

## Original

# Cancer de mama en el Hospital de Manacor (I): Estudio del campo asistencial y proceso diagnóstico

Agüera J. \*

## Introducción

La importancia del cáncer de mama está en que es una de las principales causas de muerte entre las mujeres de los países occidentales, de hecho el cáncer de mama constituye la causa más frecuente de mortalidad en las mujeres de 35 a 55 años, es decir a una edad en que desempeñarían un papel fundamental en el entorno familiar y en la sociedad (1).

La incidencia del cáncer de mama está aumentando en los países desarrollados, sobretudo si los comparamos con los que se encuentran en vías de desarrollo o pertenecen al llamado "tercer mundo". Dentro de éstos países con mayor desarrollo, también se encuentran diferencias, existiendo una mayor incidencia en los que se encuentran en el hemisferio norte con respecto al sur (1). Este aumento en los diagnósticos de cáncer de mama podría deberse a la realización de campañas de detección precoz masivas con mamografías que se vienen desarrollando desde hace tiempo en los países desarrollados o bien a un aumento de la exposición a diversos factores de riesgo en dichas zonas (2,3,4).

Todos estos factores tienen una influencia directa sobre el área donde realizamos

nuestra labor como médicos, estando España dentro de la órbita de los países desarrollados en el conjunto mundial. Además hay que tener en cuenta que el riesgo de padecer cáncer de mama aumenta con la edad y que la tendencia poblacional en la mayor parte del estado español es hacia el envejecimiento, por lo tanto cabe esperar un aumento de la incidencia de dicho cáncer en los próximos años (2).

Aunque actualmente se intentan realizar ensayos de quimioprevención para actuar sobre determinados factores de riesgo del cáncer de mama, no es posible realizar hoy día una verdadera prevención primaria sobre esta enfermedad. Así pues, el único medio del que disponemos para luchar contra la mortalidad relacionada con este cáncer es la prevención secundaria, es decir el diagnóstico precoz (3).

Dicho diagnóstico precoz, además de disminuir la mortalidad, permitiría un tratamiento menos agresivo, disminuyendo el número de mutilaciones, aumentando consecuentemente el número de pacientes que logran reinsertarse adecuadamente en su vida social y profesional.

De hecho, las campañas de detección precoz del cáncer de mama están consiguiendo cambiar la presentación clínica y el estadio del tumor en el momento del diagnóstico, de manera que se está evidenciando un aumento del diagnóstico de tumores de reducido tamaño, asintomáticos e in situ y con menor afectación axilar (4).

Sea por las campañas de detección precoz o por aumento de la exposición a los factores de riesgo, en EEUU se ha producido un crecimiento secular de la incidencia de cáncer de mama de un 1% anual, pero además, a partir de 1982, se ha confirmado un aumento anual aún superior (5). Este incremento de la incidencia a partir de los años 80 afectó más ampliamente a las mujeres mayores de 50 años (6).

En Europa, se observa también una variación hacia tasas de incidencia más alta en la mayoría de países, lo cual refleja la tendencia sistemática hacia una mayor

\* Servicio de Ginecología. Hospital de Manacor

uniformidad en la exposición a factores de riesgo ya que la mayoría de países europeos están adoptando los mismos estilos de vida y hábitos reproductivos. Tal vez por eso también se refleje en la Unión Europea una diferencia entre los ámbitos rurales y urbanos, siendo la incidencia de cáncer de mama más alta en éstos últimos, donde la uniformidad hacia el tipo de vida y alimentación es más acusada. La tasa de incidencia estandarizada por edad según la población de la Unión Europea entre 1985 y 1990 fue del 60,93 por cada 100.000 mujeres y año (7).

En España, la tasa de incidencia es de un 46,17, según los datos de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) (7), en nuestro país también se ha apreciado una tendencia creciente de la incidencia de cáncer de mama en consonancia con una equiparación de la sociedad española al estilo y hábitos de vida europeo occidental. También aquí parece existir una ligera mayor incidencia en las áreas urbanas respecto a las rurales, por los motivos antes expuestos.

Observando los datos referidos a España, parece pues que en el conjunto de la Unión Europea también se deja sentir ese gradiente Norte - Sur respecto a la aparición del cáncer de mama, siendo nuestro país una de las de más baja incidencia de la Unión. Dentro del Estado Español, parece confirmarse esta tendencia Norte ñ Sur aunque con algunas excepciones como lo son las comunidades del País Vasco y Navarra, más septentrionales que nuestra isla pero con una tasa de incidencia menor (44,6 y 46,9 respectivamente) (8).

Así en Mallorca, la incidencia declarada de cáncer de mama fue de 49,6 casos por cada 100.000 mujeres y año, superior a la media nacional y a la de provincias más meridionales como Murcia (39,3), Granada (32,9) o Cádiz (37,8), pero inferiores a la de comunidades más industrializadas y septentrionales como Cataluña, con un 51,2.

Dentro de la misma Comunidad Autónoma de Illes Balears (CAIB), existen diferencias significativas entre islas, por ejemplo

si comparamos la tasa de Mallorca con la de Menorca (49,6 vs 43,9). En suma, debemos considerar a Mallorca como una de las zonas geográficas de mayor incidencia de cáncer de mama dentro del conjunto del Estado Español, pero por debajo de otras áreas mediterráneas insulares fuera de nuestro país como por ejemplo Malta, con una incidencia de 79,9 casos por cada 100.000 mujeres y año.

Estas variaciones geográficas de la incidencia del cáncer de mama es un hecho bien conocido (9) y como antes se ha referido, en ello pueden influir diversos factores de riesgo, en los que aparte de los hábitos de vida, nutricionales y reproductivos, no deben de olvidarse los posibles factores genéticos (10, 11), que en el caso de comunidades insulares como la nuestra donde el intercambio poblacional y genético ha sido más difícil, han podido tener una gran influencia. Aparte hay que valorar un factor fundamental que es el envejecimiento poblacional (12) propio de cada área estudiada, que puede explicar también parte de la mayor incidencia de este tipo de cáncer en Mallorca.

Sin embargo, para algunos autores, los cambios geográficos en la incidencia del cáncer de mama, atribuibles a la exposición a los diferentes factores de riesgo, recaen fundamentalmente en las mujeres post-menopáusicas, mientras que la incidencia permanece más o menos estable en las mujeres premenopáusicas (13).

Una vez ubicada el área geográfica de Mallorca dentro del mapa de incidencia del cáncer de mama a nivel regional, y contando con los diversos factores de riesgo expuestos como la obesidad, tipo de vida, ámbito rural, aparte de los factores genéticos, que pudieran influir en dicha incidencia, pasaremos a describir el área de nuestro estudio, el Llevant Mallorquí, zona de influencia sanitaria del Hospital de Manacor según la Ley de Ordenación Sanitaria de les Illes Balears (Fig.1).

Según la revisión padronal de 1998, la población del área sanitaria del Llevant Mallorquí es de 123.223 habitantes, un

50,22% de ellos son mujeres. Analizando la anterior revisión padronal de 1996, se aprecia un crecimiento poblacional del 3,04%, el cual es inferior al crecimiento global de la CAIB (14). La población mayor de 65 años, en el área es del 18,4%, mientras que el mismo tramo etario para la totalidad de la isla de Mallorca es del 15,4%. Es decir, la población de nuestra área sanitaria es de un carácter mucho más añoso que la del resto de Mallorca (Fig.2).

Debemos, sin embargo, hacer mención especial al incremento poblacional que se produce en los meses estivales por la temporada turística, no solo por los visitantes en sí, sino por la importante población emigrante de temporada que acude a trabajar en el sector hostelero. Así pues, durante el mes de Agosto, es cuando la población flotante alcanza su mayor magnitud, cifrándose para nuestra área en unos 70.000 habitantes. Esta cantidad sumada a la población residente, arroja unas cifras cercanas a los 200.000 habitantes (14). Pues bien, aunque es difícil que la población turística entre en el proceso diagnóstico y terapéutico del cáncer de mama durante su estancia en nuestra área, la población que acude a trabajar al sector hotelero durante temporadas a veces cercanas a los 6 meses, sí que hacen uso frecuente de los recursos diagnósticos de nuestro hospital y en algunos casos deciden recibir tratamientos completos en nuestra comunidad.

Todos estos datos poblacionales, unidos a una evolución creciente de la esperanza de vida, habiendo aumentado en nuestra comarca en tan solo dos años unos 0,66 años de media, y teniendo en cuenta que son las mujeres las que van a tener un mayor incremento en la esperanza de vida, nos perfila un futuro a corto plazo de una población envejecida, con predominio de mujeres, lo cual influirá probablemente en el continuo incremento de la incidencia de cáncer de mama en nuestra zona. De hecho, la mortalidad por cáncer en general en el área sanitaria del Llevant ha experimentado un aumento absoluto y porcentual significativo, pasando de representar el 18.7%

de todas las causas de muerte en el año 1980 al 25.4% en el año 1995 (14).

Analizaremos también alguna de las características socioeconómicas de nuestra área sanitaria, que al influir sobre el tipo de vida, pudieran a su vez influir como factores de riesgo secundarios, en la incidencia del cáncer de mama. Al igual que el resto de la isla de Mallorca, y que la CAIB, la zona del Llevant Mallorquí presenta unos índices de renta familiar superiores a los de la mayoría de las comunidades autónomas del Estado Español. La principal actividad económica es el sector servicios, casi en un 70%, debido fundamentalmente al turismo y a la hotelería, aunque al tratarse de nuestra, de un área eminentemente rural, la agricultura ocupa un puesto más importante que en otras zonas de Mallorca. Es precisamente esta dualidad de la actividad económica, la que da un carácter heterogéneo a nuestra población residente, donde hábitos de vida eminentemente rurales en una población con un progresivo envejecimiento, conviven con formas de vida totalmente urbanas fundamentalmente en los núcleos turísticos.

### **Campo asistencial del Servicio de Ginecología del Hospital de Manacor**

Desde la apertura del Hospital de Manacor, esta institución se ha convertido en el principal centro receptor de la patología ginecológica, y por tanto de la patología mamaria de toda la comarca del Llevant Mallorquí, al ser el único centro hospitalario dependiente de la Sanidad Pública de la zona, y por tanto el centro de referencia de todas las áreas básicas de salud que conforman el Llevant.

Es por esto que podemos afirmar que la práctica totalidad de los casos de cáncer de mama de la comarca, son atendidos en nuestro centro, aunque siempre es posible que de manera minoritaria, algunas mujeres hayan decidido ser tratadas en otros hospitales por voluntad propia.

Atendiendo a las estadísticas (14), el número de mujeres de la zona de influencia

del Hospital de Manacor, alcanzaría las 61.992, si hacemos referencia solo a la población residente. El número de consultas de ginecología realizadas en nuestro centro ha ido progresivamente en aumento, así en 1997 se realizaron 6.527 consultas, en 1998 fueron 11.263 y en 1999 alcanzaron las 13.705. El volumen de mamografía generado por estas consultas pasó de 1.334 en 1997, a 2.332 en 1998 y finalmente a 2.948 en 1999. Todos estos datos nos dan una idea del incremento progresivo en el screening y diagnóstico del cáncer de mama que realiza nuestro centro sobre la población femenina del Llevant.

## **Proceso diagnóstico del cáncer de mama en el Hospital de Manacor**

### **1) Screening del cáncer de mama**

Todas las pacientes que acuden a consultas de ginecología del Hospital de Manacor, son sometidas a una exploración física de la mama como parte integrante de la revisión ginecológica estándar, independientemente de su edad.

En caso de que la exploración física sea negativa, se realizará una mamografía de screening según la edad y los factores de riesgo para el cáncer de mama que presente la paciente.

Actualmente, de acuerdo con el programa para la detección precoz del cáncer de mama vigente en nuestra isla, dirigido por el Consell Insular de Mallorca, realizamos una mamografía de screening cada dos años a todas las pacientes entre 50 y 65 años si no tienen factores de riesgo asociados. En caso de tener factores de riesgo, y según la importancia de los mismos, la mamografía se podrá realizar anualmente.

Por debajo de los 50 años, se realiza en nuestro centro un screening selectivo dirigido a pacientes con factores de riesgo. Se consideran factores de riesgo el haber padecido cáncer de mama previamente, un antecedente de cáncer de mama en un familiar de primer grado o bien padecer una mastopatía fibroquistica de tipo proliferativo.

En estos casos se realiza una mamografía anual.

A partir de los 65 años, si no existen factores de riesgo, los controles mamográfico pueden dilatarse en el tiempo. En caso de existir factores de riesgo, la mamografía se continuará realizando cada uno o dos años, según el caso.

Con frecuencia nos encontramos ante una solicitud específica por parte de pacientes menores de 50 años para la realización de una mamografía, a pesar de que en su mayor parte no poseen factores de riesgo ni presentan exploración mamaria sospechosa. Nuestro equipo no suele negarse a la realización de una mamografía basal en estas pacientes, siempre que sean mayores de 35 años, dado que múltiples estudios señalan que el cáncer de mama se presenta cada vez más en pacientes de menor edad (9).

En caso de que la mamografía de screening muestre una lesión no palpable, según las características de la misma, el radiólogo puede indicar controles mamográfico semestrales o bien la realización de una biopsia mamaria dirigida con arpón. Este tipo de biopsia se ha mantenido en un número más o menos constante a lo largo de los últimos años en nuestro centro. Así en 1998 se realizaron 42 biopsias dirigidas con arpón, en 1999 fueron 41 y la proyección para este tipo de intervención para finales del 2000 es de 44 biopsias.

### **2) Protocolo de estudio de lesiones mamarias**

En el caso de que la exploración física muestre alguna lesión mamaria o bien sea la propia paciente la que consulte por haberse hallado un nódulo mamario, se inicia un procedimiento diagnóstico que también dependerá de la edad de la paciente, apariencia de la lesión a la exploración física y de la presencia de factores de riesgo para el cáncer de mama.

Si la paciente tiene menos de 35 años, no posee factores e riesgo asociados y la exploración física no es sospechosa de

malignidad, se indicará una ecografía mamaria, a complementar con una mamografía según criterio del radiólogo.

En caso de que la exploración física fuese sospechosa de malignidad o bien la paciente tuviera factores e riesgo para el cáncer de mama, se solicitará una mamografía aún en pacientes menores de 35 años.

Si la paciente tiene más de 35 años, se realizará una mamografía independientemente de la apariencia de la lesión mamaria a la exploración física y de la presencia o no de factores de riesgo.

Una vez realizada la prueba de diagnóstico por imagen, ya sea mamografía o ecografía, todas las lesiones mamarias palpables son sometidas a Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) para obtener una confirmación citológica de su naturaleza benigna o maligna.

Centrándonos en el manejo de las lesiones sospechosas de malignidad, el diag-

nóstico siempre se basa en el triplete exploración clínica, mamografía y confirmación cito-histológica. Así si la lesión es clínicamente maligna, se indicará una mamografía e inmediatamente después se realizará una PAAF, pudiendo seguirse de una biopsia quirúrgica. En caso de lesiones no abordables clínicamente pero con mamografía sospechosa de malignidad, la confirmación anatomopatológica se realizará ya sea con una biopsia guiada con arpón, como se expuso anteriormente, o bien con biopsia guiada con ecografía, o se realizará una biopsia intraoperatoria previamente al tratamiento quirúrgico.

En caso de discordancia entre la imagen radiológica y la citología obtenida por PAAF, siempre se realizará una biopsia (ya sea diferida o intraoperatoria), que nos confirme el diagnóstico en uno u otro sentido.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Kelsey JL. Breast Cancer (editorial). *Epidemiol Rev* 1993; 15:7-263.
- 2- Problema de salut: Càncer. Pla de salut de la regió sanitària de Tarragona 1996-1998. Generalitat de Catalunya.
- 3- Renaud R, Gairard B, Schaffer P, Haehnel P, Dale G. Définition et principes du déspistage du cancer du sein. En: *Déspistage du cancer du sein et consequences therapeutiques*. Ed. Masson. Paris 1998; 1-14.
- 4- Cady B. Use of primary breast carcinoma characteristics to predict lymph node metastases. *Cancer* 1997; 79: 1956-1961.
- 5- White E, Lee CL, Kristal AR. Evaluation of increase in breast cancer incidence in relation to mammography use. *J natl cancer inst* 1990; 82: 1546-1552.
- 6- Garfinkel L, Boring CC, Heath CW. Changing trends. An overview of breast cancer incidence and mortality. *Cancer* 1994; 74: 222-227.
- 7- Ferlay J, Black RJ, Pisani P, Valdivieso MT, Parkin DM. *EUCAN-90: Cancer in the European Union*. IARC Cancer base n°1. Lyon. International Agency for Research on Cancer 1996.

- 8- *Cancer en España: 1993*. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- 9- Gonzalez-Merlo et cols. Cáncer de mama. En: *Oncología Ginecológica*. Ed. Salvat. Barcelona 1991. Cap.11.
- 10- Berek JS, Hillard PA, Adashi EY. Cáncer de mama. En: *Ginecología de Novak*. Ed. McGraw-Hill 1999. Cap. 36.
- 11- Robbins AS, Brescia NW, Kelsey JL. Regional differences in known risk factors and the higher incidence of breast cancer in San Francisco. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 960-965.
- 12- López-Delgado ML, Candela-Bombin MT, Del Bosque-Lemes M et cols. Estudio descriptivo del cáncer de mama en cantabria. *Toko-Gin Pract* 1994; 53: 12-20.
- 13- Laden F, Speigelman D, Neas LM, Colditz GA et cols. Geographic variation in breast cancer incidence rates in a cohort U.S. women. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1373-1378.
- 14- Plan Estratégico de la Fundación Hospital de Manacor. Hospital de Manacor 2000

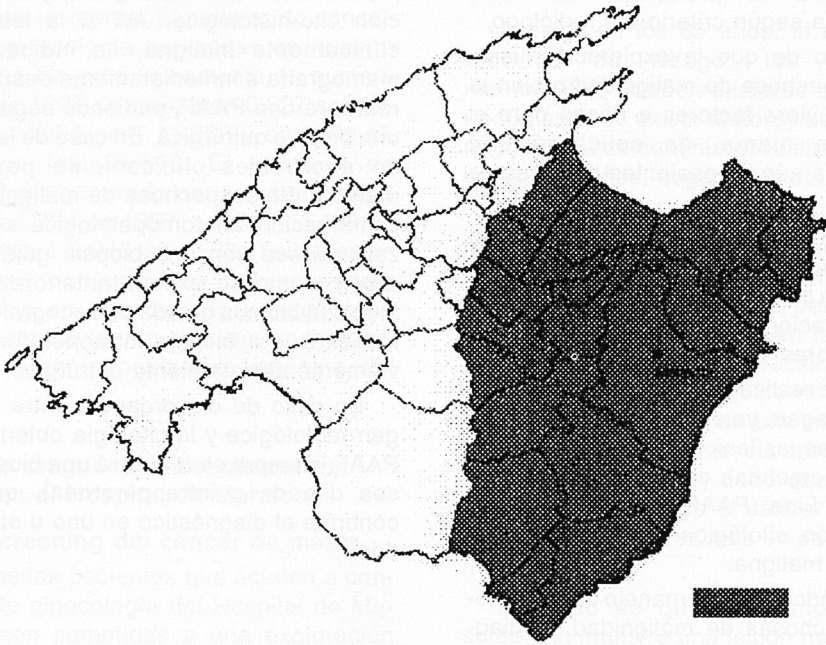


Fig. 1 Área de influencia sanitaria del Hospital de Manacor

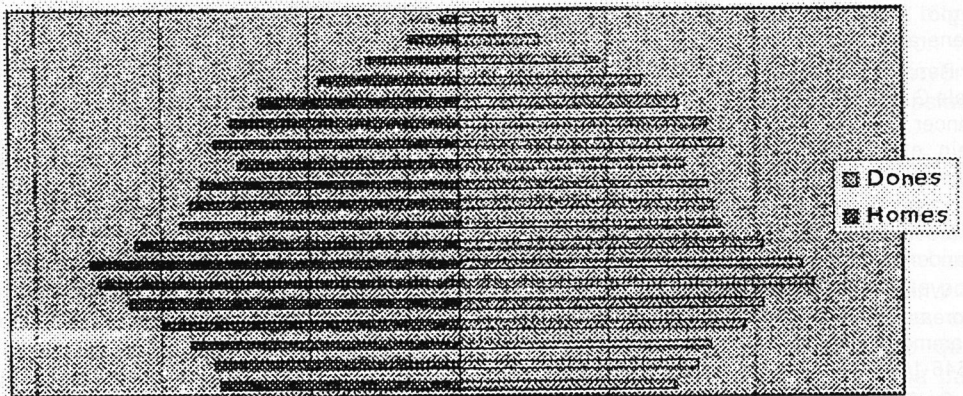


Fig. 2 Pirámide poblacional del área sanitaria del Hospital de Manacor

# Original

## Cáncer de mama en el Hospital de Manacor (II): Esquema terapéutico y análisis estadístico de la casuística de nuestro centro.

Agüera J. \*

### Objetivos

El objetivo de este trabajo es ofrecer una visión actual del tratamiento del cáncer de mama realizado en el Servicio de Ginecología del Hospital de Manacor, y dar a conocer los resultados del análisis estadístico de diferentes variables estudiadas en esta enfermedad a fin de perfilar las características propias de presentación en la comarca del Llevant Mallorquí, campo asistencial de nuestro centro.

### Material y métodos

Se estudian los 80 casos de cáncer de mama diagnosticados y tratados por el Servicio de Ginecología del Hospital de Manacor desde su apertura en Abril de 1997 hasta Abril del 2000. Se ha realizado un estudio estadístico básico de las diferentes variables analizadas y un estudio de las posibles asociaciones estadísticas entre ellas mediante pruebas de Chi2 y comparación de proporciones.

\* Servicio de Ginecología. Hospital de Manacor

### Esquema terapéutico del cáncer de mama según estadios, en el Hospital de Manacor

Una vez obtenida una confirmación histológica de malignidad, mediante biopsia o citología, de una lesión mamaria y realizado un estudio de extensión preoperatorio de la enfermedad, se procede al estadiaje del proceso según la clasificación TNM de la Unión Internacional Contra el Cáncer de 1987 (Figura 1), ya que el tratamiento primario se realizará según este estadiaje prequirúrgico.

El tratamiento del cáncer de mama comporta el uso, generalmente asociado, de técnicas quirúrgicas, quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia. Se describe a continuación el tratamiento estándar del cáncer de mama.

### Carcinoma in situ (CDIS)

El tratamiento dependerá de una gradación de riesgo determinado a partir de la Tabla de Puntuación de Van Nuys :

Van Nuys prognostic scoring system:			
	1	2	3
Tamaño (mm):	15	16-40	41o más
Margen libre (mm):	10	1-9	1
Grado histológico:	Bajo		Alto
Necrosis:	No necrosis		Necrosis

Puntuación:

3-4 Tumorectomía

5-7 Tumorectomía y radioterapia

8-9 Mastectomía simple

Siempre que haya duda o casos límite, se aplica el paso superior.

### Estadios I y II

El tratamiento de elección para el cáncer de mama en estos estadios es el tratamiento conservador, es decir tumorectomía amplia con linfadenectomía axilar seguido de radioterapia. Pero para realizar este tratamiento se deben de reunir una serie de condiciones:

- Tamaño tumoral hasta 4 cm.
- Buena relación tamaño tumoral / tamaño de la mama a fin de conseguir resultados estéticos.
- Ausencia de multicentricidad.
- Aceptación por parte de la paciente, una vez informada de las posibilidades de recidiva, de empeoramiento estético tras la radioterapia, etc...

En caso de que no se reúnan estas condiciones, la opción será la cirugía radical entendida como Mastectomía radical modificada generalmente tipo Madden y en casos de afectación del músculo pectoral, la tipo Patey.

En algunas ocasiones en que la paciente solicita expresamente un tratamiento conservador del cáncer de mama pero no se cumplan determinadas condiciones como que el tumor sea mayor de 4 cm o que se trate de una mama pequeña en relación a la masa tumoral, se puede realizar inicialmente el tratamiento con quimioterapia (neoadyuvancia) para reducir el tamaño tumoral y posteriormente recurrir a una cirugía conservadora. Es obvio que previamente a la administración de quimioterapia neoadyuvante, debe haberse realizado una comprobación histológica de la naturaleza maligna del tumor mediante biopsia (tipo Tru-cut u otro tipo) que además nos permita obtener información de algunas de las características de la neoplasia como es la presencia de receptores hormonales, grado de diferenciación, etc... Para este tipo de quimioterapia neoadyuvante se suelen emplear regímenes con adriamicina o epiadriamicina, que es menos cardiotoxica, (CEF: Ciclofosfamida + Epiadriamicina + 5-Fluoruracilo o A-CMF: Adriamicina + Ciclofosfamida + Metotrexate + 5-Fluoruracilo).

En los estadios I y II, se realizará tratamiento adyuvante tras la cirugía según la valoración de diversos factores como son:

- Tamaño tumoral mayor de 1 cm
- Grado histológico II-III
- Receptores hormonales negativos

- Hiperexpresión del gen C-erb-B2
- Porcentaje del componente intraductal
- Permeación linfática

Fundamentalmente se trata de tratamiento con Quimioterapia u Hormonoterapia. Pero consistirá además en Radioterapia Externa en los casos en que se ha realizado una Mastectomía Radical Modificada sí:

- Post-quirúrgicamente, el tumor mide más de 5 cm (pT3)
- Existe desbordamiento capsular en los ganglios afectos.
- Hay más de 3 ganglios afectos.

## **TRATAMIENTO ADYUVANTE EN ESTADIOS I y II**

### **PACIENTES CON GANGLIOS NEGATIVOS:**

Post-menopausicas: Tamoxifeno (TAM) 20 mg/ día, 5 años

Premenopáusicas:

-Sin factores de riesgo: Seguimiento o TAM

-Con factores de riesgo: QT (CMF 6 ciclos) y TAM si RE (+)

### **PACIENTES CON GANGLIOS (+) DE 1 A 3:**

Post-menopausicas con RE (-): CMF x 6 ciclos + TAM

Post-menopausicas con RE (+): TAM 5 años

Premenopausicas con RE (-):

Adriamicina (o Epiadriamicina) 3 ciclos + CMF x6 ciclos.

Premenopausicas con RE(+):

Adriamicina (o Epiadriamicina) 3 ciclos + CMF x6 ciclos y TAM durante 5 años.

### **PACIENTES CON GANGLIOS (+) DE 4 A 9:**

Adriamicina (o Epiadriamicina) 4 ciclos + CMF x8 cic.

En caso de cirugía inicial con Mastectomía Radical Modificada, añadir Radioterapia Externa.

Posteriormente a la quimioterapia:



Post-menopáusicas : TAM 5 años.

Premenopáusicas con RE(+): TAM 5 años

Premenopáusicas con RE (-): Seguimiento.

#### **PACIENTES CON GANGLIOS (+) MAS DE 10:**

Adriamicina (o Epiadriamicina) 4 ciclos + CMF x 8cic.

o bien

CEF-75 (Ciclofosfamida, Epiadriamicina 75 mg/m<sup>2</sup>, 5-Fluoracilo) hasta agotar dosis de Epiadriamicina (950mg/m<sup>2</sup>).

Aunque en nuestro centro no hay experiencia, se puede proponer quimioterapia de intensificación con Transplante de células precursoras de médula ósea (TCPP).

Posteriormente a la quimioterapia, se realizará:

Post-menopáusicas: TAM 5 años

Premenopáusicas con RE (+): TAM 5 años

Premenopáusicas con RE (-): Seguimiento.

#### **Estadio III: Tumores localmente avanzados y carcinoma inflamatorio**

El primer paso será la realización de una biopsia para confirmación de la malignidad del tumor, estudiar la presencia de receptores hormonales y otras características del tumor como se ha expuesto anteriormente.

El siguiente paso consiste en la administración de quimioterapia neoadyuvante, fundamentalmente regímenes que contengan adriamicina o epiadriamicina (CEF o A-CMF). El objetivo de esta neoadyuvancia es el tratamiento sistémico de la enfermedad, que es el que pasa a primer plano en estos estadios.

Posteriormente, se realizará cirugía, que dependiendo de las características del tumor y de la paciente, podrá ser de tipo conservador o Mastectomía radical modificada.

Tras la cirugía se realizará radioterapia loco-regional, incluyendo zona axilar y una

nueva quimioterapia de consolidación, generalmente 4 ciclos de Adriamicina seguidos de 8 ciclos de CMF. Aunque en nuestro centro no se ha realizado en ningún caso, podría plantearse la posibilidad de realizar una quimioterapia de intensificación seguida de TCPP.

La hormonoterapia se realizará si los receptores hormonales son positivos en premenopáusicas y en todos los casos si la paciente está en menopausia.

#### **Estadio IV: cáncer de mama metastásico**

En estos casos el tratamiento debe de ser individualizado, valorando datos como la edad, el tipo de metástasis, calidad de vida que presente la paciente, etc...

Tras la confirmación histológica del cáncer (biopsia) y determinación de receptores hormonales y otras características del tumor, se realiza tratamiento con quimioterapia (CEF o A-CMF, aunque también se pueden utilizar Taxanos).

La cirugía posterior a la quimioterapia no se plantea como radical sino sólo para evitar complicaciones locales como ulceración del tumor, etc... Esta cirugía puede ser tanto una resección amplia del tumor, como una mastectomía simple sin linfadenectomía en caso de tumores grandes o ulcerados.

La radioterapia post-quirúrgica solo se contempla en aislados casos para control loco-regional de la enfermedad.

Por último la hormonoterapia adyuvante con Tamoxifeno, se realizará siempre en las mujeres post-menopáusicas y en las premenopáusicas con receptores hormonales positivos, pudiéndose añadir en éstas la supresión gonadal mediante el uso de análogos de la hormona liberadora de las gonadotropinas, ha sustituido a la ovariectomía bilateral quirúrgica o radioterápica.

A modo de guía ofrecemos el siguiente esquema terapéutico respecto del tratamiento post-quirúrgico:

Pacientes con RE(+) y metástasis ífavorablesí (óseas o partes blandas):

1ª línea: Antiestrógenos: Tamoxifeno o Toremifeno

2ª línea: Inhibidores de la aromataasa: Anastrozol Letrozol.

3ª línea: Progestágenos: Acetato de Megestrol.

Pacientes con RE(-) y metástasis que amenazan la vida (viscerales o múltiples):

Quimioterapia: Según la quimioterapia previa, según la respuesta (agotar dosis o segunda línea de quimioterapia). Puede intentarse también hormonoterapia.

Pacientes mayores de 75 años:

Estas pacientes, que en general son de alto riesgo quirúrgico y en las que suele estar contraindicada la quimioterapia por su edad, se está empleando con éxito la resección local amplia y tratamiento posterior con Tamoxifeno, evitando así la realización de la linfadenectomía axilar.

### **Resultados del análisis estadístico de la casuística de cáncer de mama en el Hospital de Manacor**

En el 65% de los casos estudiados (52 pacientes), el síntoma que inició el proceso diagnóstico fue el hallazgo de una lesión mamaria por la propia paciente. La aparición de una imagen sospechosa en una mamografía de screening como primer signo diagnóstico ocurrió en el 28,7% (23 casos), y tan solo en 5 casos (6,2%) fue el médico el que mediante una exploración rutinaria de la mama, descubrió una lesión mamaria que había pasado hasta ahora inadvertida.

La edad media de las 80 pacientes estudiadas fue de 58,8 años, con un rango de 26 a 89 años. Por grupos de edad, las menores de 50 años, fueron un 24,7% del total (23 casos). El grupo de 50 a 60 años supuso un 20 % (16 casos) y el de mayores de 60 años fue un 51,2% (41 casos).

Se estudió como principal factor de riesgo asociado para padecer cáncer de mama,

la presencia de antecedentes familiares para dicha enfermedad, encontrándose en tan solo un 8,7% de los casos. Otros factores como la presencia de menopausia fueron también estudiados, así el 68,7% (55 casos) de nuestras pacientes, se encontraba en la menopausia en el momento del diagnóstico del cáncer de mama.

Analizando el resultado de las mamografías realizadas a estas pacientes, encontramos que en un 50%, la imagen radiológica era claramente maligna y en el 34,6% las lesiones fueron sospechosas de malignidad. En el 12,8% de los casos se detectaron microcalcificaciones no palpables que requirieron estudio mediante biopsia guiada con arpón para aclarar su naturaleza benigna o maligna. Tan solo en 2 casos (2,5%) la imagen mostrada por la mamografía tenía apariencia benigna.

En 17 casos (21,25%) se realizó dentro del proceso diagnóstico por imagen, una ecografía mamaria, ya fuera por tratarse de lesiones aparentemente benignas en mujeres jóvenes a las que con posterioridad se les realizó una mamografía o bien porque el radiólogo completó la información suministrada por la mamografía con esta técnica. De las ecografías mamarias realizadas, en un 41,1% el resultado fue de lesión claramente maligna y en tres casos se informó de imagen compatible con benignidad.

Todas las lesiones mamarias que fueron palpables y abordables clínicamente, fueron sometidas a estudio citológico mediante PAAF (45 casos, un 56,2%). Los resultados de este estudio citológico fueron los siguientes: compatible con malignidad en el 84,4%, citología benigna en un 4,4% y resultado no valorable en un 11,1%.

En un 43,7% de las pacientes se realizó una biopsia preoperatoria diferida (antes del tratamiento quirúrgico), ya fuera por tratarse de lesiones no palpables que necesitaron de la realización de una biopsia dirigida con arpón o por ser tumores en estadios localmente avanzados en que el primer acto terapéutico iba a ser la quimioterapia neoadyuvante. En el resto de los

casos (56,2%, 45 pacientes) la biopsia de confirmación histológica se realizó de manera intraoperatoria, inmediatamente antes del tratamiento quirúrgico.

Una vez completado el procedimiento diagnóstico (clínica, radiología y confirmación histológica), pasamos a analizar los tratamientos realizados.

En un 97,4% de los casos el primer tratamiento realizado fue el quirúrgico, realizándose quimioterapia neoadyuvante como tratamiento primario en tan solo el 2,5% de las pacientes. El tipo de tratamiento quirúrgico realizado, ya fuera de manera primaria o tras la quimioterapia neoadyuvante, fue en 48 casos (59,4%) tumorectomía amplia mas linfadenectomía axilar, es decir tratamiento quirúrgico conservador de la mama, o bien en casos excepcionales como en las pacientes ancianas, resección amplia del tumor sin linfadenectomía. En 32 casos (40,5%) se realizó mastectomía, fundamentalmente mastectomía radical modificada tipo Madden aunque incluimos los pocos casos en que estuvo indicado la realización de mastectomía simple.

Analizando los diferentes tipos histológicos, encontramos que el tumor más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante en el 78,7% (63 casos), carcinoma ductal in situ (CDIS) en el 7,5% (6 casos), carcinoma lobulillar en el 3,75% (3 casos), comedocarcinoma en el 3,75% (3 casos), enfermedad de Paget de la mama en el 2,5% (2 casos), carcinoma tubular en el 1,2% (un caso), carcinoma mucinoso en el 1,2% (un caso) y tumor phyllodes maligno en el 1,2% (un caso).

Continuando con el estudio anatomopatológico, el análisis de los ganglios extirpados en la linfadenectomía mostró que en un 65,3% de las pacientes no existió infiltración tumoral de los mismos, en un 17,9% de los casos se encontró una afectación en menos de tres ganglios y en un 16,6% en más de tres ganglios.

Como parte de este estudio anatomopatológico, también se determinó la positividad a receptores de estrógenos y de progesterona (RE y RP). En el 78,6% de

nuestras pacientes se encontró positividad a los receptores de estrógenos (RE+) y en un 54% a los de progesterona (RP+).

El estudio de extensión prequirúrgico incluyó la determinación en sangre periférica del marcador tumoral CA-15.3, cuyos niveles estuvieron elevados (CA-15.3 positivo) en 14 casos, es decir en tan solo el 17,5%.

Tras el estudio anatomopatológico, el estadiaje post-quirúrgico nos permitió reclasificar la extensión de la enfermedad, así encontramos 6 casos en estadio cero o carcinoma in situ (7,5%), 27 casos de (33,7%) en estadio I, 31 casos (38,7%) en estadio II, 14 casos (17,5%) en estadio III y por último dos casos (2,5%) en estadio IV, es decir con existencia de metástasis a distancia.

Una vez realizada la clasificación definitiva por estadios, se realizó el tratamiento secundario o complementario, salvo en 4 casos (5%) en que no fue necesario y tan solo se inició el protocolo de seguimiento.

La hormonoterapia con tamoxifeno (TAM) fue el tratamiento complementario más usado, ya fuera sola o en combinación con otros tratamientos. Se administró en todas las mujeres post-menopausicas y en las premenopáusicas que presentaron positividad a los receptores de estrógenos, lo cual supuso 71 pacientes.

La radioterapia, sola o asociada a otras terapias, fue el segundo tratamiento complementario más usado, debido sobre todo a que en todos los casos en que se realizó cirugía conservadora, era obligado realizar radioterapia complementaria. En suma, fueron 54 las pacientes que recibieron este tratamiento.

La quimioterapia, sola o en combinación con otros tratamientos se realizó en 58 casos. Las pautas de quimioterapia variaron según diversos factores como el grado de afectación gánglionar y el estadio de la enfermedad, utilizándose CMF en 37 casos, A-CMF en 18 y CEF en 3 casos.

En 9 pacientes (11,3%) el tratamiento complementario fue quirúrgico, ya fuera por

tratarse de estadios localmente avanzados de la enfermedad en el momento del diagnóstico, por lo que se realizó primero quimioterapia neoadyuvante (2 casos) o bien porque tras la realización de la cirugía de la mama, el estudio anatomopatológico descubrió multicentricidad del tumor o márgenes de resección afectos o muy cercanos al tumor, lo cual obligó a realizar una mastectomía (7 casos).

Intentando relacionar las diversas variables estudiadas, encontramos que el primer dato iniciador del diagnóstico (autohallazgo de la lesión por la paciente, imagen sospechosa en una mamografía de screening o descubrimiento de la lesión por el médico durante la exploración) no se asocia de manera significativa con ningún grupo de edad, con la presencia o no de menopausia, con el tipo histológico del tumor o con la presencia de ganglios afectos.

Tan solo, el hallazgo del tumor por parte de la paciente se asoció de manera estadísticamente significativa a los estadios no precoces de la enfermedad (estadios II, III y IV) ( $p < 0,001$ ). Mientras que si el dato iniciador del diagnóstico fue el hallazgo de una imagen sospechosa en la mamografía de screening correspondiente a una lesión mamaria no palpable, la correlación correspondía de manera significativa a una enfermedad en estadios precoces (tumores in situ o en estadio I) ( $p < 0,001$ ).

También encontramos una asociación estadísticamente significativa entre los casos en que era la paciente la que por primera vez detectaba la lesión mamaria y la posterior necesidad de realizar quimioterapia como tratamiento complementario ( $P < 0,005$ ).

El hecho de que la paciente tuviera una edad determinada no tuvo influencia sobre la elección del tratamiento primario seguido ni en la realización de una cirugía más o menos mutilante, excepto en los contados casos de mujeres ancianas en los que se decidió realizar tumorectomía seguido de hormonoterapia. Tampoco un grupo de edad determinado se asoció de manera significativa a un tipo histológico de tumor

concreto o a la presencia de ganglios afectos. Sin embargo, en el grupo de mayores de 50 años, si existió una mayor incidencia de casos con niveles de marcador tumoral CA-15.3 elevados en sangre periférica ( $p < 0,001$ ), pero no para la presencia de receptores hormonales positivos (tanto de estrógenos como de progesterona). Tampoco encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la edad de las pacientes y otras variables como el estadio de la enfermedad o como se dijo anteriormente, el dato iniciador del diagnóstico.

Analizando el principal factor de riesgo estudiado, no hemos encontrado asociación significativa entre la presencia de antecedentes familiares de cáncer de mama y la aparición de dicha enfermedad en un grupo de edad determinado. Tampoco hubo relación entre la presencia de antecedentes familiares y el estadio en que se encontró la enfermedad, la presencia de ganglios afectos o su número.

El hecho de que la mujer fuera menopáusica no se asoció a un tipo histológico determinado, presencia de ganglios afectos, presencia de receptores tumorales positivos, estadio en que se encontró la enfermedad, dato iniciador del diagnóstico, realización de un determinado tratamiento primario o de una cirugía más o menos conservadora. Pero sí encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de menopausia y los niveles elevados en sangre periférica del marcador tumoral CA-15.3.

Respecto a las pruebas diagnósticas realizadas, encontramos una correlación estadísticamente significativa entre los resultados de la mamografía, la ecografía mamaria ( $p < 0,001$ ) y la PAAF ( $p < 0,005$ ).

Analizando también la clasificación quirúrgica por estadios, como es lógico encontramos una correlación significativa entre el estadio de la enfermedad y el tipo de tratamiento inicial realizado (quimioterapia o cirugía) con una  $p < 0,005$ . Igualmente, los casos de tumores de mayor tamaño se asociaron a un tipo de cirugía más radical

<b>Mama</b>			
Tis	Carcinoma in situ		
T1	≤ 2 cm		
T1 mic	≤ 0,1 cm		
T1a	> 0,1 cm a 0,5 cm		
T1b	> 0,5 cm a 1 cm		
T1c	> 1 cm a 2 cm		
T2	> 2 cm a 5 cm		
T3	> 5 cm		
T4	Pared del tórax o piel (solo como se describe en T4a a T4d)		
T4a	Pared torácica		
T4b	Edema cutáneo/ulceración, lesiones satélite cutáneas		
T4c	T4a y T4b conjuntamente		
T4d	Carcinoma inflamatorio		
N1	Ganglios axilares móviles	pN1	Solo micrometástasis, ≤ 0,2 cm Metástasis mayores (I) 1-3 ganglios/ < 0,2 cm a < 2 cm (II) ≥ 4 ganglios/ > 0,2 a > 2 cm (III) Atraviesa la cápsula/ < 2 cm (IV) ≥ 2 cm
		pN1a	
		pN1b	
N2	Gánglios axilares fijos	pN2	
N3	Gánglios mamarios internos	pN3	

	Tumor	Ganglios	Metástasis
0	T is	N0	M0
I	T1	N0	M0
II A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
II B	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
III A	T0	N2	M0
	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
III B	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fig. 1: Clasificación TNM del cáncer de mama

( $p < 0,001$ ) antes o después de la quimioterapia.

Una vez realizado el estudio histológico de la pieza quirúrgica, no hemos encontrado asociación estadística entre el tipo de tumor y otras variables como la presencia de ganglios afectos o su número, el estadio de la enfermedad (salvo para los casos de CDIS), la presencia de receptores hormonales o de niveles elevados de CA-15.3. Tampoco la presencia de ganglios afectos tras el estudio de la pieza quirúrgica se asoció a la elevación de los niveles de CA-15.3, la presencia de receptores hormonales o a un dato iniciador del diagnóstico en concreto.

Sin embargo, sí existe una relación estadísticamente significativa entre la presencia de ganglios afectos y el estadio post-quirúrgico de la enfermedad, lo cual es lógico ( $p < 0,001$ ). Igualmente, la presencia de ganglios afectos condiciona la realización de algún tipo de tratamiento complementario, sobre todo quimioterapia ( $p < 0,005$ ). Dentro del la quimioterapia realizada, las pacientes con ganglios afectos fueron sometidas mayoritariamente a regímenes con adriamicina (A-CMF o CEF) ( $p < 0,001$ ), mientras que las pacientes con ganglios negativos que tuvieron que realizar quimioterapia, lo hicieron con el régimen CMF ( $p < 0,001$ ).

El estudio anatomopatológico se completó con la determinación de la presencia de receptores de estrógenos y progesterona en la pieza extirpada. Cuando los receptores de estrógenos fueron positivos (RE+) con gran frecuencia los de progesterona también lo fueron (RP+) ( $p < 0,001$ ). Igualmente, cuando los receptores de estrógenos

eran negativos, los de progesterona también lo eran ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, no encontramos una relación significativa entre la presencia de receptores hormonales y el estadio de la enfermedad, aunque existe una clara tendencia a la asociación entre la presencia de receptores de progesterona (RP+) y los estadios más precoces ( $p < 0,05$ , casi significativo). La presencia de receptores de estrógenos (RE+) implicó la utilización de hormonoterapia como tratamiento complementario ( $p < 0,001$ ), no así la presencia de receptores de progesterona.

El hecho de encontrar niveles elevados del marcador tumoral CA-15.3 en sangre periférica, no se asoció de manera significativa ni a la presencia de receptores hormonales, ni de ganglios afectos, ni a un determinado estadio de la enfermedad aunque si existió una clara tendencia a la asociación entre los casos de niveles elevados de CA-15.3 y los estadios más avanzados (estadios III y IV) ( $p < 0,05$  casi significativo). Como ya se expuso anteriormente, la elevación de los niveles de CA-15.3 solo se asociaron de una manera significativa a los casos de pacientes con edad superior a los 50 años, o en menopausia.

Por último, analizando los datos del estadiaje post-quirúrgico, hemos encontrado, como es lógico, una relación significativa entre el estadio de la enfermedad, la presencia de ganglios afectos y el tratamiento quimioterápico ( $p < 0,001$ ). Los casos que se clasificaron en estadios más avanzados (III y IV) recibieron de manera estadísticamente significativa pautas de quimioterapia que contenían adriamicina ( $p < 0,001$ ).

## Original

# Cáncer de mama en el Hospital de Manacor (III): Estado actual y perspectivas de futuro

Agüera J. \*

## Introducción

Este es el último de los tres trabajos cuya finalidad es dar a conocer la actividad realizada por el Servicio de Ginecología del Hospital de Manacor en torno a una enfermedad de gran impacto social y sanitario como es el cáncer de mama.

Como se recordará, en los dos estudios previos hemos analizado las peculiaridades poblacionales respecto al cáncer de mama de nuestra área sanitaria, los esquemas diagnósticos y terapéuticos seguidos por nuestro servicio, y el análisis estadístico de los casos habidos en el Hospital de Manacor desde su apertura en Abril de 1997 hasta Abril del 2000. Por lo tanto, pasaremos ahora a la discusión final de todos estos aspectos analizados.

### Estado actual del cáncer de mama en el área sanitaria del Llevant Mallorquí:

Los resultados obtenidos en nuestro estudio de los casos de cáncer de mama atendidos por el Servicio de Ginecología del Hospital de Manacor desde su apertura hace tres años, nos permiten bosquejar el panorama actual de esta enfermedad en la comarca del Llevant Mallorquí.

Podremos decir que el espectro de riesgo del cáncer de mama sobre la población

femenina de nuestra área sanitaria es muy amplio, ya que hemos encontrado casos tanto en pacientes muy jóvenes (la menor de 26 años) como en mujeres ancianas (hasta los 89 años), aunque la edad media de aparición del cáncer de mama en nuestra estadística está alrededor de los 58 años, lo cual es similar a lo publicado en la literatura consultada (1).

Pero un hecho singular de nuestra ca-suística, puesto ya de manifiesto en anteriores revisiones (2), es la alta incidencia del cáncer de mama en mujeres por debajo de los 50 años, un 24,75%, casi la cuarta parte del total de los casos. La importancia de este hecho estriba en la posibilidad de estar realizando un diagnóstico precoz subóptimo en este grupo de pacientes, dado que la mayoría de las campañas de screening poblacional masivo, ponen como límite inferior para realizar las mamografías rutinarias los 50 años. Este es el caso de la iniciada en Mallorca por el Consell Insular hace algo más de un año, y que es similar a muchas vigentes en otras comunidades autónomas.

Al no realizarse mamografías de screening a estas mujeres jóvenes, el dato iniciador del diagnóstico cuando se desarrolla un cáncer de mama será casi siempre un nódulo o lesión mamaria palpado por la propia paciente y en menos casos, descubierto por el clínico en una exploración mamaria de rutina. La poca sensibilidad de la exploración mamaria por parte del médico para descubrir tumores de un centímetro o menos es un hecho puesto de manifiesto en repetidas ocasiones por la literatura médica (1,3), y que se confirma en nuestros resultados, donde tan solo el 6,25% de los casos de cáncer fueron descubiertos mediante la exploración física por parte del médico sin que antes la paciente hubiera notado su presencia.

El hecho de que el dato iniciador del diagnóstico del cáncer de mama en las mujeres menores de 50 años sea fundamentalmente el autohallazgo de la lesión, hecho que en nuestro estudio sucede en el 65,2% de las pacientes de este grupo de

\* Servicio de Ginecología. Hospital de Manacor

edad, supondrá que en muchos casos en el momento del diagnóstico la enfermedad ya no se encuentre en un estadio inicial, con mayores posibilidades de curación y en las que el tratamiento quirúrgico puede ser sin duda más conservador. Así, en nuestra casuística en este grupo de pacientes jóvenes, en el 43,3% de los casos el cáncer se encontraba ya en estadios no precoces, II, III incluso IV, obligando a tratamientos más mutilantes y agresivos.

Podría pensarse que las campañas de autoexploración mamaria, que suelen tener una buena acogida entre las mujeres jóvenes, podrían ser un complemento válido para paliar este déficit de los screening mamográficos masivos, pero el que una paciente entrenada en técnicas de autoexploración mamaria logre detectarse un nódulo de mama, no significa en general un diagnóstico en estadios precoces de la enfermedad. Este hecho ocurre para cualquier grupo de edad. En nuestro estudio encontramos una asociación estadísticamente significativa entre el descubrimiento del tumor por parte de la paciente, los estadios II, III y IV y la necesidad de realizar quimioterapia.

En nuestros resultados encontramos que solo el estudio radiológico es capaz de detectar tumores pequeños, no palpables, que corresponden a estadios precoces (carcinoma in situ y estadio I), lo cual es el objetivo de la prevención secundaria o diagnóstico precoz del cáncer de mama.

Se podría pensar que ampliando las campañas de screening mediante mamografía a pacientes menores de 50 años con factores de riesgo, se conseguiría reducir ese porcentaje de cáncer de mama que se escapa al diagnóstico precoz en mujeres jóvenes, sin aumentar demasiado los costes. Pero atendiendo a nuestros resultados, el principal factor de riesgo que es la presencia de antecedentes de cáncer de mama en familiares de primer grado, solo aparece en un 8,7% de todas las pacientes, independientemente de su edad, y la incidencia de este antecedente familiar en las pacientes menores de 50 años no pre-

senta diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo de mayores de 50 años. Tampoco hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre este factor de riesgo y la existencia de un estadio más avanzado de la enfermedad en el momento del diagnóstico o la presencia de ganglios afectados por el tumor. Otros factores de riesgo secundarios como la menopausia, tampoco se asociaron de manera significativa a un diagnóstico más precoz en cualquier tipo de edad.

Esto coincide con los datos aparecidos en la literatura en los que se expone que en el 80% de los casos de cáncer de mama, no se encuentra ninguno de los factores de riesgo identificados para padecer esta enfermedad (4). Es decir, si ampliáramos el screening poblacional atendiendo tan solo a la presencia de factores de riesgo, continuarían escapándose al diagnóstico precoz numerosos casos de cáncer de mama entre las mujeres menores de 50 años.

Es evidente que los programas de detección precoz del cáncer de mama a nivel masivo, intentan buscar la máxima rentabilidad coste / eficacia (5), y que indudablemente hay que seguir insistiendo en ellos, ya que incluso para la población diana de los mismos, las mujeres entre 50 y 65 años, se sigue diagnosticando de manera mayoritaria el cáncer de mama cuando la paciente ya es capaz de palparse la lesión y por lo tanto el tumor es mayor, por no haber acudido a realizarse la mamografía de screening. Sin embargo, el hecho de que casi la cuarta parte de nuestras pacientes con cáncer de mama sean mujeres menores de 50 años, nos hace reflexionar sobre la conveniencia de la ampliación de estas campañas a mujeres más jóvenes. Los datos que apuntan a la aparición del cáncer de mama a edades cada vez más precoces y las ventajas de realizar mamografías basales a partir de los 40 años, aparecen desde hace años en la literatura médica (1).

De hecho, la flexibilidad que siempre a mostrado nuestro Servicio de Ginecología respecto a la realización de mamografías de screening en mujeres entre 35 y 50 años



cuando existía una petición expresa por parte de las mismas, tal vez haya influido en un mayor número de diagnósticos de carcinomas in situ (7,5% de nuestros casos), si nos comparamos con los datos publicados por otros centros en otras áreas del Estado Español como Cataluña (6) o Andalucía (7).

Pasando del screening al diagnóstico propiamente dicho, la máxima eficiencia se consigue con la triada diagnóstica exploración física, radiología y estudio cito-histológico de la lesión. La asociación estadísticamente significativa que encontramos entre los resultados de la mamografía sospechosa o claramente maligna y los resultados positivos para malignidad de la PAAF, parecen demostrarlo. Esta triada diagnóstica reduce al mínimo los falsos positivos y negativos, puesto que si atendiéramos solo a la apariencia de la exploración clínica, una lesión aparentemente maligna resultaría benigna tras el estudio histológico en el 30-40% de los casos (8), y a la inversa, entre el 20-25% de las lesiones clínicamente de aspecto benigno, resultarán malignas.

Por lo tanto resulta necesario en todos los casos realizar un estudio histológico de la lesión que nos confirme su naturaleza maligna antes de iniciar cualquier procedimiento terapéutico (3).

En nuestro trabajo intentamos establecer el valor de la detección en sangre periférica de niveles elevados del marcador tumoral CA-15.3 como indicador de la presencia de metástasis a distancia, estadios más avanzados de la enfermedad o presencia de ganglios afectados por el tumor, pero no hemos encontrado ninguna asociación estadísticamente significativa. La tendencia clara aunque no significativa a encontrar niveles elevados de CA-15.3 en sangre periférica en pacientes con estadios más avanzados (III y IV), podría indicar que cuando se incluyan más casos en posteriores trabajos, esta asociación podría volverse estadísticamente significativa.

Respecto al tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, es un hecho establecido

que el tratamiento conservador entendido como tumorectomía amplia con linfadenectomía axilar seguido de radioterapia, presenta iguales resultados en cuanto a supervivencia en general y en supervivencia libre de enfermedad que la mastectomía radical, cuando se respetan las condiciones de su aplicación (9,10).

Es por ello que en nuestro centro se considera al tratamiento conservador como la cirugía de elección, realizándose en el 59,4% de los casos. Los condicionantes para realizar este tratamiento son independientes de la edad de la paciente, sin embargo, diferentes estudios poblacionales han demostrado que el tratamiento conservador del cáncer de mama ha sido indicado con menor frecuencia en mujeres de más edad (11), donde se minusvalora la estética de la paciente. En nuestro centro, si las características del tumor lo permiten, todas las pacientes tienen derecho a una cirugía menos mutilante.

Una vez realizado el estudio anatómopatológico de la pieza obtenida por cirugía, observamos que la presencia de ganglios afectados por el tumor, principal factor pronóstico, no se asocia de manera significativa a un tipo histológico concreto de tumor o a la presencia o ausencia de receptores hormonales. Esta presencia de ganglios afectados va a condicionar un tratamiento complementario más agresivo con quimioterapia, fundamentalmente pautas que incluyen adriamicina o epiadriamicina.

La positividad a receptores hormonales (estrógenos y progesterona), que es otro importante factor pronóstico, no se asocia de manera significativa a un estadio determinado de la enfermedad, pero sí observamos una tendencia a encontrar receptores hormonales positivos, fundamentalmente de progesterona, en estadios precoces, lo cual tal vez indica que esta tendencia se volvería estadísticamente significativa cuando se incluyan más casos en el estudio. La presencia de receptores de estrógenos positivos, fue determinante en nuestro estudio para la utilización de hormonoterapia como tratamiento complementario.

Una vez terminado el estadiaje postquirúrgico del cáncer de mama, se decide el tipo de tratamiento complementario a realizar, y dentro de los factores que influyen de manera decisiva en el tipo de tratamiento a realizar y la agresividad del mismo, el número de ganglios afectados por el tumor es quizás el dato más importante. Desde la apertura del Hospital de Manacor se cuenta con la presencia de un oncólogo que realiza todos los tratamientos quimioterápicos necesarios para el correcto tratamiento del cáncer de mama, contándose también con una unidad de Hospital de Día específica para los mismos. La decisión de la necesidad y tipo de tratamiento complementario a realizar en cada caso se toma en un comité de tumores creado para ese fin, formado por ginecólogos, patólogos, radiólogos y el oncólogo, siempre intentando seguir las pautas marcadas por los protocolos anteriormente expuestos.

El hecho de que exista toda esta estructura ofrece a las pacientes del Llevant Mallorquí afectas de cáncer de mama una gran ventaja ya que pueden recibir el tratamiento completo (salvo la radioterapia) sin necesidad de desplazarse a otros centros fuera de su comarca.

### **Perspectivas de futuro en la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en el Hospital de Manacor**

Aunque como se dijo al comienzo de este trabajo, no está actualmente demostrado la posibilidad de una verdadera prevención primaria del cáncer de mama en mujeres sanas, existen hoy día experiencias muy importantes sobre la efectividad de la quimioprevención.

En Octubre de 1998, la Agencia para los Alimentos y los medicamentos norteamericana (FDA) aprobó el uso del tamoxifeno para la prevención del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo. Esta decisión fue tomada tras conocerse los resultados del estudio sobre prevención del cáncer de mama realizados por el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)

en estados unidos en 1992. Este estudio incluía a 13.388 mujeres de edad superior o igual a 35 años con alto riesgo de padecer esta enfermedad.

En este estudio se comprobó una reducción en la incidencia de cáncer de mama invasivo del 49% en las mujeres que tomaron tamoxifeno y del 50% respecto a tumores in situ. Esta reducción se observó en mujeres de cualquier edad y de todos los niveles de riesgo para el cáncer de mama (12).

No todos los estudios al respecto muestran este impresionante resultado a favor de la utilización de tamoxifeno para la quimioprevención del cáncer de mama. Así, algunos estudios europeos como el Royal Masden Trial, no muestran un claro beneficio, aunque los estudios europeos no son de tanta entidad como el del NSABP. Es por ello que en Europa aún se discute el valor de la quimioprevención con tamoxifeno, pero no hay duda de que se está abriendo por primera vez, una posibilidad que a corto plazo llevará a conseguir lo que hasta ahora era tan solo un sueño, la prevención primaria del cáncer de mama, al menos en mujeres con factores de riesgo.

Pero el uso del tamoxifeno no está exento de riesgos, los efectos sobre el útero provocando pólipos, hiperplasias e incluso cáncer de endometrio son bien conocidos. Además, su efecto en el sistema venoso incrementa la incidencia de trombosis y embolismo pulmonar. En menor proporción también provoca aumento del riesgo de infarto de miocardio, angor pectoris y cataratas.

Por lo tanto, hay que seleccionar los casos en que se debería recomendar el uso de tamoxifeno para prevenir el cáncer de mama. La FAD y el NSABP han propuesto lo siguiente (13) :

- Pacientes con carcinoma ductal in situ (CDIS)
- Carcinoma lobulillar in situ
- Mujeres de alto riesgo menores de 50 años
- Mujeres de mas de 50 años histerectomizadas

La búsqueda de nuevas sustancias que tuvieran el mismo efecto sobre la prevención del cáncer de mama que el tamoxifeno, pero con menos efectos secundarios, ha llevado a estudiar un nuevo grupo de moléculas llamadas moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM). De ellas, el raloxifeno es el más estudiado.

El análisis de los resultados del estudio MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) (14) en mujeres postmenopáusicas mostró una reducción de la incidencia del cáncer de mama invasivo en un 76% al compararlo con un placebo. Además este estudio demostró que el raloxifeno no incrementaba el riesgo de cáncer de endometrio. Por todo esto, el raloxifeno se perfila como un tratamiento preventivo con menores riesgos sobre la salud de las pacientes que el tamoxifeno.

En espera de que las autoridades sanitarias de nuestro país permitan utilizar el tamoxifeno y el raloxifeno para la prevención del cáncer de mama en mujeres de riesgo, la utilización del raloxifeno como tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia, uso que sí está aprobado en España, nos puede brindar una doble ventaja, la prevención de la osteoporosis postmenopáusica y la prevención del cáncer de mama en estas mujeres.

Así pues, a la hora de prescribir un tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres menopáusicas en el Hospital de Manacor, el estudio de los factores de riesgo para el cáncer de mama que presente esa paciente, nos hará decidirnos por el uso del raloxifeno, a fin de aprovechar su potencial preventivo sobre esta enfermedad. Cuando las autoridades sanitarias permitan el uso específico del tamoxifeno y el raloxifeno para la quimioprevención del cáncer de mama, su uso se protocolizará y se generalizará entre las pacientes de riesgo del Llevant Mallorquí.

Mientras los avances en la prevención primaria del cáncer de mama siguen su curso, nos encontramos ante el problema diario de la adecuada realización de una prevención secundaria, es decir un diag-

nóstico precoz de esta enfermedad mediante pruebas de screening. Existen numerosos estudios randomizados y controlados que indican una reducción de la mortalidad por cáncer de mama, entre un 25 y un 30%, gracias al screening mamográfico que permite el tratamiento de esta enfermedad en estadios muy precoces (15,16,17). Esto implica que existe un periodo de tiempo en el crecimiento de muchos, si no todos, los cánceres en que no alcanzan el nivel de letalidad, de ahí la necesidad de incrementar y ampliar el screening del cáncer de mama.

Aunque la mayoría de las campañas de screening poblacional masivo para el cáncer de mama solo se dirigen a mujeres entre los 50 y los 65 años, para ajustar los costes a la máxima eficiencia, existen múltiples estudios que ponen de manifiesto la conveniencia de rebajar el límite de edad a las mujeres de 40 años (16,18,19). En esta tendencia se encuentra inmerso el Servicio de Ginecología del Hospital de Manacor, sobre todo cuando nuestros resultados indican que casi la cuarta parte de nuestras pacientes tenían menos de 50 años.

La ampliación del screening mamográfico traería sin duda un aumento en el diagnóstico de lesiones supuestamente sospechosas que obligarían a biopsias mamarias cuyo resultado sería finalmente de benignidad, y por tanto pueden considerarse biopsias innecesarias, esto es esgrimido por algunos autores contrarios a la ampliación de las campañas de screening masivo (13), pero a día de hoy esta agresividad diagnóstica se perfila como el único camino para reducir la mortalidad del cáncer de mama a corto plazo. La generalización de nuevas técnicas radiológicas como la mamografía digitalizada, puede resultar en una disminución de los falsos positivos y por tanto en la realización de estas biopsias innecesarias al mejorar la calidad de la imagen.

Por otra parte en nuestro centro se están introduciendo técnicas de radiología invasiva que reducirán la necesidad de

biopsias mamarias dirigidas con arpón que necesitan de ingreso hospitalario aunque en régimen de hospital de día. Actualmente existe una demostrada experiencia en las punciones con aguja gruesa de lesiones mamarias guiadas por ecografía y en breve se pondrá a punto la biopsia de lesiones mamarias no palpables mediante esteoreoataxia. De esta manera, cualquier lesión no palpable podría biopsiarse y realizar por tanto un estudio cito-histológico de una manera totalmente ambulatoria, manteniendo el principio de agresividad diagnóstica con una menor molestia para la paciente.

Y si la tendencia a corto plazo es incrementar la agresividad diagnóstica, respecto al tratamiento del cáncer de mama, la tendencia es hacia el conservadurismo quirúrgico. Aunque la mastectomía continúa siendo la técnica quirúrgica apropiada en algunas pacientes, la cirugía conservadora de la mama es el tratamiento loco-regional de elección en la actualidad (11) y así lo entendemos en el Servicio de Ginecología del Hospital de Manacor.

Como ya se expuso anteriormente, muchos estudios han demostrado la efectividad de la tumorectomía amplia con linfadenectomía axilar seguida de radioterapia en el tratamiento del cáncer de mama (10,11), sin embargo como también referimos antes, a pesar de los datos a favor del tratamiento conservador, dos publicaciones relativamente recientes han demostrado que los profesionales muestran grandes variaciones en su convicción de la bondad del tratamiento conservador, dejándose influir a la hora de aconsejar a la paciente una cirugía radical o conservadora por factores que en absoluto influyen en la supervivencia o control local de la enfermedad, como la edad de la paciente, clase social desfavorecida o ambiente marginal, ambiente rural, que el médico que realice la intervención sea un cirujano general o un ginecólogo, disponibilidad de un servicio de radioterapia en el mismo hospital, que el hospital sea universitario o solo asistencial, etc... (20,21).

La quimioterapia neoadyuvante, es decir previa a la cirugía, es actualmente una opción para conseguir realizar una cirugía conservadora en aquellos casos en los que el tamaño del tumor no lo permite a priori. El mayor ensayo aleatorizado sobre quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama así parece confirmarlo, se trata del protocolo B-18 del NSABP norteamericano donde se reclutaron 1523 pacientes de las cuales el 70% tenían tumores mayores de 2 cm. En el grupo de pacientes que realizaron quimioterapia preoperatoria se consiguió hacer cirugía conservadora en el 81% de los casos (22).

Por lo tanto la generalización de los protocolos de quimioterapia neoadyuvante en pacientes no candidatas a tratamiento conservador en el momento del diagnóstico, permitirá que muchas de ellas se beneficien de esta cirugía menos mutilante.

Desde principios de los 90, influidos por esta tendencia hacia el conservadurismo quirúrgico, muchos autores han puesto en duda la necesidad de realizar la linfadenectomía axilar en algunos casos de pacientes afectas de cáncer de mama. Aunque dicha técnica quirúrgica ha sido hasta ahora el único método que nos ha permitido estudiar la invasión de los ganglios axilares por el tumor, lo cual es uno de los principales factores pronósticos, desde los años 70 se dejó de considerar dicha intervención como de valor terapéutico (23).

La morbilidad de la linfadenectomía axilar no es despreciable, las complicaciones mayores (lesión o trombosis de la vena axilar y lesión de los nervios motores de la axila) son muy raras. Las complicaciones menores, por el contrario, son muy frecuentes y en un 15% de los casos impiden a la paciente desarrollar su actividad normal, éstas son (23):

- Linfedema (3-20%).
- Disfunción del hombro (10-20%).
- Pérdida de fuerza del brazo (16-27%).
- Alteración de la sensibilidad (nervio intercostobraquial) (40-70%).
- Dolor (16-30%).

Estas complicaciones suelen aparecer de inmediato o a corto plazo, desapareciendo en un plazo de 2-5 años. El linfedema es una complicación tardía que con las técnicas quirúrgicas actuales aparece entre un 10-20%, y no tiene un tratamiento satisfactorio. Todo ello ha llevado en la última década a una búsqueda de nuevas pruebas diagnósticas que nos permitan predecir la afectación ganglionar y protocolos de actuación que nos permita evitar la linfadenectomía sin que ello se traduzca en un perjuicio para la paciente.

Existen unas situaciones en las que podría evitarse la realización de la linfadenectomía axilar (23,24) :

1. En tumores de bajo riesgo de afectación axilar (inferior al 5%).
2. Cuando el tratamiento es independiente del estado axilar.
3. Si disponemos de técnicas que permitan predecir la positividad o negatividad de la afectación axilar.

La afectación de los ganglios axilares en el cáncer de mama está directamente relacionada con el tamaño del tumor. La proporción de afectación axilar en función del tamaño, sería:

- T1s 0%
- T1a 5%
- T1b 16%
- T2 47%
- T3 66%
- T4 87%

Existe otro grupo de pacientes, que son las mayores de 75 años, en que el vaciamiento axilar no modifica el tratamiento adyuvante ya que en estas pacientes el tratamiento va a ser hormonoterapia con Tamoxifeno, independiente del estado de los receptores.

Por otra parte, aquellas pacientes con un estadio muy avanzado de su enfermedad (Estadio IV), si la afectación axilar no es masiva, de tal manera que pudiera crear problemas clínicos importantes, podría no realizarse la linfadenectomía axilar, ya que al haberse comprobado la diseminación a

distancia, no tiene sentido comprobar la afectación ganglionar axilar para estadiar el caso.

Existen dos técnicas muy sensibles que nos permitirían predecir la afectación de los ganglios axilares(24), que son el PET con FDG (tomografía por emisión de protones con utilización del trazador fluordeoxiglucosa), y el estudio del ganglio centinela.

El PET con FDG ha demostrado una sensibilidad del 88% y una especificidad del 100% en la detección de lesiones malignas en mama y en metástasis a ganglios axilares y otras zonas del organismo. Es un procedimiento caro y pendiente de confirmación.

El estudio del ganglio centinela, se basa en la teoría de que existe un primer ganglio al que va a drenar la linfa de la mama y, por lo tanto, si existe afectación tumoral, éste va a ser el primer ganglio afectado. El resto de la axila se afectaría de forma escalonada. La técnica consiste en la inyección de un colorante azul o partículas microcoloidales marcadas con Tecnecio-99 en la periferia del tumor, y al cabo de unas horas detectar y extirpar el ganglio afectado.

Hay varios trabajos con resultados ya publicados, entre ellos el de Veronesi, et al. (24) que estudian 163 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y tributarias de tratamiento quirúrgico utilizando como marcador el Tecnecio-99, y encuentra unos resultados magníficos, identificando el ganglio centinela en el 98% de los casos.

Actualmente en el servicio de Ginecología del Hospital de Manacor existe un gran interés por esta técnica, de la que otros servicios ya han realizado alguna experiencia, por lo que sería nuestra intención poder ofrecer la misma a medio plazo a nuestras pacientes afectas de cáncer de mama y así realizar una cirugía aún menos cruenta.

En este ánimo de poder ofrecer a las pacientes un tratamiento quirúrgico lo menos mutilante posible, en breve se pondrá en marcha en el Hospital de Manacor un plan de reconstrucción mamaria diferida,

con la colaboración de especialistas en cirugía plástica, para las pacientes de nuestra área afectas de cáncer de mama a las que no se les pudo ofrecer un tratamiento conservador y fueron sometidas a mastectomía. Las candidatas a este tipo de cirugía reconstructora, deberán cumplir una serie de condiciones, como haber transcurrido al menos año y medio tras la cirugía, tener buen estado general y un porvenir oncológico favorable.

## BIBLIOGRAFIA

1-González-Merlo et cols. Cáncer de mama. En: *Oncología Ginecológica*. ED. Salvat. Barcelona 1991. Cap.11.

2-Epidemiología y característica clínico-patológicas del cáncer de mama en el Llevant Mallorquín. Agüera J, Martorell JM, Del Moral R, Cuesta M, Lozano M, Romero M, Tubau A, Calco A. *Medicina Balear* 1999; vol 14 (nº3): 117-121.

3-Berek JS, Hillard PA, Adashi EY. Cáncer de mama. En: *Ginecología de Novak*. ED: McGraw-Hill 1999. Cap.36.

4-Boring CC, Squires TS, Tong TC. Cancer statistics 1993. *Cancer J Clin* 1993; 43: 7-26.

5-Dilhuydy MH. Le déspistage de masse du cancer du sein. *Rev In Med* 1990; 2: 507-513.

6-Rodríguez Sarmiento MC. Evidencias actuales sobre el cáncer de mama. *Bulletí de Planificació Familiar*. Servei de Sanitat. Diputació de Barcelona 1987.

7-Carazo MJ, Comino R. Cáncer de mama en la provincia de Cádiz: estudio clínico de los casos diagnosticados entre 1991 y 1995. *Prog Obstet Ginecol* 2000; 43: 199-206.

8-Basset LW, Lin TH et cols. The prevalence of carcinoma in palpable vs non-palpable mammographically detected lesions. *Am J Roentgenol* 1991; 157: 21-24.

9-Veronessi U, Luini A, Galimberti S. Conservation approaches for the management of stage I / II carcinoma of the breast. *Milan cancer Institute Trials*. *World J Surgery* 1994; 18: 70-75.

10-Van Dongen JA; Bartelink H, Fentimon IS. Randomized clinical trial to assess the value of breast conserving therapy in stage I and II breast cancer: EORTC 10801 Trial. *J Natl Cancer Inst* 1992; 11: 15-18.

11-Barrenetxea G. Agresividad diagnóstica y conservadurismo terapéutico. *Curso de Cirugía*

En suma terminaremos diciendo que la tendencia en el manejo del cáncer de mama a corto y medio plazo en el área sanitaria del Llevant Mallorquí es hacia la incorporación de todas las novedades que nos permitan maximizar la prevención, diagnóstico precoz y tratamiento conservador de esta enfermedad.

Consevadora en Ginecología Oncológica. XXV Congreso de la Sociedad española de Ginecología y Obstetricia. Zaragoza, Junio 1999.

12-Goldstein et cols. Drugs for the gynecologist to prescribe in the prevention of breast cancer: Current status and Future. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(5): 1121-1126.

13-Fisher B, Constantino JP, Wickerhan DL et cols. Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Proyect P-1 study. Tamoxifen for prevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-1388.

14-Cummings SR, Eckart S, Krueguen KA, Grady D et cols. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: result of the MORE randomized trial. (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) *JAMA* 1999; 281: 2189-2197.

15-Baines CJ. The Canadian National Screening Study: a perspective on criticisms. *Ann Intern Med* 1994; 120: 326-334.

16-Smart CS. Highlights of the evidence of benefits for women aged 40-49 years from the 14-year follow up of Breast cancer Detection Demonstration Project. *Cancer* 1999; 74(supl 1): 296-300.

17-Barrenetxea G. Imágenes mamográficas dudosas ¿Biopsiar o no biopsiar?. En: *controversias en Ginecología Oncológica*. Rodríguez-Escudero FJ, Herruzo A editores. Proyecto Sur de ediciones, Granada 1998; 128-154.

18-Feig SA. Estimation of currently attainable benefit from mammographic screening of women aged 40-49 years. *Cancer* 1995; 75: 2412-2419.

19-Kopans DB. Mammography screening and the controversy concerning women aged 40 to 49 years. *Rad Clin N Am* 1995; 33: 1273-1290.

20-Liberati A, Apolone G, Nicolucci A et cols. The role of attitudes, beliefs and personal

characteristics of italian physicians in the surgical treatment of early breast cancer. Am J Public Health 1991; 81: 38-42.

21-Tarbox BB, Rockwood JK, Abernathy CM. Are modified radical mastectomies done for T1 breast cancers because of surgeon's advice or patient's choice? Am J Surg 1992; 164: 417-422.

22-Fisher B, Rockette H, Robidone A et cols. Effect of preoperative therapy for breast cancer in loco-regional disease. First report of NSABP B-18. Proc Am Soc Clin Oncol 1994; 2: 347-354.

23-Torrecabota J. ¿Debe seguir siendo obligatoria la linfadenectomía axilar en el tratamiento del cáncer de mama?.. Curso de Cirugía Conservadora en Ginecología Oncológica. XXV Congreso de la Sociedad española de Ginecología y Obstetricia. Zaragoza, Junio 1999.

24-Veronesi U, Giovanni P, Galimberti V et al. Sentinel node biopsy and avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. The Lancet 1997; 349: 1864-1867.