempre que entienda los riesgos más elevados de desarrollar complicaciones. En nuestro caso, el protocolo de reconstrucción mamaria es totalmente diferente. En el momento actual, cuando realizamos una reconstrucción inmediata en una paciente que previsiblemente necesitará radioterapia postoperatoria, empleamos colgajos autólogos sin implantes mamarios. Si el empleo de estos colgajos está contraindicado, preferimos realizar la reconstrucción de forma diferida. Es importante, sin embargo, destacar que estos autores tienen razón cuando justifican el uso de implantes siempre que la paciente entienda la posibilidad incrementada de complicaciones que esto supone.

Cordeiro y McCarthy^{100,101} se plantearon estudiar las complicaciones tempranas y tardías de las reconstrucciones realizadas en dos tiempos quirúrgicos. Con respecto a las complicaciones tempranas (en el primer año), encontraron un porcentaje significativamente mayor de complicaciones en las pacientes que habían recibido radioterapia. El 5,6% de las pacientes habían recibido radioterapia preoperatoriamente y el 15,3% la recibió una vez completada la reconstrucción. Encontraron, al igual que nosotros, diferencias significativas en relación a la aparición de complicaciones perioperatorias en las pacientes radiadas, siendo la más frecuente la infección. Cuando estudiaron las complicaciones tardías, la tasa de contractura grado III-IV resultó del 10,4% en pacientes no radiadas, y encontraron diferencias significativas con el grupo de pacientes radiadas, siendo del 20% en aquellas pacientes con radioterapia preoperatoria y del 50,1% en las que recibieron la radioterapia después del implante.

Cicchetti⁸⁶ realizó un estudio similar al nuestro, aunque con un número de implantes muy inferior. En sus resultados, se aprecia que en el grupo de pacientes radiadas hay una mayor proporción de contractura capsular, infección, seroma y extrusión protésica. Aunque parece sugerirlo, no realiza ningún análisis estadístico que justifique la influencia de la radioterapia en estos aumentados porcentajes.

McCarthy y Mehara²⁵⁶ realizaron un estudio sobre una muestra grande (n=1170) buscando posibles factores que pudieran influir en la aparición de complicaciones, incluyendo el tratamiento con radioterapia entre las variables estudiadas. No demostraron diferencias significativas entre el grupo de expansores radiados (ya fuera preoperatoriamente o post-implante) y los no radiados, ni al hacer el análisis univariante ni al realizar el multivariante. En nuestro caso, la radioterapia se mantiene como factor relacionado con la aparición de complicaciones en ambos análisis.

Mitchem²⁶⁹ en 2008 revisó los datos relativos a 75 mastectomías, 34 de ellas realizadas de forma inmediata. Encontró que la radioterapia no se

relacionaba con un aumento en el número de complicaciones ni en los expansores ni en los implantes definitivos.

Kronowitz²²³ en 2009 hace una revisión de la literatura con respecto a los efectos de la radioterapia en pacientes con reconstrucción de mama. Sus resultados son similares a los nuestros en el sentido de que tienen un índice global de complicaciones en el grupo de pacientes radiadas de más del 40% (36,62% en nuestra población). Dicen además que incluso en reconstrucción autóloga la radioterapia aumenta los índices de complicaciones y abogan por retrasar la reconstrucción con tejido autólogo en las pacientes que hayan recibido o vayan a recibir tratamiento radioterápico.

Parsa²⁹⁵ hace un estudio sobre 27 pacientes radiadas, clasificando las alteraciones cutáneas post-radioterapia en moderados y severos. Llega a la conclusión de que si sólo existen cambios moderados, las pacientes son candidatas a reconstrucción con implante, ya que los índices de contractura y los resultados estéticos son buenos. Su serie es muy pequeña, y además su valoración es subjetiva. Los cambios visibles en la piel son difíciles de valorar de forma objetiva y, además, nuestros datos indican que el tratamiento con radioterapia en sí mismo es el que provoca el aumento en el número de complicaciones.

Una revisión publicada en el 2009 por Araco²⁰ aporta datos, con respecto al tratamiento con radioterapia, similares a los obtenidos en nuestro estudio. Aunque su intención es buscar los factores que influyen en el desarrollo de la contractura periprotésica, se fija también en la aparición de otras complicaciones. En su caso, al igual que en el nuestro, la radioterapia afecta de forma significativa a la aparición de complicaciones (rotura del implante, hematomas, infección de la herida quirúrgica) y especialmente a la contractura capsular. Con similares resultados, en el mismo año, Whitfield³⁸⁴ realiza un estudio para ver si dosis de radioterapia de 40 Gray en 15 sesiones influyen en el desarrollo de contractura capsular severa en un grupo de 120 reconstrucciones mamarias inmediatas con implantes, asociados o no a colgajos autólogos. Encuentra un aumento significativo en el desarrollo de contractura capsular en el grupo de pacientes radiadas (con o sin colgajos) con

respecto a las no radiadas. Llama, sin embargo, la atención el hecho de que en el grupo de pacientes que no recibieron radioterapia (n=78), no tuvo ningún caso de contractura capsular severa. En nuestro estudio, el índice de contractura capsular severa fue del 10,77% en el grupo de las pacientes que no habían recibido radioterapia (n=232) frente al 23,94% de contractura en el grupo que si había recibido radioterapia (n=71).

En 2011, Huang¹⁹⁸ se propuso realizar un metaanálisis para estudiar los factores de riesgo que pudieran influir en los procesos de expansión tisular (en cualquier zona corporal). Incluyó en su trabajo 42 artículos de buena calidad publicados. Encontró, en relación a los procesos de expansión tisular para reconstrucción mamaria, que la radioterapia es un factor de riesgo para la aparición de complicaciones.

Un estudio más reciente sobre los efectos de la radioterapia en pacientes con reconstrucción con implantes¹⁸⁸ habla del 50% de complicaciones en reconstrucción diferida con implantes en pacientes que habían sufrido radioterapia. Aunque este trabajo cuenta, desde nuestro punto de vista, con una muestra muy reducida (10 pacientes), nosotros estamos de acuerdo con el autor en que podría llevarse a cabo una reconstrucción en este tipo de pacientes, siempre y cuando las pacientes acepten que existen muchas posibilidades (alrededor del 40%) de que necesiten una reconversión a reconstrucción autóloga.

Las controversias acerca de la influencia de la radioterapia sobre los implantes mamarios se mantienen desde hace muchos años y posiblemente continuarán mientras se desconozcan las causas exactas de las complicaciones. Los datos obtenidos en este estudio con respecto a la influencia de la radioterapia sobre la evolución de los expansores tipo Becker nos hacen pensar que debería limitarse su uso en las pacientes con historia de radiación de la pared torácica. Su uso, asociado o no a colgajos autólogos, en este tipo de pacientes hace que aumente, de forma muy significativa, la aparición de complicaciones. Por todo ello, la reconstrucción con tejido autólogo debería ser la técnica de elección en estos casos.

Intervalos mastectomía/fin de la quimioterapia/fin de la radioterapia – implante

En cuanto a los intervalos, llama la atención que no existan diferencias significativas en la aparición de complicaciones en relación a los intervalos de tiempo transcurridos entre la mastectomía, el fin de la quimioterapia o el fin de la radioterapia y la realización del implante (a pesar de los amplios rangos que se registraron (4-228 meses, 4-176 meses y 4-176 meses respectivamente). Este dato nos sugiere pensar que los efectos de inflamación crónica producidos por la terapia antitumoral, que pudieran influir en la aparición de este tipo de complicaciones, no aumentan ni disminuyen en el tiempo, simplemente se mantienen. Este hallazgo justificaría la gran variabilidad de los resultados encontrados en la literatura en cuanto al momento óptimo para realizar la reconstrucción.

Tipo de Cirugía Reconstructiva

Existen autores¹⁵⁵ que han referido menores tasas de complicaciones, sobre todo en pacientes radiadas, cuando se emplea un colgajo autólogo asociado al implante protésico.

En nuestro estudio, al igual que en el de Alderman⁹, no se encontraron diferencias entre la realización o no de colgajos autólogos asociados a un implante con respecto al índice de complicaciones.

Cirujano

La experiencia en la realización de cualquier procedimiento quirúrgico debería, a priori, mejorar los resultados y disminuir la aparición de complicaciones. Existen escasas publicaciones que hayan intentado buscar relaciones entre este hecho y el desarrollo de complicaciones en la reconstrucción mamaria postmastectomía.

Únicamente hemos encontrado dos artículos, que relacionan la escasa experiencia del cirujano con un aumento en el número de complicaciones^{167,388}.

En nuestro estudio, el cirujano se mostró como factor relacionado con la presencia de complicaciones en el análisis univariante, lo que nos hace pensar que la experiencia del cirujano en el manejo de estas pacientes es muy importante para disminuir el número de complicaciones.

Tiempo de duración de la intervención

En la literatura solo encontramos un trabajo que relaciona el tiempo medio de intervención y la aparición de complicaciones³⁶⁹. Al igual que en nuestro estudio, el aumento del tiempo operatorio no fue significativo en cuanto a la presencia o ausencia de complicaciones en cirugía reconstructiva de la mama usando implantes.

Enfermera instrumentista

Podríamos pensar, en principio, que una enfermera no habitual con poca experiencia en el manejo de los implantes podría manipularlos y estos tendrían más posibilidad de contaminación subclínica con las consecuencias que ello pudiera tener en cuanto al aumento de complicaciones^{6,20,120}. Sin embargo, no encontramos diferencias entre ambos grupos con respecto a la aparición o no de complicaciones.

Tiempo de mantenimiento de los drenajes

Únicamente encontramos un artículo en la literatura que hable de la posible relación entre el uso de drenajes y la aparición de complicaciones²⁵⁴. Estudian únicamente la infección, el seroma y el hematoma como complicaciones, no encontrando diferencias que relacionaran su aparición con

el uso de drenajes. En nuestra serie, el tiempo de mantenimiento de los drenajes (en el caso de que fueran usados) tampoco mostró relación con ninguna de las complicaciones que estudiamos.

Tipo de expansor

Está ampliamente documentado en la literatura la asociación de la superficie de la prótesis con la aparición de complicaciones en cirugía de la mama, fundamentalmente en lo que se refiere al índice de contractura capsular^{203,390}. En este sentido, los implantes de superficie lisa tienen un índice de contractura superior a los implantes texturados. Así mismo, también la localización del implante tiene una influencia directa con la aparición de contractura capsular. Existen múltiples publicaciones que refieren que la colocación subpectoral disminuye el índice de contractura capsular⁹⁷.

En nuestro estudio, todos los implantes que se usaron fueron de superficie texturada y todos fueron colocados en posición submuscular. A partir de estas dos premisas tratamos de ver el comportamiento del tipo de implante en función del porcentaje de silicona que llevan los diferentes expansores tipo Becker. Es importante también tener en cuenta que, de los implantes utilizados, el Style 150 y el Becker 35 son anatómicos en contraste con los otros tipos, que son redondos.

Además, todos los implantes que usamos en nuestro estudio fueron conectados al dispositivo valvular, usando el tamaño más grande disponible. Creemos que el uso de esta válvula es bien tolerada por las pacientes y el acceso a ellas es fácil.

Nosotros, de acuerdo con otros autores^{151,355}, no encontramos diferencias significativas en cuanto a la presencia o no de complicaciones en relación al tipo de implante empleado. Aunque el resultado estético no fue objeto de nuestro estudio, parece que los implantes anatómicos mejoran la apariencia del polo inferior de la mama¹⁹⁷. Serán necesarias investigaciones futuras para determinar el grado de satisfacción de las pacientes en relación con el tipo de implante.

Volumen del expansor

Dancey¹¹⁶, en un estudio realizado en implantes por motivos cosméticos, no encontró diferencias que relacionasen el volumen protésico con la contractura capsular. En nuestro estudio, el volumen medio del implante resultó significativamente menor ($p=0,019$) en aquellos expansores que sufrieron alguna de las complicaciones. Con respecto a la contractura capsular, no encontramos diferencias significativas, si bien es cierto que en este grupo el volumen medio resultó más elevado que en los otros.

Henriksen¹⁸⁷, estudiando también implantes por motivos cosméticos en una muestra de 2277 mujeres, encontró que los implantes de volúmenes superiores a 350 cc presentaban un índice superior de complicaciones. En contraste con estos datos, en nuestro estudio el volumen medio de los expansores que presentaron alguna complicación fue de 345,83 cc. Su estudio presenta un tamaño muestral grande en relación al nuestro, pero es importante tener en cuenta que en su serie todos los implantes fueron realizados por motivos cosméticos.

Volumen infiltrado en quirófano

Existen autores⁷⁶ que infiltran una media de 150 cc de suero en los expansores tipo Becker durante el acto quirúrgico con el objetivo de minimizar los espacios muertos y prevenir así la aparición de hematomas y sangrados. En nuestra serie el volumen medio infiltrado resultó de 100,13 cc, y no se presentaron diferencias significativas que relacionasen este volumen con la aparición de ninguna de las complicaciones.

Número de expansiones e intervalo expansivo

En nuestro estudio, al igual que en el de Collis⁹⁷, el tiempo de duración del período expansivo no se relaciona con la aparición o no de complicaciones.

Porcentaje de inflado del expansor

Existen varias publicaciones al respecto de la influencia del porcentaje de inflado y del grado de sobreexpansión del implante en relación, fundamentalmente, al resultado estético y a la tasa de contractura capsular. Se ha dicho^{328,385} que la sobreexpansión del implante podría disminuir la tasa de contractura capsular. Esta afirmación no se confirma en nuestro estudio, así como tampoco en trabajos previos publicados^{76,97,192}. De hecho, en nuestro estudio, los expansores que se sobreexpandieron fueron los que presentaron mayor tasa de complicaciones, mientras que el porcentaje medio de inflado en aquellos que no presentaron complicaciones fue inferior al 100%.

Incluso al realizar el modelo de regresión logística, esta variable se mantuvo como relacionada con la aparición de complicaciones.

Inicialmente parecería claro que una sobreexpansión temporal podría mejorar la apariencia estética, sobre todo del polo inferior de la mama, cuando los expansores son redondos. Con los actuales expansores anatómicos, la apariencia estética del polo inferior de la mama, es aceptable. Podemos pensar entonces que con el uso de estos expansores anatómicos, no sería necesaria esta sobreexpansión que, a la vista de nuestros resultados, aumenta significativamente el índice de complicaciones.

Sería interesante en el futuro, estudiar el grado de satisfacción que refieren las pacientes, usando los expansores anatómicos sin ser sobreexpandidos.

Supervivencia de los implantes

Existen autores que han intentado relacionar la supervivencia de los implantes con diversos factores. Chew⁸⁵ obtuvo diferencias significativas en cuanto a la supervivencia de los expansores tipo Becker en relación a la causa del implante (mayor supervivencia en los casos de hipoplasias congénitas) y al tratamiento radioterápico.

En nuestro estudio únicamente el tratamiento con radioterapia, la menor experiencia del cirujano y la sobreexpansión del implante se han mostrado

como variables relacionadas con la aparición de complicaciones en relación con la supervivencia de las prótesis expansoras tipo Becker.

DISCUSIÓN DE LA SUPERVIVENCIA

El índice global de complicaciones observado en nuestra serie se encuentra en valores similares a los reportados por otros autores. Sin embargo, existen autores que refieren índices de complicaciones muy inferiores (Gibney, Mandhi). Seguramente las diferencias observadas se deban a las diferencias también notables tanto en los tamaños muestrales como en los períodos de seguimiento.

La complicación más frecuente de este tipo de implantes en nuestra serie es, al igual que en el resto de la literatura, la contractura capsular periprotésica. Scuderi y Gibney observaron tasas de contractura capsular de aproximadamente el 4%. Probablemente el corto período de seguimiento que publican estos autores sea el motivo de que consigan porcentajes tan bajos de esta complicación, ya que en nuestra serie, como media, la contractura capsular aparece a los 22,26 meses, con un rango que varió entre los 3 y los 92 meses, con una mediana de 15 meses.

Nuestros resultados muestran, como tantas otras veces se ha publicado, la gran influencia que tiene la radioterapia en la evolución de los implantes mamarios.

Las prótesis expansoras tipo Becker presentan una buena supervivencia a largo plazo. Estos valores de supervivencia, unidos a los datos obtenidos tras realizar la regresión de Cox nos hace pensar que, en manos de cirujanos familiarizados con la técnica quirúrgica y en pacientes que no han recibido tratamiento con radioterapia, la reconstrucción con este tipo de implantes es una opción muy válida para la reconstrucción mamaria postmastectomía.

EVOLUCIÓN DE LAS COMPLICACIONES

	Complicaciones Menores	Contractura	Rotura	Total
0-12 meses	14	19	1	34
13-24 meses	1	11	1	13
25-60 meses	9	9	4	22
>60 meses	2	3	5	10
Total	26	42	11	79

Tabla 53.- Evolución de la aparición de las complicaciones en función del tiempo.

EVOLUCIÓN DE LA CONTRACTURA CAPSULAR

Nuestro índice de contractura capsular fue del 13,86%. El porcentaje es similar al encontrado en la literatura para reconstrucciones diferidas^{86,197,356}. Hay que destacar que el 45,2% ocurrieron en el 1º año, el 26,15 en el 2º año, el 21,4% entre el 2º y 5º año y solo el 7,1% después del 5º año. Similares resultados son aportados por Benediktson³⁹, quien obtiene que el 82% de las contracturas capsulares ocurren en los 2 primeros años tras la cirugía. Estos resultados contrastan con los aportados por Araco y col²⁰. Ellos obtienen el 92% de contracturas dentro del 1º año. En contraste, Cordeiro y McCarthy¹⁰¹ refieren no tener ninguna contractura en el 1º año. Handel¹⁷⁹ y Peters³⁰⁰ dicen que es un fenómeno progresivo en el tiempo. Para Marques²⁴⁴ el 76% aparece después de los 2 años aunque ellos introducen el grado II de Baker como contractura definitiva.

EVOLUCIÓN DE LAS COMPLICACIONES MENORES

El 53,8% ocurrieron en el 1º año y fueron debidas básicamente a un desinflado del expansor por fallo del dispositivo valvular. A partir de los 2 años las complicaciones menores presentes (42%) fueron el ripling y la asimetría mamaria.

EVOLUCIÓN DE LA ROTURA PROTÉSICA

A pesar del escaso número de roturas es de destacar que el 81,8% ocurrieron después de los dos años y el 45,4% después del 5º año. Estos datos nos sugieren que existe un deterioro progresivo del implante, aunque se necesitan investigaciones posteriores para confirmar esta hipótesis. Nos llama también la atención que los 2 casos de rotura protésica antes de los dos años coincidieron con un episodio previo de mamografía de control.

Autor	Número de expansores	Período de estudio	Seguimiento	Porcentaje de retención
Becker, 1987	80	1984-1986	Máximo 3 años	87,5%
Gibney, 1989	100	1985-1988	Media 14 meses (3-36)	97%
Camilleri, 1996	120	1989-1993	Mediana 12 meses (8-22)	78,3%
Berry, 1998	100	1992-1996	Mediana 27 meses	73%
Cicchetti, 2006	107	1997-2003	Media 60 meses (12-72)	75% (a los 6 años)
Chew, 2008	68	1993-1998	Media 12,5 (10-15)	81% a los 18 meses 32% a los 5 años
Hsieh, 2009	39	2005-2006	Media 20 meses	80%
Taboada, 2010	303	1988-2010	Media 53,90 meses (2-204) Mediana 40 meses	73,9% a los 22 años

Tabla 54.- Resumen de los diferentes trabajos publicados en la literatura en relación a la supervivencia de los implantes.

A la vista de nuestras curvas de supervivencia, los datos que obtuvimos coinciden con la mayoría de los encontrados en la literatura en cuanto al porcentaje de expansores tipo Becker que no tuvieron ninguna complicación. Además, hemos de tener en cuenta que el tamaño muestral de nuestra serie es muy superior al publicado por otros autores, al igual que nuestro período de seguimiento. En este sentido nos llama la atención los resultados publicados en el 2008 por el grupo de Chew. Este autor encontró que a los 10 años de seguimiento el 94% de los expansores de Becker habían sido recambiados por la presencia de alguna complicación, en contraste con el 25,1% que obtuvimos

en nuestra serie. Además, este autor dice que a partir de los 150 meses el 100% de los implantes fueron recambiados. Nosotros al final del período de estudio (204 meses) tuvimos una retención del 73,9% de los expansores.

FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

1.- En la literatura existen multitud de publicaciones que valoran el resultado estético final y recogen el grado de satisfacción de las pacientes que fueron sometidas a una reconstrucción mamaria, ya sea con tejido autólogo o con implantes mamarios. Deberían obtenerse estos mismos datos, a largo plazo, de las pacientes a las que se les practicó una cirugía conservadora y reconstrucción con técnicas de oncoplástica mamaria.

2.- Hasta dónde nosotros sabemos, esta es la mayor serie de reconstrucciones mamarias diferidas realizadas con prótesis expansoras tipo Becker, con el mayor período de seguimiento y estudiando el mayor número de posibles variables que pudieran influir en la aparición de complicaciones. Sería interesante, en estudios futuros, valorar también el grado de satisfacción que presentan estas pacientes.

3.- En nuestra serie, al igual que en otras existentes en la literatura, no encontramos diferencias significativas que relacionasen la aparición de las complicaciones estudiadas con la presencia de las enfermedades concomitantes recogidas de las historias clínicas (HTA, DM, patología tiroidea). Es imprescindible mencionar en este punto que en nuestro estudio no hemos incluido la infección. Estudios posteriores, que sí la incluyan, podrían hacer cambiar estos resultados, dados los efectos que estas patologías producen sobre el estado inmunológico de las pacientes.

4.- No encontramos diferencias significativas en el índice global de complicaciones entre las pacientes que recibían tratamiento hormonal para el cáncer de mama y las que no lo tomaban. Sin embargo, nos llama la atención el hecho de que sí resultaran significativas en relación a la rotura protésica. Curiosamente, todas las pacientes de nuestra serie que sufrieron rotura del implante (n=11) no recibían tratamiento hormonal. Creemos que este dato podría ser anecdótico y condicionado por el azar dado el escaso número de casos, pero debería ser investigado con más profundidad si el tratamiento hormonal podría tener alguna influencia sobre la rotura protésica.

5.- En nuestra serie los grupos correspondientes a los diferentes tipos histológicos de cáncer de mama son muy diferentes en número (214 carcinomas ductales frente a 15 carcinomas lobulillares). Resultaría de interés hacer una comparativa en poblaciones similares en cuanto al número de individuos. De todas formas, hay que resaltar que esto sería complicado de conseguir debido a la menor incidencia de carcinomas lobulillares de mama en la población general (10% frente al 80% de carcinomas ductales).

6.- El número significativamente aumentado de complicaciones en pacientes con MIB alto (que presentan una reacción desmoplásica aumentada del estroma en el tejido tumoral) nos lleva a pensar que estas pacientes podrían tener también una tendencia a un aumento del tejido fibroso en la respuesta del organismo a una reacción de tipo cuerpo extraño. Serán necesarias más investigaciones a nivel inmunohistoquímico para poder confirmar o rechazar esta hipótesis.

7.- Un estudio reciente establece la relación del uso de cisplatino y bevacizumab con un aumento en la aparición de complicaciones posoperatorias en pacientes reconstruidas con un implante mamario. Nosotros no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas que relacionasen el esquema de tratamiento quimioterápico recibido por la paciente con la aparición de complicaciones en los expansores mamarios, pero sería de interés el estudio de esta afirmación.

8.- Sería necesario también realizar más estudios para valorar el grado de satisfacción de las pacientes reconstruidas con un expansor tipo Becker. Además deberían valorarse también la influencia del IMC, así como la infección de los implantes con variables similares.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1ª.- La radioterapia es un factor de riesgo para el desarrollo de las complicaciones estudiadas en la reconstrucción mamaria empleando expansores tipo Becker. Su administración previa a la reconstrucción mamaria produce un incremento en el riesgo de desarrollo de estas complicaciones. Este riesgo se ve aumentado también por la sobreexpansión del implante.

2ª.- La supervivencia de los expansores tipo Becker se ve claramente disminuida cuando la paciente ha recibido tratamiento previo con radioterapia y cuando el cirujano que realiza el implante tiene menor experiencia. Además, la sobreexpansión del expansor también contribuye a la disminución de la supervivencia de los implantes tipo Becker.

3ª.- El presente estudio demuestra que, después de realizado el análisis multivariante, variables que clásicamente se han relacionado con un aumento en el desarrollo de complicaciones en los expansores tipo Becker (la quimioterapia, el consumo de tabaco, el estadio clínico avanzado, la presencia de enfermedades concomitantes) no pueden ser consideradas como factores de riesgo.

4ª.- A pesar de no haber entrado a formar parte del modelo final de regresión, el hecho de realizar el implante después de una mastectomía, la presencia de un MIB alto en el tumor y el tratamiento con quimioterapia previo al implante son variables que resultaron asociadas a una mayor presencia de complicaciones.

5ª.- El resto de las variables analizadas no se mostraron relacionadas con la aparición de las complicaciones estudiadas al realizar el análisis univariante ni al realizar el multivariante. Tampoco se mostraron relacionadas con la supervivencia de los expansores tipo Becker.

6ª.- El riesgo incrementado de complicaciones asociado al tratamiento radioterápico previo, así como la disminución de la supervivencia de los expansores tipo Becker que provoca la radioterapia, limitan la reconstrucción con este tipo de implantes en este grupo de pacientes. En estos casos, la paciente debe ser advertida y debe recomendarse una reconstrucción únicamente con tejido autólogo (si no existe contraindicación clínica para ello).

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- (1) NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. JAMA 1991 Jan 16;265(3):391-395.
- (2) Acea Nebril B. Oncoplastic techniques in the management of central breast cancer. Cir Esp 2009 Jan;85(1):14-19.
- (3) Acea-Nebril B. Conservative oncoplastic surgery in breast cancer. Indications and limitations to its application. Cir Esp 2005 Jul;78(1):12-18.
- (4) Acea-Nebril B, Lopez S, Cereijo C, Bazarra A, Pais P, Uriarte I, et al. Impact of conservative oncoplastic techniques in a surgery program for women with breast cancer. Cir Esp 2005 Sep;78(3):175-182.
- (5) Adamowicz K, Marczevska M, Jassem J. Combining systemic therapies with radiation in breast cancer. Cancer Treat Rev 2009 Aug;35(5):409-416.
- (6) Adams WP, Jr, Rios JL, Smith SJ. Enhancing patient outcomes in aesthetic and reconstructive breast surgery using triple antibiotic breast irrigation: six-year prospective clinical study. Plast Reconstr Surg 2006 Dec;118(7 Suppl):46S-52S.
- (7) Albino FP, Koltz PF, Ling MN, Langstein HN. Irradiated autologous breast reconstructions: effects of patient factors and treatment variables. Plast Reconstr Surg 2010 Jul;126(1):12-16.
- (8) Alderman AK, Kuhn LE, Lowery JC, Wilkins EG. Does patient satisfaction with breast reconstruction change over time? Two-year results of the Michigan Breast Reconstruction Outcomes Study. J Am Coll Surg 2007 Jan;204(1):7-12.
- (9) Alderman AK, Wilkins EG, Kim HM, Lowery JC. Complications in postmastectomy breast reconstruction: two-year results of the Michigan Breast Reconstruction Outcome Study. Plast Reconstr Surg 2002 Jun;109(7):2265-2274.

- (10) Alderman AK, Wilkins EG, Lowery JC, Kim M, Davis JA. Determinants of patient satisfaction in postmastectomy breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000 Sep;106(4):769-776.
- (11) Allen RJ, Treece P. Deep inferior epigastric perforator flap for breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 1994 Jan;32(1):32-38.
- (12) Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol* 2005 Apr;34(2):405-412.
- (13) Anderson WF, Pfeiffer RM, Dores GM, Sherman ME. Comparison of age distribution patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 Oct;15(10):1899-1905.
- (14) American Cancer Society. Breast cancer facts and figures. Available from: <http://www.cancer.org/downloads/stt/caff2005brf.pdf>. Accessed 16 March, 2009.
- (15) American College of Radiology Breast Imaging and Reporting Data System., 2003.
- (16) American Society of Breast Surgeons. Consensus statement for accelerated partial breast irradiation. December 8, 2005. Available from: <http://www.breastsurgeons.org/apbi.shtml>.
- (17) American Society of Plastic Surgeons. Plastic surgery societies issue caution on fat grafting for breast augmentation. Available from: <http://www.plasticsurgery.org/media/Patient-Safety-Press-Kit-Index.cfm> (accessed 25.07.09)
- (18) Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmo mammographic screening trial. *BMJ* 1988 Oct 15;297(6654):943-948.
- (19) Antonini N, Jones H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast

conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007 Mar;82(3):265-271.

(20) Araco A, Caruso R, Araco F, Overton J, Gravante G. Capsular contractures: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2009 Dec;124(6):1808-1819.

(21) Arcangeli G, Pinnaro P, Rambone R, Giannarelli D, Benassi M. A phase III randomized study on the sequencing of radiotherapy and chemotherapy in the conservative management of early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Jan 1;64(1):161-167.

(22) Argenta LC, VanderKolk C, Friedman RJ, Marks M. Refinements in reconstruction of congenital breast deformities. *Plast Reconstr Surg* 1985 Jul;76(1):73-82.

(23) Ariel IM. Breast cancer, a historical review: is the past prologue?. *Breast Cancer diagnosis and treatment*, McGraw-Hill, New York, 1987:3-26.

(24) Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996 May;14(5):1558-1564.

(25) Ashley FL. A new type of breast prosthesis. Preliminary report. *Plast Reconstr Surg* 1970 May;45(5):421-424.

(26) Association of Breast Surgery at Baso 2009. Surgical guidelines for the management of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009;35 Suppl 1:1-22.

(27) Athas WF, Adams-Cameron M, Hunt WC, Amir-Fazli A, Key CR. Travel distance to radiation therapy and receipt of radiotherapy following breast-conserving surgery. *J Natl Cancer Inst* 2000 Feb 2;92(3):269-271.

(28) Audretsch W, Rezaei M, Kolotas C, et al. Tumor-specific immediate reconstruction in breast cancer patients. *Perspect Plast Surg* 1998;11:71-106.

- (29) August DA, Wilkins E, Rea T. Breast reconstruction in older women. *Surgery* 1994;115(6):663-668.
- (30) Baclese F, Gricouroff G, Tailhefer A. Essai de roentgen thérapie du cancer du sein suivie d'opération large. Résultats histologiques. *Bull Cancer* 1939 ;28 :729-743.
- (31) Baildam AD. Oncoplastic surgery of the breast. *Br J Surg* 2002 May;89(5):532-533.
- (32) Baker J. Augmentation mammoplasty. In *Symposium on Breast Surgery of the Breast*. St. Louis, Mo: Mosby;1978:256-263.
- (33) Bartlett W. An Anatomic Substitute for the Female Breast. *Ann Surg* 1917 Aug;66(2):208-211.
- (34) Beatty JD, Precht LM, Lowe K, Atwood M. Axillary-conserving surgery is facilitated by neoadjuvant chemotherapy of breast cancer. *Am J Surg* 2009 May;197(5):637-41; discussion 641-2.
- (35) Becker H. Breast augmentation using the spectrum implant with exteriorized injection domes. *Plast Reconstr Surg* 2004 Nov;114(6):1617-20; discussion 1621.
- (36) Becker H. Breast reconstruction using an inflatable breast implant with detachable reservoir. *Plast Reconstr Surg* 1984 Apr;73(4):678-683.
- (37) Beekman WH, Hage JJ, Jorna LB, Mulder JW. Augmentation mammoplasty: the story before the silicone bag prosthesis. *Ann Plast Surg* 1999 Oct;43(4):446-451.
- (38) Behranwala KA, Dua RS, Ross GM, Ward A, A'hern R, Gui GP. The influence of radiotherapy on capsule formation and aesthetic outcome after immediate breast reconstruction using bidimensional anatomical expander implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006;59(10):1043-1051.

- (39) 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. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006;59(1):27-34.
- (40) Benediktsson KP, Perbeck L. Survival in breast cancer after nipple-sparing subcutaneous mastectomy and immediate reconstruction with implants: a prospective trial with 13 years median follow-up in 216 patients. *Eur J Surg Oncol* 2008 Feb;34(2):143-148.
- (41) Bengtson BP, Van Natta BW, Murphy DK, Slicton A, Maxwell GP, Style 410 U.S. Core Clinical Study Group. Style 410 highly cohesive silicone breast implant core study results at 3 years. *Plast Reconstr Surg* 2007 Dec;120(7 Suppl 1):40S-48S.
- (42) Benson JR, Jatoi I, Keisch M, Esteva FJ, Makris A, Jordan VC. Early breast cancer. *Lancet* 2009 Apr 25;373(9673):1463-1479.
- (43) Benz CC. Impact of aging on the biology of breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008 Apr;66(1):65-74.
- (44) Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003 Aug 9;362(9382):419-427.
- (45) Berry M, Cucchiara V, Davies DM. Breast augmentation: Part III- Preoperative considerations and planning. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011 Apr 25.
- (46) Berry MG, Al-Mufti RA, Jenkinson AD et al. An audit of outcome including patient satisfaction with immediate breast reconstruction performed by breast surgeons. *Ann R Coll Surg Engl* 1998;80:173-177.
- (47) Berry MG, Davies DM. Breast augmentation: Part I--A review of the silicone prosthesis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010 Nov;63(11):1761-1768.

- (48) Berry MG, Fitoussi AD, Curnier A, Couturaud B, Salmon RJ. Oncoplastic breast surgery: a review and systematic approach. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010 Aug;63(8):1233-1243.
- (49) Berry T, Brooks S, Sydow N, Djohan R, Nutter B, Lyons J, et al. Complication rates of radiation on tissue expander and autologous tissue breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 2010 Oct;17 Suppl 3:202-210.
- (50) Bhatti P, Struewing JP, Alexander BH, Hauptmann M, Bowen L, Mateus-Pereira LH, et al. Polymorphisms in DNA repair genes, ionizing radiation exposure and risk of breast cancer in U.S. Radiologic technologists. *Int J Cancer* 2008 Jan 1;122(1):177-182.
- (51) Birido N, Geraghty JG. Quality control in breast cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2005 Aug;31(6):577-586.
- (52) Blondeel PN, Boeckx WD. Refinements in free flap breast reconstruction: the free bilateral deep inferior epigastric perforator flap anastomosed to the internal mammary artery. *Br J Plast Surg* 1994 Oct;47(7):495-501.
- (53) Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957 Sep;11(3):359-377.
- (54) Bloom HJ, Richardson WW, Harries EJ. Natural history of untreated breast cancer (1805-1933). Comparison of untreated and treated cases according to histological grade of malignancy. *Br Med J* 1962 Jul 28;2(5299):213-221.
- (55) Bodian CA, Perzin KH, Lattes R. Lobular neoplasia. Long term risk of breast cancer and relation to other factors. *Cancer* 1996 Sep 1;78(5):1024-1034.
- (56) Bodin F, Zink S, Lutz JC, Kadoch V, Wilk A, Bruant-Rodier C. Which breast reconstruction procedure provides the best long-term satisfaction? *Ann Chir Plast Esthet* 2010 Dec;55(6):547-552.
- (57) Boffeta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol* 2006;7:149-156.

- (58) Bostwick J, 3rd, Jurkiewicz MJ. Recent advances in breast reconstruction: transposition of the latissimus dorsi muscle singly or with the overlying skin. *Am Surg* 1980 Oct;46(10):537-547.
- (59) Bostwick J. Tratado de mamoplastia. Actualidades Médico Odontológicas Latinoamérica. Caracas 2001.
- (60) Botha JL, Bray F, Sankila R, Parkin DM. Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur J Cancer* 2003 Aug;39(12):1718-1729.
- (61) Boyd JB, Taylor GI, Corlett R. The vascular territories of the superior epigastric and the deep inferior epigastric systems. *Plast Reconstr Surg* 1984 Jan;73(1):1-16.
- (62) Brantigan OC. Evaluation of Hutchins' modification of radical mastectomy for cancer of the breast. *Am Surg* 1974 Feb;40(2):86-88.
- (63) Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res* 2004;6(6):229-239.
- (64) Breast. In: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY. Springer, 2002, pp 171-180.
- (65) Breasted JH. The Edwin Smith surgical Papyrus. The University of Chicago Press, Chicago, Ill; 1930.
- (66) Brinton LA, Malone KE, Coates RJ, Schoenberg JB, Swanson CA, Daling JR, et al. Breast enlargement and reduction: results from a breast cancer case-control study. *Plast Reconstr Surg* 1996 Feb;97(2):269-275.
- (67) Broberg A, Glas U, Gustafsson SA, Hellstrom L, Somell A. Relationship between mammographic pattern and estrogen receptor content in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1983;3(2):201-207.
- (68) Brooks Robey R, Hay N. Is Akt the "Warburg kinase"? Akt –energy metabolism interactions. *Seminars in Cancer Biology* 2009; 19:25-31.

- (69) Brown WJ, Burton NW, Rowan PJ. Updating the evidence on physical activity and health in women. *Am J Prev Med* 2007 Nov;33(5):404-411.
- (70) Buchholz TA, Austin-Seymour MM, Moe RE, Ellis GK, Livingston RB, Pelton JG, et al. Effect of delay in radiation in the combined modality treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Apr 30;26(1):23-35.
- (71) Buck DW, 2nd, Shenaq D, Heyer K, Kato C, Kim JY. Patient-subjective cosmetic outcomes following the varying stages of tissue expander breast reconstruction: the importance of completion. *Breast* 2010 Dec;19(6):521-526.
- (72) Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997 Mar 26;277(12):997-1003.
- (73) Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004 Apr 1;350(14):1430-1441.
- (74) Caffee HH, Mendenhall NP, Mendenhall WM, Bova FJ. Postoperative radiation and implant capsule contraction. *Ann Plast Surg* 1988 Jan;20(1):35-38.
- (75) Calle R, Pilleron JP, Schlienger P, Vilcoq JR. Conservative management of operable breast cancer: ten years experience at the Foundation Curie. *Cancer* 1978 Oct;42(4):2045-2053.
- (76) Camilleri IG, Malata CM, Stavrianos S, McLean NR. A review of 120 Becker permanent tissue expanders in reconstruction of the breast. *Br J Plast Surg* 1996 Sep;49(6):346-351.
- (77) Carpaneda CA, Ribeiro MT. Percentage of graft viability versus injected volume in adipose autotransplants. *Aesthetic Plast Surg* 1994 Winter;18(1):17-19.
- (78) Carter BA, Page DL. Phyllodes tumor of the breast: local recurrence versus metastatic capacity. *Hum Pathol* 2004 Sep;35(9):1051-1052.

- (79) Ceriani RL. Proceedings: Hormones and other factors controlling growth in the mammary gland: a review. *J Invest Dermatol* 1974 Jul;63(1):93-108.
- (80) Chajchir A. Fat injection: long-term follow-Up. *Aesthetic Plast Surg* 1996 Jul-Aug;20(4):291-296.
- (81) Chan CW, McCulley SJ, Macmillan RD. Autologous fat transfer--a review of the literature with a focus on breast cancer surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008 Dec;61(12):1438-1448.
- (82) Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, Zagars GK, Pisters PW, Pollock RE, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer* 2000 Oct 1;89(7):1502-1511.
- (83) Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res* 2008 Mar 1;14(5):1368-1376.
- (84) Cheung KL, Wong AW, Parker H, Li VW, Winterbottom L, Morgan DA, et al. Pathological features of primary breast cancer in the elderly based on needle core biopsies--a large series from a single centre. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008 Sep;67(3):263-267.
- (85) Chew BK, Yip C, Malyon AD. Becker expander implants: truly a long term single stage reconstruction? *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010 Aug;63(8):1300-1304.
- (86) Cicchetti S, Leone MS, Franchelli S, Santi PL. One-stage breast reconstruction using McGhan Style 150 bidimensional expanders: a review of 107 implants with six years experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006;59(10):1037-1042.
- (87) Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, 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 Dec 17;366(9503):2087-2106.

(88) Clough KB, Cuminet J, Fitoussi A, Nos C, Mosseri V. Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction. *Ann Plast Surg* 1998 Nov;41(5):471-481.

(89) Clough KB, Nos C, Fitoussi A, Couturaud B, Inguenault C, Sarfati I. Partial reconstruction after conservative treatment for breast cancer: classification of sequelae and treatment options. *Ann Chir Plast Esthet* 2008 Apr;53(2):88-101.

(90) Clough KB, O'Donoghue JM, Fitoussi AD, Nos C, Falcou MC. Prospective evaluation of late cosmetic results following breast reconstruction: I. Implant reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2001 Jun;107(7):1702-1709.

(91) Clough KB, O'Donoghue JM, Fitoussi AD, Vlastos G, Falcou MC. Prospective evaluation of late cosmetic results following breast reconstruction: II. Tram flap reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2001 Jun;107(7):1710-1716.

(92) Clouth B, Chandrasekharan S, Inwang R, Smith S, Davidson N, Sauven P. The surgical management of patients who achieve a complete pathological response after primary chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007 Oct;33(8):961-966.

(93) Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007 Feb 10;25(5):486-492.

(94) Codner MA, Diego Mejia J, Locke MB, Mahoney A, Thiels C, Nahai FR, et al. 15 Year Experience with Primary Breast Augmentation. *Plast Reconstr Surg* 2010 Nov 17.

(95) Coleman SR. Facial recontouring with liposuction. *Clin Plast Surg* 1997 Apr;24(2):347-367.

(96) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002 Jul 20;360(9328):187-195.

(97) Collis N, Sharpe DT. Breast reconstruction by tissue expansion. A retrospective technical review of 197 two-stage delayed reconstructions following mastectomy for malignant breast disease in 189 patients. *Br J Plast Surg* 2000 Jan;53(1):37-41.

(98) Colonna M, Delafosse P, Uhry Z, Poncet F, Arveux P, Molinie F, et al. Is breast cancer incidence increasing among young women? An analysis of the trend in France for the period 1983-2002. *Breast* 2008 Jun;17(3):289-292.

(99) Cook RR, DeLongchamp RR, Woodbury M, Perkins LL, Harrison MC. The prevalence of women with breast implants in the United States--1989. *J Clin Epidemiol* 1995 Apr;48(4):519-525.

(100) Cordeiro PG, McCarthy CM. A single surgeon's 12-year experience with tissue expander/implant breast reconstruction: part II. An analysis of long-term complications, aesthetic outcomes, and patient satisfaction. *Plast Reconstr Surg* 2006 Sep 15;118(4):832-839.

(101) Cordeiro PG, McCarthy CM. A single surgeon's 12-year experience with tissue expander/implant breast reconstruction: part I. A prospective analysis of early complications. *Plast Reconstr Surg* 2006 Sep 15;118(4):825-831.

(102) 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. *Plast Reconstr Surg* 2004 Mar;113(3):877-881.

(103) Cornford EJ, Evans AJ, James JJ, Burrell HC, Pinder SE, Wilson AR. The pathological and radiological features of screen-detected breast cancers

diagnosed following arbitration of discordant double reading opinions. Clin Radiol 2005 Nov;60(11):1182-1187.

(104) Coughlin SS, Ekwueme DU. Breast cancer as a global health concern. Cancer Epidemiol 2009 Nov;33(5):315-318.

(105) Cox CE, Jakub JW. Re: Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? Am Surg 2002 May;68(5):500-502.

(106) Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, Salud C, Ku NN, Dupont E, et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? Am Surg 2001 Jun;67(6):513-9; discussion 519-21.

(107) Cox DB, Kent JC, Casey TM, Owens RA, Hartmann PE. Breast growth and the urinary excretion of lactose during human pregnancy and early lactation: endocrine relationships. Exp Physiol 1999 Mar;84(2):421-434.

(108) Cox DB, Owens RA, Hartmann PE. Blood and milk prolactin and the rate of milk synthesis in women. Exp Physiol 1996 Nov;81(6):1007-1020.

(109) Cregan MD, Hartmann PE. Computerized breast measurement from conception to weaning: clinical implications. J Hum Lact 1999 Jun;15(2):89-96.

(110) Cronin TD, Greenberg RL. Our experiences with the silastic gel breast prosthesis. Plast Reconstr Surg 1970 Jul;46(1):1-7.

(111) Cronin TD, Upton J, McDonough JM. Reconstruction of the breast after mastectomy. Plast Reconstr Surg 1977 Jan;59(1):1-14.

(112) Cunningham B. The Mentor Study on Contour Profile Gel Silicone MemoryGel Breast Implants. Plast Reconstr Surg 2007 Dec;120(7 Suppl 1):33S-39S.

(113) Cutuli B, De Lafontan B, Vitali E, Costa L, Aristei C, Marchal C, et al. Breast conserving treatment (BCT) for stage I-II breast cancer in elderly women: analysis of 927 cases. Crit Rev Oncol Hematol 2009 Jul;71(1):79-88.

- (114) Daidone MG, Coradini D, Martelli G, Veneroni S. Primary breast cancer in elderly women: biological profile and relation with clinical outcome. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003 Mar;45(3):313-325.
- (115) Damen TH, de Bekker-Grob EW, Mureau MA, Menke-Pluijmers MB, Seynaeve C, Hofer SO, et al. Patients' preferences for breast reconstruction: a discrete choice experiment. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011 Jan;64(1):75-83.
- (116) Dancey A, Nassimizadeh A, Levick P. Capsular contracture- What are the risk factors? A 14 year series of 1400 consecutive augmentations. *Journal of Plast, Reconstr. And Aesthetic Surg* 2012;65:213-218.
- (117) De Cicco C, Pizzamiglio M, Trifiro G, Luini A, Ferrari M, Prisco G, et al. Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and surgical biopsy in breast cancer. Technical aspects. *Q J Nucl Med* 2002 Jun;46(2):145-151.
- (118) De Lena M, Zucali R, Viganotti G, Valagussa P, Bonadonna G. Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1978;1(1):53-59.
- (119) De Waard F. Preventive intervention in breast cancer, but when? *Eur J Cancer Prev* 1992 Oct;1(6):395-399.
- (120) Del Pozo JL, Tran NV, Petty PM, Johnson CH, Walsh MF, Bite U, et al. Pilot study of association of bacteria on breast implants with capsular contracture. *J Clin Microbiol* 2009 May;47(5):1333-1337.
- (121) Delgado JF, Garcia-Guilarte RF, Palazuelo MR, Mendez JI, Perez CC. Immediate breast reconstruction with direct, anatomic, gel-cohesive, extra-projection prosthesis: 400 cases. *Plast Reconstr Surg* 2010 Jun;125(6):1599-1605.
- (122) della Rovere GQ, Nava M, Bonomi R, Catanuto G, Benson JR. Skin-reducing mastectomy with breast reconstruction and sub-pectoral implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008 Nov;61(11):1303-1308.

(123) Den Otter W, Merchant TE, Beijerinck D, Koten JW. Breast cancer induction due to mammographic screening in hereditarily affected women. *Anticancer Res* 1996 Sep-Oct;16(5B):3173-3175.

(124) Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000 Apr 5;92(7):550-556.

(125) Dolan JT, Granchi TS, Miller CC, 3rd, Brunicardi FC. Low use of breast conservation surgery in medically indigent populations. *Am J Surg* 1999 Dec;178(6):470-474.

(126) dos Santos Silva I, Mangtani P, McCormack V, Bhakta D, McMichael AJ, Sevak L. Phyto-oestrogen intake and breast cancer risk in South Asian women in England: findings from a population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 2004 Oct;15(8):805-818.

(127) Duffy SW, Tabar L, Chen HH, Holmqvist M, Yen MF, Abdsalah S, et al. The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties. *Cancer* 2002 Aug 1;95(3):458-469.

(128) Durbecq V, Ameye L, Veys I, Paesmans M, Desmedt C, Sirtaine N, et al. A significant proportion of elderly patients develop hormone-dependant "luminal-B" tumours associated with aggressive characteristics. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008 Jul;67(1):80-92.

(129) Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group. Effects of Radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106.

(130) Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;351:1451-1467.

(131) EORTC Breast Cancer Cooperative Group, EORTC Radiotherapy Group, Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006 Jul 20;24(21):3381-3387.

(132) Escudero FJ. Reacción tisular a diferentes tipos de superficie y localizaciones de implantes mamarios de silicona. Estudio comparativo experimental (Tesis Doctoral). Pamplona: Universidad de Navarra, 1998

(133) Escudero FJ. Historical evolution of breast reconstruction. *An Sist Sanit Navar* 2005;28 Suppl 2:7-18.

(134) Everson RB, Li FP, Fraumeni JF, Jr, Fishman J, Wilson RE, Stout D, et al. Familial male breast cancer. *Lancet* 1976 Jan 3;1(7949):9-12.

(135) Farhat MH, El-Saghir NS, Shamseddine AI. Modified resistance to chemotherapy and trastuzumab by bevacizumab in locally recurrent breast cancer. *Breast* 2009 Feb;18(1):66-68.

(136) Farrow DC, Hunt WC, Samet JM. Geographic variation in the treatment of localized breast cancer. *N Engl J Med* 1992 Apr 23;326(17):1097-1101.

(137) Feldman EM, Kontoyiannis DP, Sharabi SE, Lee E, Kaufman Y, Heller L. Breast implant infections: is cefazolin enough? *Plast Reconstr Surg* 2010 Sep;126(3):779-785.

(138) Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World J Surg* 1994 Jan-Feb;18(1):63-69.

(139) Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, 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 Oct 17;347(16):1233-1241.

(140) Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol* 2001 Aug;28(4):400-418.

(141) Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Palekar AS, Paik SM, Suarez CM, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. Five-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer* 1996 Oct 1;78(7):1403-1416.

(142) Foo IT, Coleman DJ, Holmes JD, Palmer JH, Sharpe DT. Delay between expansion and expander/implant exchange in breast reconstruction--a prospective study. *Br J Plast Surg* 1992 May-Jun;45(4):279-283.

(143) Ford K, Marcus E, Lum B. Breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Dis Mon* 1999 Sep;45(9):333-405.

(144) Forrest AP, Everington D, McDonald CC, Steele RJ, Chetty U, Stewart HJ. The Edinburgh randomized trial of axillary sampling or clearance after mastectomy. *Br J Surg* 1995 Nov;82(11):1504-1508.

(145) Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. Frequency, sites of relapse, and outcome of regional node failures following conservative surgery and radiation for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 Oct;17(4):703-710.

(146) Francis SH, Ruberg RL, Stevenson KB, Beck CE, Ruppert AS, Harper JT, et al. Independent risk factors for infection in tissue expander breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2009 Dec;124(6):1790-1796.

(147) Frisell J, Eklund G, Hellstrom L, Lidbrink E, Rutqvist LE, Somell A. Randomized study of mammography screening--preliminary report on mortality in the Stockholm trial. *Breast Cancer Res Treat* 1991 Mar;18(1):49-56.

- (148) Fruhstorfer BH, Hodgson EL, Malata CM. Early experience with an anatomical soft cohesive silicone gel prosthesis in cosmetic and reconstructive breast implant surgery. *Ann Plast Surg* 2004 Dec;53(6):536-542.
- (149) Fucks A. Physiology and endocrinology of lactation, in *Obstetrics: Normal and problem pregnancies*. New York; Churchill Livingstone 1989;549.
- (150) Gabriel SE, Woods JE, O'Fallon WM, Beard CM, Kurland LT, Melton LJ,3rd. Complications leading to surgery after breast implantation. *N Engl J Med* 1997 Mar 6;336(10):677-682.
- (151) Gahm J, Edsander-Nord A, Jurell G, Wickman M. No differences in aesthetic outcome or patient satisfaction between anatomically shaped and round expandable implants in bilateral breast reconstruction: a randomized study. *Plast Reconstr Surg* 2010;126(5):1419-1427.
- (152) Gajdos C, Tartter PI, Estabrook A, Gistrak MA, Jaffer S, Bleiweiss IJ. Relationship of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol* 2002 May;80(1):4-11.
- (153) Garassino I, Gullo G, Orefice S, Tondulli L, Masci G, Salvini P, et al. Outcome of T1N0M0 breast cancer in relation to St. Gallen risk assignment criteria for adjuvant therapy. *Breast* 2009 Aug;18(4):263-266.
- (154) Garcia-Tutor E, Alonso-Burgos A, Marre D, Adrian CA. Radiotransparency of polyvinylpyrrolidone-hydrogel and hydrogel breast implants: a quantitative analysis with mastectomy specimens. *Aesthetic Plast Surg* 2011 Apr;35(2):203-210.
- (155) Garusi C, Lohsiriwat V, Brenelli F, Galimberti VE, De Lorenzi F, Rietjens M, et al. The value of latissimus dorsi flap with implant reconstruction for total mastectomy after conservative breast cancer surgery recurrence. *Breast* 2011 Apr;20(2):141-144.

- (156) Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, Toesca A, De Oliveira H, Sangalli C, et al. Breast-conserving surgery in 201 very young patients (<35 years). *Breast* 2010 Feb;19(1):55-58.
- (157) Gerber M. Cáncer de mama y estilo de vida. *Ginecología y Obstetricia Práctica* 2007;38:6-8.
- (158) Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006 Dec 28;355(26):2733-2743.
- (159) Gillies H, Millard DR Jr. *The principles and art of plastic surgery*. Boston: Little, Brown and Company 1957:175-179.
- (160) Gil-Rendo A, Martinez-Regueira F, Zornoza G, Garcia-Velloso MJ, Beorlegui C, Rodriguez-Spiteri N. Association between [18F]fluorodeoxyglucose uptake and prognostic parameters in breast cancer. *Br J Surg* 2009 Feb;96(2):166-170.
- (161) Gogvadze V, Orrenius S, Zhivotovsky B. Mitochondria as targets for chemotherapy. *Apoptosis* 2009 Apr;14(4):624-640.
- (162) Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007 Jul;18(7):1133-1144.
- (163) Golshan M, Garber JE, Gelman R, Tung N, Smith BL, Troyan S, et al. Does neoadjuvant bevacizumab increase surgical complications in breast surgery? *Ann Surg Oncol* 2011 Mar;18(3):733-737.
- (164) Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Kau SW, Eralp Y, Erlichman J, Valero V, et al. Women age < or = 35 years with primary breast carcinoma: disease features at presentation. *Cancer* 2005 Jun 15;103(12):2466-2472.

- (165) Goodwin SJ, McCarthy CM, Pusic AL, Bui D, Howard M, Disa JJ, et al. Complications in smokers after postmastectomy tissue expander/implant breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 2005 Jul;55(1):16-19; discussion 19-20.
- (166) Goyal A, Mansel RE. Haematoma as a late complication after breast reconstruction with implant. *Br J Plast Surg* 2003 Mar;56(2):189-191.
- (167) Gross E, Hannoun-Levi JM, Rouanet P, Houvenaeghel G, Teissier E, Ellis S, et al. Evaluation of immediate breast reconstruction and radiotherapy: factors associated with complications. *Cancer Radiother* 2010 Dec;14(8):704-710.
- (168) Grotting JC. The free abdominoplasty flap for immediate breast reconstruction. *Ann Plast Surg* 1991 Oct;27(4):351-354.
- (169) Groupe Européen de Curietherapy – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology Trial Website. Accessed July 22, 2008. Available from: <http://www.apbi.uni-erlangen.de/outline/outline.html>.
- (170) Gruber RP, Kahn RA, Lash H, Maser MR, Apfelberg DB, Laub DR. Breast reconstruction following mastectomy: a comparison of submuscular and subcutaneous techniques. *Plast Reconstr Surg* 1981 Mar;67(3):312-317.
- (171) Guarneri V, Broglio K, Kau SW, Cristofanilli M, Buzdar AU, Valero V, et al. Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 2006 Mar 1;24(7):1037-1044.
- (172) Guisantes E, Fontdevila J, Rodriguez G. Autologous fat grafting for unaesthetic scars correction. *Ann Plast Surg* 2011; FALTA
- (173) Guyomard V, Leinster S, Wilkinson M, Servant JM, Pereira J. A Franco-British patients' and partners' satisfaction audit of breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009 Jun;62(6):782-789.
- (174) Hahn CA, Marks LB, Chen DY, Lind PA, Lind HM, Prosnitz LR. Breast conservation rates-barriers between tertiary care and community practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Apr 1;55(5):1196-1199.

(175) Hall NJ, Evans AJ, Kollias J, Denley H, Pinder SE, Ellis IO, et al. Bilateral breast carcinomas: do they have similar mammographic features? *Clin Radiol* 1999 Jul;54(7):434-437.

(176) 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. *Ann Surg* 1894 Nov;20(5):497-555.

(177) Halverson KJ, Taylor ME, Perez CA, Garcia DM, Myerson R, Philpott G, et al. Regional nodal management and patterns of failure following conservative surgery and radiation therapy for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 Jul 15;26(4):593-599.

(178) Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, Suman V, Pierce L, Solin L, et al. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol* 2009 Jun 1;27(16):2638-2644.

(179) Handel N, Cordray T, Gutierrez J, Jensen JA. A long-term study of outcomes, complications, and patient satisfaction with breast implants. *Plast Reconstr Surg* 2006 Mar;117(3):757-67; discussion 768-72.

(180) Hammond DC. Tissue expander/implant breast reconstruction. *Operative techniques in Plastic and Reconstructive Surgery* 1999;6(1):7-14.

(181) Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999 Jan 14;340(2):77-84.

(182) Hartrampf CR, Jr. The transverse abdominal island flap for breast reconstruction. A 7-year experience. *Clin Plast Surg* 1988 Oct;15(4):703-716.

(183) Hayden TJ, Bonney RC, Forsyth IA. Ontogeny and control of prolactin receptors in the mammary gland and liver of virgin, pregnant and lactating rats. *J Endocrinol* 1979 Feb;80(2):259-269.

(184) Heden P, Jernbeck J, Hober M. Breast augmentation with anatomical cohesive gel implants: the world's largest current experience. *Clin Plast Surg* 2001 Jul;28(3):531-552.

(185) Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003 Mar 15;21(6):976-983.

(186) Henderson IC, Canellos GP. Cancer of the breast: the past decade (second of two parts). *N Engl J Med* 1980 Jan 10;302(2):78-90.

(187) Henriksen TF, Fryzek JP, Hölmich LR, McLaughlin JK, Kjoller K, Hoyer AP, Olsen JH, Friis S.. Surgical intervention and capsular contracture after breast augmentation: a prospective study of risk factors. *Ann Plast Surg.* 2005 Apr;54(4):343-51

(188) Hirsch EM, Seth AK, Dumanian GA, et al. Outcomes of tissue expander/implant breast reconstruction in the setting of prereconstruction radiation. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:354-361.

(189) Hoffmann J, Wallwiener D. Classifying breast cancer surgery: a novel, complexity-based system for oncological, oncoplastic and reconstructive procedures, and proof of principle by analysis of 1225 operations in 1166 patients. *BMC Cancer* 2009 Apr 8;9:108.

(190) Holdsworth WG. A method of reconstructing the breast. *Br J Plast Surg* 1956 Jul;9(2):161-162.

(191) Holland R, Connolly JL, Gelman R, Mravunac M, Hendriks JH, Verbeek AL, et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 1990 Jan;8(1):113-118.

- (192) Holmes JD. Capsular contracture after breast reconstruction with tissue expansion. *Br J Plast Surg*. 1989 Sep;42(5):591-4.
- (193) Holmstrom H. The free abdominoplasty flap and its use in breast reconstruction. An experimental study and clinical case report. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1979;13(3):423-427.
- (194) Holmstrom H, Lossing C. The lateral thoracodorsal flap in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1986 Jun;77(6):933-943.
- (195) Houssami N, Irwig L, Ciatto S. Radiological surveillance of interval breast cancers in screening programmes. *Lancet Oncol* 2006 Mar;7(3):259-265.
- (196) Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg UR, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002 Aug 15;20(16):3396-3403.
- (197) Hsieh F, Shah A, Malata CM. Experience with the Mentor Contour Profile Becker-35 expandable implants in reconstructive breast surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010 Jul;63(7):1124-1130.
- (198) Huang CK, Handel N. Effects of Singulair (montelukast) treatment for capsular contracture. *Aesthet Surg J* 2010 May-Jun;30(3):404-408.
- (199) Hui Z, Li Y, Yu Z, Liao Z. Survey on use of postmastectomy radiotherapy for breast cancer in China. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 Nov 15;66(4):1135-1142.
- (200) Hvilsum GB, Holmich LR, Henriksen TF, Lipworth L, McLaughlin JK, Friis S. Local complications after cosmetic breast augmentation: results from the Danish Registry for Plastic Surgery of the Breast. *Plast Surg Nurs* 2010 Jul-Sep;30(3):172-179.

- (201) Hvilson GB, Holmich LR, Steding-Jessen M, Frederiksen K, Henriksen TF, Lipworth L, et al. Delayed breast implant reconstruction: A 10-year prospective study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011 Aug 22.
- (202) Ildefonso C, Vazquez J, Guinea O, Perez A, Fernandez A, Corte MD, et al. The mammographic appearance of breast carcinomas of invasive ductal type: relationship with clinicopathological parameters, biological features and prognosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 Feb;136(2):224-231.
- (203) Iwuagwu FC, Frame JD. Silicone breast implants: complications. *Br J Plast Surg* 1997 Dec;50(8):632-636.
- (204) Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N Engl J Med* 2000 Mar 16;342(11):781-790.
- (205) Jarrett JR, Cutler RG, Teal DF. Subcutaneous mastectomy in small, large, or ptotic breasts with immediate submuscular placement of implants. *Plast Reconstr Surg* 1978 Nov;62(5):702-705.
- (206) Jaspers JE, Rottenberg S, Jonkers J. Therapeutic options for triple-negative breast cancers with defective homologous recombination. *Biochim Biophys Acta* 2009 Dec;1796(2):266-280.
- (207) Jayasinghe UW, Boyages J. Tumour location is not an independent prognostic factor for survival following a diagnosis of breast cancer. *Breast* 2009 Feb;18(1):41-46.
- (208) Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006 Mar-Apr;56(2):106-130.
- (209) Kaklamani VG, Gradishar WJ. Gene expression in breast cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2006 Mar;7(2):123-128.
- (210) Kamel M, Protzner K, Fornasier V, Peters W, Smith D, Ibanez D. The peri-implant breast capsule: an immunophenotypic study of capsules taken at explantation surgery. *J Biomed Mater Res* 2001;58(1):88-96.

(211) Karacaoglu E, Kizilkaya E, Cermik H, Zienowicz R. The role of recipient sites in fat-graft survival: experimental study. *Ann Plast Surg* 2005 Jul;55(1):63-8; discussion 68.

(212) Kearney AJ, Murray M. Breast cancer screening recommendations: is mammography the only answer? *J Midwifery Womens Health* 2009 Sep-Oct;54(5):393-400.

(213) Keis M, Arthur D, Patel R, et al. American Brachytherapy Society Breast Brachytherapy Task group. American Brachytherapy Society. February 2007. Available from http://www.americanbrachytherapy.org/resources/abs_breast_brachytherapy_taskgroup.pdf.

(214) Kelsey JL, Horn-Ross PL. Breast cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):7-16.

(215) Keynes G. The Place of Radium in the Treatment of Cancer of the Breast. *Ann Surg* 1937 Oct;106(4):619-630.

(216) Khoo A, Kroll SS, Reece GP, Miller MJ, Evans GR, Robb GL, et al. A comparison of resource costs of immediate and delayed breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1998 Apr;101(4):964-8; discussion 969-70.

(217) Knauer M, Haid A, Schneider Y, Koberle-Wuhrer R, Lang A, Winder T, et al. Adjuvant extension of chemotherapy after neoadjuvant therapy may not improve outcome in early-stage breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009 Aug;35(8):798-804.

(218) Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002 Oct;225(1):165-175.

(219) Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, Finn R, Yang G, Rahmeh M, et al. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-

overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res* 2006 Feb 1;66(3):1630-1639.

(220) Kontos M, Lewis RS, Luchtenborg M, Holmberg L, Hamed H. Does immediate breast reconstruction using free flaps lead to delay in the administration of adjuvant chemotherapy for breast cancer? *Eur J Surg Oncol* 2010 Aug;36(8):745-749.

(221) Koshima I, Soeda S. Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle. *Br J Plast Surg* 1989 Nov;42(6):645-648.

(222) Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. *Cancer Cell* 2008 Jun;13(6):472-482.

(223) Kronowitz SJ, Robb GL. Radiation therapy and breast reconstruction: A critical review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:395-408.

(224) Krueger EA, Wilkins EG, Strawderman M, Cederna P, Goldfarb S, Vicini FA, et al. Complications and patient satisfaction following expander/implant breast reconstruction with and without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Mar 1;49(3):713-721.

(225) Kyndi M, Overgaard M, Nielsen HM, Sorensen FB, Knudsen H, Overgaard J. High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c. *Radiother Oncol* 2009 Jan;90(1):74-79.

(226) La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Decarli A, Giacosa A, Lipworth L. Olive oil, other dietary fats, and the risk of breast cancer (Italy). *Cancer Causes Control* 1995 Nov;6(6):545-550.

(227) LeDran HF. Memoires avec un précis de plusieurs observations sur le cancer. *Mem Acad R Chir* 1757;3:1-54.

(228) Leinung S, Horn LC, Backe J. Male breast cancer: history, epidemiology, genetic and histopathology. *Zentralbl Chir* 2007 Oct;132(5):379-385.

(229) Levi B, Rademaker AW, Fine NA, Mustoe TA. Comparison of breast implant deflation for mentor anterior and posterior valve designs in aesthetic and reconstructive patients. *Plast Reconstr Surg* 2008 Sep;122(3):685-692.

(230) Levine M, Moutquin JM, Walton R, Feightner J, Canadian Task Force on Preventive Health Care and the Canadian Breast Cancer Initiative's Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Chemoprevention of breast cancer. A joint guideline from the Canadian Task Force on Preventive Health Care and the Canadian Breast Cancer Initiative's Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. *CMAJ* 2001 Jun 12;164(12):1681-1690.

(231) Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, Andre F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008 Mar 10;26(8):1275-1281.

(232) Linn SC, Van 't Veer LJ. Clinical relevance of the triple-negative breast cancer concept: genetic basis and clinical utility of the concept. *Eur J Cancer* 2009 Sep;45 Suppl 1:11-26.

(233) Loman N, Johannsson O, Kristoffersson U, Olsson H, Borg A. Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001 Aug 15;93(16):1215-1223.

(234) Longacre JJ, Destefano GA, Holmstrand K. Breast reconstruction with local derma and fat pedicle flaps. *Plast Reconstr Surg Transplant Bull* 1959 Dec;24:563-576.

(235) Lopez-Abente G, Pollan M, Aragonés N, Perez Gomez B, Hernandez Barrera V, Lope V, et al. State of cancer in Spain: incidence. *An Sist Sanit Navar* 2004 May-Aug;27(2):165-173.

(236) Lose F, Lovelock P, Chenevix-Trench G, et al. Variation in the RAD51 gene and familial breast cancer. *Breast Cancer Res* 2006;8:26.

(237) Lose F, Lovelock P, Chenevix-Trench G, Mann GJ, Pupo GM, Spurdle AB, et al. Variation in the RAD51 gene and familial breast cancer. *Breast Cancer Res* 2006;8(3):R26.

(238) Losken A, Elwood ET, Styblo TM, Bostwick J,3rd. The role of reduction mammoplasty in reconstructing partial mastectomy defects. *Plast Reconstr Surg* 2002 Mar;109(3):968-75; discussion 976-7.

(239) Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB,3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005 Oct 20;23(30):7703-7720.

(240) Mahdi S, Jones T, Nicklin S, McGeorge DD. Expandable anatomical implants in breast reconstructions: a prospective study. *Br J Plast Surg* 1998 Sep;51(6):425-430.

(241) Majdak-Paredes EJ, Fatah F. Hereditary breast cancer syndromes and clinical implications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009 Feb;62(2):181-189.

(242) Mandrekas AD, Zambacos GJ, Katsantoni PN. Immediate and delayed breast reconstruction with permanent tissue expanders. *Br J Plast Surg* 1995 Dec;48(8):572-578.

(243) Mannino M, Yarnold JR. Local relapse rates are falling after breast conserving surgery and systemic therapy for early breast cancer: can radiotherapy ever be safely withheld? *Radiother Oncol* 2009 Jan;90(1):14-22.

(244) Marques M, Brown SA, Oliveira I, Cordeiro MN, Morales-Helguera A, Rodrigues A, et al. Long-term follow-up of breast capsule contracture rates in cosmetic and reconstructive cases. *Plast Reconstr Surg* 2010 Sep;126(3):769-778.

(245) Martensen RL. Cancer: medical history and the framing of a disease. *JAMA* 1994 Jun 22-29;271(24):1901.

- (246) Martínez Marín V, Muñoz AJ, Viñuela MC. Tratamiento con fulvestrant en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado tras tratamiento hormonal previo. *Med Clin (Barc)* 2009;133(10):371-374.
- (247) Masia J, Clavero JA, Larranaga JR, Alomar X, Pons G, Serret P. Multidetector-row computed tomography in the planning of abdominal perforator flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006;59(6):594-599.
- (248) Mathew J, Asgeirsson KS, Cheung KL, Chan S, Dahda A, Robertson JF. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: a review of the literature and future directions. *Eur J Surg Oncol* 2009 Feb;35(2):113-122.
- (249) Mathew J, Asgeirsson KS, Jackson LR, Cheung KL, Robertson JF. Neoadjuvant endocrine treatment in primary breast cancer - review of literature. *Breast* 2009 Dec;18(6):339-344.
- (250) Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005 Feb 2;97(3):188-194.
- (251) Maxwell GP. Iginio Tansini and the origin of the latissimus dorsi musculocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg* 1980 May;65(5):686-692.
- (252) Maxwell GP, Falcone PA. Eighty-four consecutive breast reconstructions using a textured silicone tissue expander. *Plast Reconstr Surg* 1992 Jun;89(6):1022-34; discussion 1035-6.
- (253) Maxwell GP, Hammond DC. Breast implants: smooth vs. textured. *Adv Plast Reconstr Surg* 1993;9:209-220.
- (254) McCarthy CM, Disa JJ, Pusic AL, Mehrara BJ, Cordeiro PG. The effect of closed-suction drains on the incidence of local wound complications following tissue expander/implant reconstruction: a cohort study. *Plast Reconstr Surg* 2007 Jun;119(7):2018-2022.
- (255) McCarthy CM, Klassen AF, Cano SJ, Scott A, Vanlaeken N, Lennox PA, et al. Patient satisfaction with postmastectomy breast reconstruction: a

comparison of saline and silicone implants. *Cancer* 2010 Dec 15;116(24):5584-5591.

(256) McCarthy CM, Mehara BJ, Riedel E, Davidge K, Hinson A, Disa JJ, et al. Predicting complications following expander/implant breast reconstruction: an outcomes analysis based on preoperative clinical risk. *Plast Reconstr Surg* 2008 Jun;121(6):1886-1892.

(257) McCraw JB, Dibbell DG. Experimental definition of independent myocutaneous vascular territories. *Plast Reconstr Surg* 1977 Aug;60(2):212-220.

(258) McGraw JB, Papp C, Edwards A, et al. The autogenous latissimus breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 1994;21:279-288.

(259) McWhirter R. The value of simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of cancer of the breast. *Br J Radiol* 1948 Dec;21(252):599-610.

(260) Medina PJ, Goodin S. Lapatinib: a dual inhibitor of human epidermal growth factor receptor tyrosine kinases. *Clin Ther* 2008 Aug;30(8):1426-1447.

(261) Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001 Jul 19;345(3):159-164.

(262) Menendez JA, Vazquez-Martin A, Colomer R, Brunet J, Carrasco-Pancorbo A, Garcia-Villalba R, et al. Olive oil's bitter principle reverses acquired autoresistance to trastuzumab (Herceptin) in HER2-overexpressing breast cancer cells. *BMC Cancer* 2007 May 9;7:80.

(263) Metcalfe KA, Semple JL, Narod SA. Time to reconsider subcutaneous mastectomy for breast-cancer prevention? *Lancet Oncol* 2005 Jun;6(6):431-434.

(264) Mettlin C. Global breast cancer mortality statistics. *CA Cancer J Clin* 1999 May-Jun;49(3):138-144.

- (265) Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 2007 Oct;94(10):1189-1200.
- (266) Milanese TR, Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Vierkant RA, Maloney SD, et al. Age-related lobular involution and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006 Nov 15;98(22):1600-1607.
- (267) Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *CMAJ* 1992 Nov 15;147(10):1477-1488.
- (268) Mintzer D, Glassburn J, Mason BA, Sataloff D. Breast cancer in the very young patient: a multidisciplinary case presentation. *Oncologist* 2002;7(6):547-554.
- (269) Mitchem J, Herrmann D, Margenthaler JA, Aft RL. Impact of neoadjuvant chemotherapy on rate of tissue expander/implant loss and progression to successful breast reconstruction following mastectomy. *Am J Surg* 2008 Oct;196(4):519-522.
- (270) Miyoshi Y, Iwao K, Ikeda N, et al. Breast cancer risk associated with polymorphism in CYP19 in Japanese women. *Int J cancer* 200;89:325-328.
- (271) Molino A, Giovannini M, Auriemma A, Fiorio E, Mercanti A, Mandara M, et al. Pathological, biological and clinical characteristics, and surgical management, of elderly women with breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006 Sep;59(3):226-233.
- (272) Moscatello DK, Dougherty M, Narins RS, Lawrence N. Cryopreservation of human fat for soft tissue augmentation: viability requires use of cryoprotectant and controlled freezing and storage. *Dermatol Surg* 2005 Nov;31(11 Pt 2):1506-1510.

(273) Mustonen P, Lepisto J, Papp A, Berg M, Pietilainen T, Kataja V, et al. The surgical and oncological safety of immediate breast reconstruction. *Eur J Surg Oncol* 2004 Oct;30(8):817-823.

(274) Nabholz JM, Cantin J, Chang J, Guevin R, Patel R, Tkaczuk K, et al. Phase III trial comparing granulocyte colony-stimulating factor to leridistim in the prevention of neutropenic complications in breast cancer patients treated with docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide: results of the BCIRG 004 trial. *Clin Breast Cancer* 2002 Oct;3(4):268-275.

(275) Nahabedian MY, Tsangaris T, Momen B, Manson PN. Infectious complications following breast reconstruction with expanders and implants. *Plast Reconstr Surg* 2003 Aug;112(2):467-476.

(276) Nahleh Z, Girnius S. Male breast cancer: a gender issue. *Nat Clin Pract Oncol* 2006 Aug;3(8):428-437.

(277) Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerdt A, Montgomery L, Petrek J, et al. The risk of axillary relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillary lymph node dissection: a follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg* 2004 Sep;240(3):462-8; discussion 468-71.

(278) Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet* 2000 Dec 2;356(9245):1876-1881.

(279) Nattkemper TW, Arrrich B, Lichte O, Timm W, Degenhard A, Pointon L, et al. Evaluation of radiological features for breast tumour classification in clinical screening with machine learning methods. *Artif Intell Med* 2005 Jun;34(2):129-139.

(280) Nava MB, Spano A, Cadenelli P, Colombetti A, Menozzi A, Pennati A, et al. Extra-projected implants as an alternative surgical model for breast reconstruction. Implantation strategy and early results. *Breast* 2008 Aug;17(4):361-366.

- (281) Neuber F. Fettransplantation. Chir Kongr Verhandl Dsch Gesellch Chir 1893;22:66.
- (282) Nguyen MD, Chen C, Colakoglu S, Morris DJ, Tobias AM, Lee BT. Infectious Complications Leading to Explantation in Implant-Based Breast Reconstruction With AlloDerm. *Eplasty* 2010 Jun 30;10:e48.
- (283) Niechajev I, Sevcuk O. Long-term results of fat transplantation: clinical and histologic studies. *Plast Reconstr Surg* 1994 Sep;94(3):496-506.
- (284) NICE. Improving outcomes in breast cancer-manual update. London: National Institute for Clinical Excellence; 2002.
- (285) NSABP B-39/RTOG 0413 protocol document. National surgical adjuvant breast and bowel project. March 13, 2007. Available from: <https://members.nsabp.pitt.edu/B39_protocol.pdf>.
- (286) Ogunleye AA, De Blacam C, Curtis MS et al. An análisis of delayed breast reconstruction outcomes as recorded in American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. *Journal of Plast, Reconstr. And Aesthetic Surg* 2012;65: 289-295.
- (287) Olivari N. The latissimus flap. *Br J Plast Surg* 1976 Apr;29(2):126-128.
- (288) Olmos RA, Vidal-Sicart S, Nieweg OE. SPECT-CT and real-time intraoperative imaging: new tools for sentinel node localization and radioguided surgery? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009 Jan;36(1):1-5.
- (289) Olson JE, Vachon CM, Vierkant RA, et al. Pregnancy exposure to cigarette smoking and subsequent risk of postmenopausal breast cancer. *Mayo Clin Proc* 2007;80:1423-1428.
- (290) Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002 Aug 15;20(16):3386-3395.

- (291) Padubidri AN, Yetman R, Browne E, Lucas A, Papay F, Zins J. Complications of postmastectomy breast reconstruction in smokers, ex-smokers and nonsmokers. *Plast Reconstr Surg* 2001;107(2):342-351.
- (292) Palmer BV, Mannur KR, Ross WB. Subcutaneous mastectomy with immediate reconstruction as treatment for early breast cancer. *Br J Surg* 1992 Dec;79(12):1309-1311.
- (293) Papp C, McCraw JB. Autogenous latissimus breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 1998 Apr;25(2):261-266.
- (294) Parkin DM. Is the recent fall in incidence of post-menopausal breast cancer in UK related to changes in use of hormone replacement therapy? *Eur J Cancer* 2009 Jun;45(9):1649-1653.
- (295) Parsa AA, Jackowe DJ, Johnson EW, Lye KD, Iwahira Y, Huynh TV, et al. Selection criteria for expander/implant breast reconstruction following radiation therapy. *Hawaii Med J* 2009 Apr;68(3):66-68.
- (296) Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* 1948 Mar;2(1):7-13.
- (297) Pawlik TM, Perry A, Strom EA, Babiera GV, Buchholz TA, Singletary E, et al. Potential applicability of balloon catheter-based accelerated partial breast irradiation after conservative surgery for breast carcinoma. *Cancer* 2004 Feb 1;100(3):490-498.
- (298) Pérez-Cano R, Vrankx JJ, Lasso JM, Calabrese C, Merk B, Milstein AM et al. Prospective trial of adipose-derived regenerative cell (ADRC)-enriched fat grafting for partial mastectomy defects: the RESTORE-2 trial. *Eur J Surg Oncol* 2012;38(5):382-389.
- (299) Peralta EA, Ellenhorn JD, Wagman LD, Dagis A, Andersen JS, Chu DZ. Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. *Am J Surg* 2000 Dec;180(6):439-445.

- (300) Peters WJ, Smith DC. Ivalon breast prostheses: evaluation 19 years after implantation. *Plast Reconstr Surg* 1981 Apr;67(4):514-518.
- (301) Piasecki JH, Gutowski KA, Lahvis GP, Moreno KI. An experimental model for improving fat graft viability and purity. *Plast Reconstr Surg* 2007 Apr 15;119(5):1571-1583.
- (302) Pietras RJ, Poen JC, Gallardo D, Wongvipat PN, Lee HJ, Slamon DJ. Monoclonal antibody to HER-2/neureceptor modulates repair of radiation-induced DNA damage and enhances radiosensitivity of human breast cancer cells overexpressing this oncogene. *Cancer Res* 1999 Mar 15;59(6):1347-1355.
- (303) Pittet B, Montandon D, Pittet D. Infection in breast implants. *Lancet Infect Dis* 2005 Feb;5(2):94-106.
- (304) Pontes R. Single stage reconstruction of the missing breast. *Br J Plast Surg* 1973 Oct;26(4):377-380.
- (305) Pusic AL, Cordeiro PG. Breast reconstruction with tissue expanders and implants: a practical guide to immediate and delayed reconstruction. *Semin Plast Surg* 2004 May;18(2):71-77.
- (306) Quan G, Pommier SJ, Pommier RF. Incidence and outcomes of contralateral breast cancers. *Am J Surg* 2008 May;195(5):645-50; discussion 650.
- (307) Quong J, Eppenberger-Castori S, Moore D,3rd, Scott GK, Birrer MJ, Kueng W, et al. Age-dependent changes in breast cancer hormone receptors and oxidant stress markers. *Breast Cancer Res Treat* 2002 Dec;76(3):221-236.
- (308) Radovan C. Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander. *Plast Reconstr Surg* 1982 Feb;69(2):195-208.
- (309) Rafailidis PI, Kakisi OK, Vardakas K, Falagas ME. Infectious complications of monoclonal antibodies used in cancer therapy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Cancer* 2007 Jun 1;109(11):2182-2189.

(310) Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001 Mar 1;19(5):1539-1569.

(311) Roberts MM, Alexander FE, Anderson TJ, Chetty U, Donnan PT, Forrest P, et al. Edinburgh trial of screening for breast cancer: mortality at seven years. *Lancet* 1990 Feb 3;335

(8684):241-246.

(312) Robey RB, Hay N. Is Akt the "Warburg kinase"?-Akt-energy metabolism interactions and oncogenesis. *Semin Cancer Biol* 2009 Feb;19(1):25-31.

(313) Rodrigo Cucalón MA. Amputación-reconstrucción inmediata con colgajos miocutáneos en el cáncer de mama. Institución Fernando el Católico. Zaragoza, 2000.

(314) Rosen PP, Kosloff C, Lieberman PH, Adair F, Braun DW, Jr. Lobular carcinoma in situ of the breast. Detailed analysis of 99 patients with average follow-up of 24 years. *Am J Surg Pathol* 1978 Sep;2(3):225-251.

(315) Ross GL. One stage breast reconstruction following prophylactic mastectomy for ptotic breasts: the inferior dermal flap and implant. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012;15.

(316) Rowell NP. Radiotherapy to the chest wall following mastectomy for node-negative breast cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2009 Apr;91(1):23-32.

(317) Royak-Schaler R, Rose DP. Mammography screening and breast cancer biology in African American women--a review. *Cancer Detect Prev* 2002;26(3):180-191.

(318) Sajjadian A, Tandav Magge K. Treating facial soft tissue deficiency: fat grafting and adipose-derived stem cell tissue engineering. *Aesthet Surg J* 2007 Jan-Feb;27(1):100-104.

(319) Salgarello M, Farallo E. Immediate breast reconstruction with definitive anatomical implants after skin-sparing mastectomy. *Br J Plast Surg* 2005 Mar;58(2):216-222.

(320) Salgarello M, Seccia A, Eugenio F. Immediate breast reconstruction with anatomical permanent expandable implants after skin-sparing mastectomy: aesthetic and technical refinements. *Ann Plast Surg* 2004 Apr;52(4):358-64; discussion 365-6.

(321) Salvadori B, Bartoli C, Zurrada S, Delledonne V, Squicciarini P, Rovini D, et al. Risk of invasive cancer in women with lobular carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 1991;27(1):35-37.

(322) Salzman P, Kerlikowske K, Phillips K. Cost-effectiveness of extending screening mammography guidelines to include women 40 to 49 years of age. *Ann Intern Med* 1997;127:955-965.

(323) Samphao S, Wheeler AJ, Rafferty E, Michaelson JS, Specht MC, Gadd MA, et al. Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging. *Am J Surg* 2009 Oct;198(4):538-543.

(324) Sarasqueta C, Martinez-Cambor P, Mendiola A, Martinez-Pueyo I, Michelena MJ, Basterretxea M, et al. Breast cancer relative survival after the first recurrence and related prognostic factors. *Med Clin (Barc)* 2009 Oct 10;133(13):489-495.

(325) Sauven P, Association of Breast Surgery Family History Guidelines Panel. Guidelines for the management of women at increased familial risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 2004 Mar;40(5):653-665.

(326) Schaub TA, Ahmad J, Rohrich RJ. Capsular contracture with breast implants in the cosmetic patient: saline versus silicone--a systematic review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2010 Dec;126(6):2140-2149.

(327) Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, Dixon JM, Fentiman IS, Heywang-Kobrunner SH, et al. Consensus conference on breast conservation. *J Am Coll Surg* 2006 Aug;203(2):198-207.

(328) Scuderi N, Alfano C, Campus GV, Rubino C, Chiummariello S, Puddu A, et al. Multicenter study on breast reconstruction outcome using Becker implants. *Aesthetic Plast Surg* 2011 Feb;35(1):66-72.

(329) Semiglazov VF, Moiseyenko VM, Protesenko SA, et al. Breast self-examination for the early detection of breast cancer: Russia/WHO controlled trial in St. Petersburg. Poster presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium; December 15; 1998; San Antonio, TX.

(330) Sener SF, Winchester DJ, Winchester DP, Du H, Barrera E, Bilimoria M, et al. The effects of hormone replacement therapy on postmenopausal breast cancer biology and survival. *Am J Surg* 2009 Mar;197(3):403-407.

(331) Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L, Roeser R. Ten- to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1982 Aug;69(2):349-355.

(332) Shenoy HG, Peter MB, Masannat YA, Dall BJ, Dodwell D, Horgan K. Practical advice on clinical decision making during neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Surg Oncol* 2009 Mar;18(1):65-71.

(333) Siegel BM, Mayzel KA, Love SM. Level I and II axillary dissection in the treatment of early-stage breast cancer. An analysis of 259 consecutive patients. *Arch Surg* 1990 Sep;125(9):1144-1147.

(334) Siggelkow W, Faridi A, Spiritus K, Klinge U, Rath W, Klosterhalfen B. Histological analysis of silicone breast implant capsules and correlation with capsular contracture. *Biomaterials* 2003 Mar;24(6):1101-1109.

(335) Siggelkow W, Klosterhalfen B, Klinge U, Rath W, Faridi A. Analysis of local complications following explantation of silicone breast implants. *Breast* 2004 Apr;13(2):122-128.

- (336) Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996 Jun 1;77(11):2267-2274.
- (337) Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002 Sep 1;20(17):3628-3636.
- (338) Slotman BJ, Meyer OW, Njo KH, Karim AB. Importance of timing of radiotherapy in breast conserving treatment for early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 1994 Mar;30(3):206-212.
- (339) Smallbone K, Gatenby RA, Maini PK. Mathematical modelling of tumour acidity. *J Theor Biol* 2008 Nov 7;255(1):106-112.
- (340) Smalley SM. Breast implants and breast cancer screening. *J Midwifery Womens Health* 2003 Sep-Oct;48(5):329-337.
- (341) Smith A, Moran A, Boyd MC, Bulman M, Shenton A, Smith L, et al. Phenocopies in BRCA1 and BRCA2 families: evidence for modifier genes and implications for screening. *J Med Genet* 2007 Jan;44(1):10-15.
- (342) Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 Jan 6;369(9555):29-36.
- (343) Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 Sep 11;98(19):10869-10874.
- (344) Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008 Apr 17;358(16):1663-1671.

(345) Spear SL, Carter ME, Schwarz K. Prophylactic mastectomy: indications, options, and reconstructive alternatives. *Plast Reconstr Surg* 2005 Mar;115(3):891-909.

(346) Spear SL, Boehmler JH, Vogue DP, Mafi AA. Options in reconstructing the irradiated breast. *Plast Reconstr Surg* 2008;122:379-388.

(347) Spear SL, Majidian A. Immediate breast reconstruction in two stages using textured, integrated-valve tissue expanders and breast implants: a retrospective review of 171 consecutive breast reconstructions from 1989 to 1996. *Plast Reconstr Surg* 1998 Jan;101(1):53-63.

(348) Spear SL, Mardini S. Alternative filler materials and new implant designs: what's available and what's on the horizon? *Clin Plast Surg* 2001 Jul;28(3):435-443.

(349) Spear SL, Murphy DK, Slicton A, Walker PS, Inamed Silicone Breast Implant U.S. Study Group. Inamed silicone breast implant core study results at 6 years. *Plast Reconstr Surg* 2007 Dec;120(7 Suppl 1):8S-16S; discussion 17S-18S.

(350) Spear SL, Pelletiere CV. Immediate breast reconstruction in two stages using textured, integrated-valve tissue expanders and breast implants. *Plast Reconstr Surg* 2004 Jun;113(7):2098-2103.

(351) Specht J, Gralow JR. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009 Oct;19(4):222-228.

(352) Stark A, Schultz D, Kapke A, Nadkarni P, Burke M, Linden M, et al. Obesity and risk of the less commonly diagnosed subtypes of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009 Sep;35(9):928-935.

(353) Stratton MR, Wooster R. Hereditary predisposition to breast cancer. *Curr Opin Genet Dev* 1996 Feb;6(1):93-97.

(354) Strauss JB, Dickler A. Accelerated partial breast irradiation utilizing balloon brachytherapy techniques. *Radiother Oncol* 2009 May;91(2):157-165.

- (355) Strock L. Two-stage expander implant reconstruction: recent experience. *Plast Reconstr Surg* 2009;124(5):1429-1436.
- (356) Sullivan SR, Fletcher DR, Isom CD, Isik FF. True incidence of all complications following immediate and delayed breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2008 Jul;122(1):19-28.
- (357) Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: recent results and calculation of benefit. *J Epidemiol Community Health* 1989 Jun;43(2):107-114.
- (358) Taboada A, González E, Couto I, Brea B. Mastectomía subcutánea profiláctica: protocolo del Servicio de Cirugía Plástica del CHUS. *Revista de la Sociedad Gallega de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética* 2010 (2):16-17.
- (359) Tai Y, Hasegawa H. A transverse abdominal flap for reconstruction after radical operations for recurrent breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 1974 Jan;53(1):52-54.
- (360) Tanna N, Clayton JL, Roostaeian J, Perry AD, Crisera CA. The volume-outcome relationship for immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2012;129(1):19-24.
- (361) Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg* 1987 Mar;40(2):113-141.
- (362) Tebbetts JB. "Out points" criteria for breast implant removal without replacement and criteria to minimize reoperations following breast augmentation. *Plast Reconstr Surg* 2004 Oct;114(5):1258-1262.
- (363) Teimourian B, Adham MN. Louis Ombredanne and the origin of muscle flap use for immediate breast mound reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1983 Dec;72(6):905-910.
- (364) Thomas GA, Leonard RC. How age affects the biology of breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009 Mar;21(2):81-85.

(365) Tinterri C, Gatzemeier W, Zanini V, Regolo L, Pedrazzoli C, Rondini E, et al. Conservative surgery with and without radiotherapy in elderly patients with early-stage breast cancer: a prospective randomised multicentre trial. *Breast* 2009 Dec;18(6):373-377.

(366) Truong PT, Jones SO, Kader HA, Wai ES, Speers CH, Alexander AS, et al. Patients with t1 to t2 breast cancer with one to three positive nodes have higher local and regional recurrence risks compared with node-negative patients after breast-conserving surgery and whole-breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 Feb 1;73(2):357-364.

(367) Truong PT, Olivotto IA, Speers CH, Wai ES, Berthelet E, Kader HA. A positive margin is not always an indication for radiotherapy after mastectomy in early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 Mar 1;58(3):797-804.

(368) Truong PT, Olivotto IA, Whelan TJ, Levine M, Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 16. Locoregional post-mastectomy radiotherapy. *CMAJ* 2004 Apr 13;170(8):1263-1273.

(369) Tzafetta K, Ahmed O, Bahia H, Jerwood D, Ramakrishnan V. Evaluation of the factors related to postmastectomy breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2001 Jun;107(7):1694-1701.

(370) Uroskie TW, Colen LB. History of breast reconstruction. *Semin Plast Surg* 2004 May;18(2):65-69.

(371) van der Ploeg IM, Olmos RA, Kroon BB, Rutgers EJ, Nieweg OE. The hidden sentinel node and SPECT/CT in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009 Jan;36(1):6-11.

(372) van Landeghem AA, Poortman J, Nabuurs M, Thijssen JH. Endogenous concentration and subcellular distribution of estrogens in normal and malignant human breast tissue. *Cancer Res* 1985 Jun;45(6):2900-2906.

(373) Verkooijen HM, Bouchardy C, Vinh-Hung V, Rapiti E, Hartman M. The incidence of breast cancer and changes in the use of hormone replacement therapy: a review of the evidence. *Maturitas* 2009 Oct 20;64(2):80-85.

(374) Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, 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 Oct 17;347(16):1227-1232.

(375) Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillary dissection. *Eur J Cancer* 2005 Jan;41(2):231-237.

(376) Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993 Jun 3;328(22):1587-1591.

(377) Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001 Jul;12(7):997-1003.

(378) Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981 Jul 2;305(1):6-11.

(379) Wang Z, Butt K, Wang L, et al. The effect of seal oil on paclitaxel induced cytotoxicity and apoptosis in breast cancer MCF-7 and MDA-MB-231 cell lines. *Nutr Cancer* 2007;58:230-238.

(380) Warren Peled A, Itakura K, Foster RD, Hamolsky D, Tanaka J, Ewing C, et al. Impact of chemotherapy on postoperative complications after mastectomy and immediate breast reconstruction. *Arch Surg* 2010 Sep;145(9):880-885.

(381) Wedam SB, Low JA, Yang SX, Chow CK, Choyke P, Danforth D, et al. Antiangiogenic and antitumor effects of bevacizumab in patients with inflammatory and locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006 Feb 10;24(5):769-777.

(382) Weintraub JL, Kahn DM. The timing of implant exchange in the development of capsular contracture after breast reconstruction. *Eplasty* 2008 May 29;8:e31.

(383) Well D, Yang H, Houseni M, Iruvuri S, Alzeair S, Sansovini M, et al. Age-related structural and metabolic changes in the pelvic reproductive end organs. *Semin Nucl Med* 2007 May;37(3):173-184.

(384) Whitfield GA, Horan G, Irwin MS, Malata CM, Wishart GC, Wilson CB. Incidence of severe capsular contracture following implant-based immediate breast reconstruction with or without postoperative chest wall radiotherapy using 40 Gray in 15 fractions. *Radiother Oncol* 2009 Jan;90(1):141-147.

(385) Wickman M. Comparison between rapid and slow tissue expansion in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1993;91:663-672.

(386) Wickman M. Breast reconstruction--past achievements, current status and future goals. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1995 Jun;29(2):81-100.

(387) Williams J, Chen Y, Rubin P, et al. The biological basis of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2003;13(3):182-188.

(388) Woerdeman LA, Hage JJ, Hofland MM, Rutgers EJ. A prospective assessment of surgical risk factors in 400 cases of skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction with implants to establish selection criteria. *Plast Reconstr Surg* 2007 Feb;119(2):455-463.

(389) Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists

guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007 Jan 1;25(1):118-145.

(390) Wong CH, Samuel M, Tan BK, Song C. Capsular contracture in subglandular breast augmentation with textured versus smooth breast implants: a systematic review. *Plast Reconstr Surg* 2006 Oct;118(5):1224-1236.

(391) Wood WC. Progress from clinical trials on breast cancer. *Cancer* 1994 Nov 1;74(9 Suppl):2606-2609.

(392) Woodward WA, Strom EA, Tucker SL, McNeese MD, Perkins GH, Schechter NR, et al. Changes in the 2003 American Joint Committee on Cancer staging for breast cancer dramatically affect stage-specific survival. *J Clin Oncol* 2003 Sep 1;21(17):3244-3248.

(393) Xiong Q, Valero V, Kau V, Kau SW, Taylor S, Smith TL, et al. Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2001 Nov 15;92(10):2523-2528.

(394) Yeatman TJ, Cantor AB, Smith TJ, Smith SK, Reintgen DS, Miller MS, et al. Tumor biology of infiltrating lobular carcinoma. Implications for management. *Ann Surg* 1995 Oct;222(4):549-59; discussion 559-61.

(395) Yoshida T, Takei H, Kurosumi M, Ninomiya J, Ishikawa Y, Hayashi Y, et al. Ipsilateral breast tumor relapse after breast conserving surgery in women with breast cancer. *Breast* 2009 Aug;18(4):238-243.

(396) Yueh JH, Slavin SA, Adesiyun T, Nyame TT, Gautam S, Morris DJ, et al. Patient satisfaction in postmastectomy breast reconstruction: a comparative evaluation of DIEP, TRAM, latissimus flap, and implant techniques. *Plast Reconstr Surg* 2010 Jun;125(6):1585-1595.

(397) Zapardiel I, Schneider J. ¿Sabemos que causa el cancer de mama?. Influencia actual de los diferentes factores de riesgo. *Prog Obstet Ginecol* 2009;52 (10):595-608.

(398) Zaridze DG. Epidemiology, mechanisms of cancerogenesis and prevention of neoplasms. *Arkh Patol* 2002 Mar-Apr;64(2):53-61.

(399) Zeplin PH, Larena-Avellaneda A, Schmidt K. Surface modification of silicone breast implants by binding the antifibrotic drug halofuginone reduces capsular fibrosis. *Plast Reconstr Surg* 2010 Jul;126(1):266-274.

(400) Zhouguang Hui, Yexiong Li, Zihao Yu, et al. Survey on use of postmastectomy radiotherapy for breast cancer in China. *Int J. Radiat Oncol Biol. Phys.*2006(66);1135-1142.

(401) Zion S, Slezak J, Schaid D, et al. Surgical morbidities following bilateral prophylactic mastectomy. *ASCO Abstract N° 1730 Category: Health Services* 2000.

