

Gaceta Médica de Bilbao

REVISTA TRIMESTRAL • FUNDADA EN 1894
DECANA DE LAS REVISTAS MEDICAS DE ESPAÑA

PATROCINADA POR EL DEPARTAMENTO DE SANIDAD
DEL GOBIERNO VASCO

Volumen 97/Octubre-Diciembre 2000/Nº 4

EDITORIAL

- 95 **Clonación terapéutica y células madre.**
L.M. Gonzalo.

ARTICULOS ESPECIALES

- 97 **Papel de la medicina nuclear en el cáncer de mama.**
I. Tobalina, J. Genollá, G. Ríos, V. Llorens, J.C. Fombellida.
- 102 **Tomografía por emisión de positrones (PET) en el manejo del paciente con cáncer de mama.**
A. Cabrera.
- 105 **Indicaciones de quimioterapia en cáncer de mama.**
J. Ferreiro, R. Fernández, I. Rubio, G. Abón.
- 115 **Reconstrucción mamaria, análisis morfológico de la simetría.**
F.J. Gabilondo, N. Madariaga, I. Ferreiro, C. Iglesias.
- 119 **Indicación de la hormonoterapia en el cáncer de mama.**
G. López-Vivanco, A. Viteri, M.T. Pérez, N. Fuente.

CARTAS AL DIRECTOR

- 122 **Valor de la paratiroidectomía en la calcifilaxia.**
A. Landaluce, V. Portugal, B. Estraviz, A. Basáñez, S. Sarabia.
- 123 **INDICES 1999 y 2000**



GACETA MÉDICA DE BILBAO

REVISTA OFICIAL DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS MEDICAS DE BILBAO

Volumen 97

Octubre-Diciembre 2000

Nº 4

Director:

Dr. Alfredo García-Alfageme

Jefe de Redacción:

Dr. Julen Ocharan Corcuera

Secretaria de Redacción:

Dra. M.^a Teresa Bahillo del Río

Consejo de Redacción:

Dr. Guillermo Barreiro García

Dr. Gorka Barrenechea Ziarrusta

Dr. Cristóbal Esteban González

Dr. Javier Gainza de los Ríos

Dr. Isidoro García Sánchez

Dr. Alfonso Gutiérrez Macías

Dr. Arsenio Martínez Alvarez

Dr. Iñaki Riaño Urieta

Dr. Juan Carlos Sanz Prieto

Dr. Fernando Uresandi Romero

Dr. Javier Zumalde Otegui

JUNTA DIRECTIVA (1999-2001):

Presidente:

Dr. Alfredo García-Alfageme

Vicepresidentes:

Dr. Jorge Ortiz de Urbina López

Dr. Javier Sáenz de Buruaga Renobales

Dr. Federico Simón Salazar

Dr. Jon Tellería Elorza

Dr. Fco. Luis Dehesa Santisteban

Secretario General:

Dr. Juan Ignacio Goiria Ormazabal

Secretario de actas:

Dr. Lorenzo Rodríguez González

Bibliotecaria:

Dra. Isabel Forcadás Berdusan

Tesorero:

Prof. Dr. Juan José Goirieta de Gandarias

Vocales:

Dr. Adolfo Momoitio Bárcena

Dr. Julen Ocharan Corcuera

Dr. Iñaki Riaño Urieta

Dr. Jesús Miguel Unda Urzaiz

Dr. Andrés Valdivieso López

Envío de manuscritos, correspondencia y publicidad:

GACETA MEDICA DE BILBAO

Jefe de Redacción

Academia de Ciencias Médicas de Bilbao

Lersundi 9 - 5.º - 48009 BILBAO.

Teléfono 94 423 37 68

Fax 94 423 01 11

Preimpresión: BILTEX

Depósito legal BI 52-1958 - ISSN 0304-4858

FUNDADA EN 1894

TIRADA TRIMESTRAL: 5.000 EJEMPLARES

Tarifa de Suscripción:

Académicos: 6.000 ptas.

Bibliotecas catalogadas: Gratuita.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad
como Soporte Válido. Ref. S.V.R. Nº 35

© Copyright 2000 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao.
Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética ni registro por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

De acuerdo con lo contemplado en la Ley 15/1999, de 13 de diciembre, le informamos que sus datos personales forman parte del fichero automatizado de Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Ud. tiene la posibilidad de ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, en los términos establecidos en la legislación vigente, dirigiendo su solicitud por escrito a nuestra gestión de bases de datos.

Gaceta Médica de Bilbao se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

Esta publicación se imprime en papel no ácido.
This publication is printed in acid-free paper.

GACETA MEDICA DE BILBAO

REVISTA OFICIAL DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS MEDICAS DE BILBAO

Volumen 97

Octubre-Diciembre 2000

Nº 4

ISSN 0304-4858

INDICE

EDITORIAL

95 **Clonación terapéutica y células madre.**

L.M. Gonzalo.

ARTICULOS ESPECIALES

97 **Papel de la medicina nuclear en el cáncer de mama.**

I. Tobalina, J. Genollá, G. Ríos, V. Llorens, J.C. Fombellida.

102 **Tomografía por emisión de positrones (PET) en el manejo del paciente con cáncer de mama.**

A. Cabrera.

105 **Indicaciones de quimioterapia en cáncer de mama.**

J. Ferreiro, R. Fernández, I. Rubio, G. Abón.

115 **Reconstrucción mamaria, análisis morfológico de la simetría.**

F.J. Gabilondo, N. Madariaga, I. Ferreiro, C. Iglesias.

119 **Indicación de la hormonoterapia en el cáncer de mama.**

G. López-Vivanco, A. Viteri, M.T. Pérez, N. Fuente.

CARTAS AL DIRECTOR

122 **Valor de la paratiroidectomía en la calcifilaxia.**

A. Landaluce, V. Portugal, B. Estraviz, A. Basáñez, S. Sarabia.

123 **INDICES 1999 y 2000**

BASES DEL «PREMIO Dr. JULIAN GUIMON REZOLA 2000»

La Academia de Ciencias Médicas de Bilbao convoca el «PREMIO Dr. JULIAN GUIMON REZOLA» de acuerdo con las siguientes bases:

Podrán optar al «PREMIO Dr. JULIAN GUIMON REZOLA» todos aquellos artículos científicos publicados en GACETA MEDICA DE BILBAO en los números correspondientes al año 2000 que sean admitidos por el Consejo de Redacción bajo el epígrafe de «NOTAS CLINICAS» y «CARTAS AL DIRECTOR», según las normas de publicación habituales.

El «PREMIO Dr. JULIAN GUIMON REZOLA» está dotado con 150.000 ptas. a la mejor NOTA CLINICA y 100.000 ptas. a la Mejor CARTA AL DIRECTOR.

El Jurado está compuesto por los miembros del Consejo de Redacción de GACETA MEDICA DE BILBAO y la Junta de Gobierno de la Academia de Ciencias Médicas, bajo la presidencia del Presidente de la Academia. Si alguno de ellos optara al premio quedará excluido como miembro del Jurado.

Los premios podrán quedar desiertos, en cuyo caso el importe del mismo quedará acumulado para el año siguiente.

La entrega del importe de los premios se realizará al primer firmante de los trabajos premiados en Sesión Académica citada a este efecto.

El fallo del Jurado es inapelable.

GACETA MEDICA DE BILBAO

Gac Med Bilbao

Volume 97

October-December 2000

Nº 4

ISSN 0304-4858

CONTENS

EDITORIAL

- 95 **Therapeutic cloning and otem cells.**

L.M. Gonzalo.

SPECIAL ARTICLES

- 97 **The role of nuclear medicine in breast cancer.**

I. Tobalina, J. Genollá, G. Ríos, V. Llorens, J.C. Fombellida.

- 102 **Positron Emission Tomography (PET) in patients with breast cancer.**

A. Cabrera.

- 105 **Chemotherapy indications in breast cancer.**

J. Ferreira, R. Fernández, I. Rubio, G. Abón.

- 115 **Breast reconstruction, study of simmetry.**

F.J. Gabilondo, N. Madariaga, I. Ferreira, C. Iglesias.

- 119 **Indication of hormonotherapy in breast cancer.**

G. López-Vivanco, A. Viteri, M.T. Pérez, N. Fuente.

LETTER TO THE DIRECTOR

- 122 **The role of surgery in calciphylaxis.**

A. Landaluce, V. Portugal, B. Estraviz, A. Basáñez, S. Sarabia.

- 123 **INDEX 1999-2000**

BASES DEL «PREMIO BANCO BILBAO VIZCAYA ARGENTARIA 2000»

La Academia de Ciencias Médicas de Bilbao convoca el «Premio Banco Bilbao Vizcaya Argentaria» de acuerdo con las siguientes bases:

Podrán optar al «PREMIO BANCO BILBAO VIZCAYA ARGENTARIA» todos aquellos artículos científicos publicados en GACETA MEDICA DE BILBAO en los números correspondientes al año 2000 que sean admitidos por el Consejo de Redacción bajo el epígrafe de «Originales» y «Revisiones», según las normas de publicación habituales.

El «PREMIO BANCO BILBAO VIZCAYA ARGENTARIA» está dotado con 400.000 pesetas que se repartirán en un Primer Premio de 250.000 y un Accésit de 150.000 pesetas. Sin embargo, el Jurado queda facultado para repartir tanto el importe del Primer Premio, como del Accésit, si hubiera a su juicio más trabajos susceptibles de ser premiados.

El Jurado está compuesto por los miembros del Consejo de Redacción de GACETA MEDICA DE BILBAO y de la Junta de Gobierno de la Academia de Ciencias Médicas, bajo la presidencia del Presidente de la Academia. Si alguno de ellos optara al premio quedará excluido como miembro del Jurado.

Los premios podrán quedar desierto, en cuyo caso el importe del mismo quedará acumulado para el año siguiente.

La entrega del importe de los premios se realizará al primer firmante de los trabajos premiados en Sesión Académica citada a este efecto.

El fallo del Jurado es inapelable.

BASES DEL «PREMIO ONCOLOGIA 2000»

La Academia de Ciencias Médicas de Bilbao y el Laboratorio Schering Plough convocan el “Premio Oncología 2000” de acuerdo con las siguientes bases:

Podrán optar al “Premio Oncología 2000” todos aquellos artículos científicos, que expresen aspectos oncológicos, publicados en GACETA MEDICA DE BILBAO, en los números correspondientes al año 2000.

El “Premio Oncología 2000” está dotado con 150.000 pesetas. Sin embargo, el Jurado queda facultado para repartir el importe del Premio, si hubiera a su juicio más trabajos susceptibles de ser premiados.

El Jurado estará compuesto por los miembros de la Junta de Gobierno de la Academia de las Ciencias Médicas de Bilbao, Consejo de Redacción de Gaceta Médica de Bilbao y Presidente de la Sección de Oncología de la Academia. Un representante del Laboratorio Schering Plough actuará como secretario, sin voto. Si alguno de ellos optara el premio quedará excluido como miembro del Jurado.

La entrega del importe de los premios se realizará al primer firmante de los trabajos premiados en Sesión Académica citada a este efecto.

El fallo del Jurado es inapelable.

Bilbao, 25 de octubre de 2001.

Clonación terapéutica y células madre

Therapeutic cloning and stem cells

La clonación reproductiva humana ha sido desechada universalmente, en cambio, el rechazo no ha sido tan radical en el caso de la clonación terapéutica. Aunque el Parlamento Europeo en sesión plenaria (7-IX-00) se pronunció en contra de esta clonación, y el Consejo Pontificio para la Familia declaró (12-XII-00) que "todo embrión humano tiene que ser considerado como persona humana", algunos países, como Inglaterra, la permiten.

Los argumentos a favor se apoyan en el aspecto humanitario de la clonación terapéutica: no se trata de producir clones para satisfacer el deseo egoísta de un padre o de una madre que quieren tener un hijo con su misma constitución corporal. Se pretende un fin humanitario: obtener células y tejidos que puedan ser trasplantados a un paciente que, de otra forma, moriría en un plazo breve de tiempo. Vistas así las cosas, puede parecer inhumano oponerse a la clonación terapéutica. Pero no se pueden decir verdades a medias. Junto al aspecto humanitario habría que decir también, que la clonación terapéutica supone el sacrificio de vidas humanas, que en la actualidad hay otros procedimientos que la sustituyen con ventajas y, por último, que aprobar la clonación terapéutica abriría la puerta a la utilización de "los embriones sobrantes de la fecundación in vitro" para la investigación.

La clonación terapéutica sacrifica vidas humanas

Algunos de los que apoyan la clonación terapéutica (aun admitiendo que el embrión humano es persona) se basan en la hipótesis, mantenida por ciertos bioéticos, del preembrión. Según esa hipótesis, el conjunto de células –el embrioblasto– durante los primeros 14 días de su existencia, hasta que no ha anidado en la decida, no es un embrión sino un preembrión y no se puede considerar como persona. En consecuencia, durante ese periodo se puede manipular y aún sacrificar.

Esta hipótesis del preembrión, bajo el punto de vista puramente biológico, no es defendible ya que, desde el momento de la fertilización hasta el nacimiento, el desarrollo es un proceso continuo sin que se produzcan cambios que supongan una modificación de la naturaleza del ser en gestación. Los genes del cigoto son los que, de forma programada, van guiando el proceso de desarrollo por lo que el momento constitutivo del nuevo ser es la fertilización, que es el momento en el que adquiere su dotación genómica.

Células madre versus clonación terapéutica

En el momento actual se puede afirmar ya que las células madre (stem cells) ofrecen mejores perspectivas que las células embrionarias multipotentes obtenidas por clonación. Las células madre se extraen del paciente al que después –tras su multiplicación y diferenciación– le serán trasplantados, por lo que no se necesitan óvulos humanos y, además, están más próximas que las embrionarias a las células que se quieren obtener.

Las células embrionarias multipotentes, por su gran indiferenciación, tienen el inconveniente de que necesi-

tan la acción de factores específicos que les hagan diferenciarse en las células que se necesitan (1). Supongamos que se quieren obtener células progenitoras de la serie mieloide de la sangre y que para ello se toman células de un embrión de 14 días, que justamente acaba de perder su totipotencialidad.

Esas células pueden multiplicarse indefinidamente sin diferenciarse en las células que interesan y, por ahora, no se conoce el factor o factores que promueven tal diferenciación. En cambio, si se toman células madre de la médula ósea del paciente en cuestión y se cultivan, a la vez que se multiplican se van diferenciando espontáneamente. Una de estas diferenciaciones es en células progenitoras de la serie mieloide (2). Estas continúan multiplicándose en el medio adecuado de cultivo y trasplantadas al paciente generarán hematíes y leucocitos.

En este momento, no sólo se han reconocido células madre en la médula ósea adulta sino en otros tejidos (3-5), incluso en el sistema nervioso adulto (6). En efecto, entre los gránulos del gyrus dentatus del hipocampo y en la zona subventricular del cerebro existen células madre que pueden generar neuronas y neuroglía.

En la actualidad se trabaja intensamente en dos direcciones: para descubrir los factores de crecimiento que activen las divisiones mitóticas de las células madre, y para encontrar los enzimas que encaminen la diferenciación de esas células a un tipo celular concreto. Por ejemplo, conseguir que los neuroblastos, originados espontáneamente de las células madre, den lugar a neuronas dopaminérgicas útiles en los pacientes parkinsonianos (7).

Dado, pues, el estado actual de investigación, se puede afirmar que la clonación terapéutica ha dejado de ser una investigación con gran futuro puesto que ofrece menos ventajas que las células madre. Defenderla, por tanto, no está promovida por una finalidad humanitaria sino por otros móviles distintos a los terapéuticos.

Profesor Luis María Gonzalo
Universidad de Navarra

Agradecimiento:

A la Revista de Medicina de la Universidad de Navarra

Referencias bibliográficas

1. Gurdon J.B. y Colman A. Nature 1999; 402: 743-46. The future of cloning. Werman I.L. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic. Science 2000; 287: 1442-46.
2. Vogel G. Harnessing the power of stem cells. Science 1999; 283: 1432-35.
3. Tropepe V., Coles B.L. y van der Kooy D. Retinal stem cells in the adult mammalian eye. Science 2000; 287: 2032-36.
4. Watt F. y Hogan B.L. Out of Eden: Stem cells and their niches. Science 2000; 287: 1427-30.
5. Slack J.M. Stem cells in epithelial tissues. Science 2000; 287: 1431-33.
6. Gage F.H. Mammalian neural stem cells. Science 2000; 287: 1433-38.
7. Kondo T. y Raff M. Oligo dendrocyte precursor cells reprogrammed to become multipotential CNS stem cells. Science 2000; 289: 1754-57.

Papel de la Medicina Nuclear en el cáncer de mama

The role of nuclear medicine in breast cancer

I. Tobalina Larrea, J. Genollá Subirats, G. Ríos Altolaquirre, V. Llorens Abando, J.C. Fombellida Cortazar

Servicio de Medicina Nuclear. Hospital de Cruces.
Barakaldo. Bizkaia.
Correo electrónico: jgenolla@hcr.u.osakidetza.net

Introducción

En los últimos años la Medicina Nuclear ha incorporado nuevas técnicas, muy poco invasivas, que pueden jugar un papel importante en el diagnóstico, manejo terapéutico y pronóstico en el cáncer de mama.

Este desarrollo se ha debido a la aparición de nuevos radiotrazadores (compuestos marcados con isótopos radioactivos), que no sólo son capaces de localizar anatómicamente el lugar de la lesión, si no que pueden aportar parámetros biológicos y funcionales del tumor (vascularización, actividad proliferativa, metabólica, presencia de receptores, etc.), datos que pueden aumentar la sensibilidad y especificidad diagnóstica evitando biopsias de mama innecesarias. También algunas técnicas pueden tener un valor en la decisión terapéutica, actuar como factores pronósticos e indicadores de respuesta al tratamiento. Paralelamente a la aparición de nuevos trazadores se ha producido un gran avance con la mejora en el equipamiento tecnológico, con nuevos sistemas de detección y procesado de imágenes.

En esta revisión presentamos aquellas técnicas más innovadoras que en los últimos años se han desarrollado e introducido en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama; obviando abordar otros estudios ampliamente conocidos y asentados en la práctica clínica (gammagrafía ósea y determinación de marcadores tumorales).

Concretamente nos centraremos en los siguientes estudios:

1. Detección del Ganglio centinela mediante linfogammagrafía y rastreo intraoperatorio con sonda de captación.
2. Gammagrafía de mama con MIBI-99m Tc.
3. Tomografía por emisión de positrones.
4. Radioinmuno-gammagrafía con anticuerpos monoclonales.

Correspondencia:
Dr. I. Tobalina
Servicio Medicina Nuclear. Hospital de Cruces.
48903 Barakaldo. Bizkaia
Correo electrónico: jgenolla@hcr.u.osakidetza.net

Detección del ganglio centinela mediante linfogammagrafía y rastreo intraoperatorio con sonda de captación

Se denomina ganglio centinela al primer ganglio (pueden ser varios) que recibe el drenaje linfático de una tumoración.

En el cáncer de mama la afectación ganglionar tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. Por este motivo se realiza de forma rutinaria linfadenectomía axilar con el objetivo de realizar un correcto estadiaje y tomar en consecuencia una decisión terapéutica adecuada (1-3).

Debido a la implantación de los programas de "screening" cada vez es más frecuente el diagnóstico del cáncer de mama en fases precoces, lo que conlleva un pequeño tamaño tumoral y por lo tanto una menor probabilidad de afectación ganglionar en el momento del diagnóstico. La técnica de detección y análisis anatomopatológico del ganglio centinela pretende realizar un adecuado estadiaje que implique una cirugía menos agresiva.

La localización del ganglio centinela, su extirpación y estudio anatomopatológico nos informa de la probabilidad de que el resto de los ganglios linfáticos de drenaje estén afectados o no. En el caso de que el ganglio centinela no tenga afectación metastática la probabilidad de que el resto de los ganglios linfáticos estén infiltrados es baja, pudiendo evitar en muchos casos linfadenectomías innecesarias con la consiguiente disminución en la morbilidad (linfedema, disestesias, alteraciones motoras, episodios de tromboflebitis, etc.) (4-7).

Además, la técnica del ganglio centinela facilita realizar un exhaustivo análisis anatomopatológico, con un mayor número de cortes seriados del ganglio extirpado que se estudian mediante tinción con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica para citoqueratinas, que permite detectar en muchos casos la presencia de micrometástasis (microestadificación). Las micrometástasis pueden pasar desapercibidas en linfadenectomías convencionales debido al alto número de ganglios extirpa-

dos y enviados para su estudio. Se ha demostrado que incluso en carcinomas considerados "in situ" al realizar la extirpación dirigida del ganglio centinela se objetiva afectación metastática, lo cual modifica el diagnóstico. La realización de la linfogammagrafía también nos informa sobre regiones de drenaje linfático, como el caso de la cadena mamaria interna o adenopatías intramamarias, que no se extirpan de forma rutinaria y que pueden ser el primer escalón de diseminación tumoral.

La detección del ganglio centinela se puede realizar con el uso de colorantes (que tiñen los vasos linfáticos y ganglios de drenaje) y/o trazadores isotópicos (coloide marcado con 99m-Tc). En el caso de los trazadores isotópicos la técnica consiste en la inyección peritumoral, subcutánea o periareolar, en dependencia de la localización tumoral, del coloide marcado con 99m-Tc. El trazador coloideo, debido a mecanismos físicos de hiperpresión intersticial, se introduce en el sistema linfático y migra paulatinamente siguiendo el mismo proceso fisiológico que el de las células metastáticas. Pueden detectarse, dependiendo del tamaño del coloide utilizado, hasta 24 horas después de la inyección del trazador o los primeros ganglios de drenaje (ganglios centinelas) mediante una gammacámara. Así se obtiene un mapa de drenaje linfático, linfogammagrafía, y se procede a realizar unas marcas cutáneas de localización que orienten su extirpación en el acto quirúrgico (8-10).

En nuestro servicio realizamos cuatro inyecciones peritumorales de albúmina microcoloidal (Albu-res®) marcada con 99m-Tc (dosis total administrada 59'2 MBq); tras la inyección se le recomienda a la paciente que realice masajes periódicos en la zona para facilitar el drenaje linfático del trazador. A las 16 horas de la inyección realizamos imágenes gammagráficas en las proyecciones anterior y oblicua a 30°, con la zona de inyección peritumoral cubierta con plomo para evitar interferencias, y se procede al marcaje cutáneo de

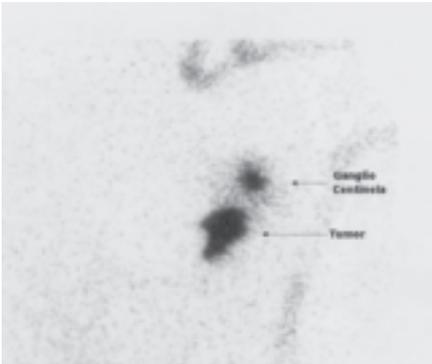


Foto 1: Linfogammagrafía positiva de un ganglio centinela axilar.

TABLA 1

Parámetros de eficacia diagnóstica de la biopsia del ganglio centinela. Datos de series, superiores a 50 pacientes, que realizan linfogammagrafía más rastreo intraoperatorio con sonda gamma.

AUTOR	Nº	EFICACIA	GC	VP	FN	VN	S	TFN	VPN
Nwariaku 98	119	96/119 (81)	18/26	26	1	69	96.3	3.7	98.6
Borgstein 98	104/130	116/130 (89.2)	26/44	44	1	59	97.8	2.2	98.3
Krag 98	443	413/443 (91.4)	60/101	101	13	291	88.6	11.4	95.7
Veronesi 99	376	371/376 (98.7)	73/168	168	12	191	93.3	6.7	94.1
Winchester 99	180	162/180 (90)	32/44	44	4	114	91.7	8.3	96.7
Jadeborg 99	79/91	64/79 (81)	14/19	19	1	44	95	5	97.8
Miner 99	57/82	80/82 (98)	-	12	1	42	92.3	7.7	97.7
Fraile 2000	132	127/132 (96)	-	48	2	77	96	4.0	97.3

GC: Gánglio Centinela
VN: Verdaderos Negativos
VPN: Valor Predictivo Negativo

VP: Verdaderos Positivos
S: Sensibilidad

FN: Falsos Negativos
TFN: Tasa de Falsos Negativos

localización del o de los ganglios centinelas. En el acto quirúrgico se realiza una incisión en la zona previamente marcada y mediante una sonda de captación se identifica el ganglio/s emisores de radioactividad y tras su extirpación se envía al servicio de anatomía patológica para su estudio (fotografías 1 y 2).

La realización del ganglio centinela está indicada en pacientes programadas para cirugía por cáncer de mama y sin evidencia clínica de adenopatías. Los criterios de exclusión para la técnica son: tumores localmente avanzados, tumores multicéntricos, adenopatías clínicamente detectables, pacientes tratadas previamente con cirugía, radioterapia o quimioterapia, embarazo o lactancia.

A las pacientes a las que se les realiza la técnica, en el caso de que el análisis anatomopatológico del ganglio centinela sea negativo en la determinación de metástasis, no se les realiza vaciamiento ganglionar axilar, ya que se considera que el resto de los ganglios están libres de enfermedad. De esta forma se evita la realización de linfadenectomías innecesarias (11,12).

Se han publicado estudios con largas series de pacientes comparando el estado anatomopatológico del ganglio centinela con el del resto de los ganglios axilares. En la tabla 1 presentamos los estudios recientes más significativos y sus resultados. La sensibilidad global obtenida se acerca al 93% y el valor predictivo negativo al 97% (13-21).

Esta técnica requiere una íntima colaboración y coordinación entre los servicios quirúrgicos, anatomía patológica y medicina nuclear. Es necesario un periodo de adiestramiento y validación de los resultados en cada centro, durante este periodo se identifica el ganglio centinela y se completa el vaciamiento axilar, comparando a posteriori los resultados anatomopatológicos del ganglio centinela con los del resto de

ganglios extirpados, y determinando la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del procedimiento para el equipo médico.

Gammagrafía de mama con MIBI-99m Tc

En los últimos años ha crecido el interés por el estudio de trazadores emisores de radiación gamma que pueden ser útiles en el diagnóstico, pronóstico y manejo terapéutico del cáncer de mama. El radiofármaco que más interés está suscitando es el 99m-Tc sestamibi (hexaquis-2 metoxiisobutilisonitrilo). Se desconoce con exactitud cuál es el mecanismo de captación del radiofármaco pero parece que se acumula en la mitocondria celular, por lo que aquel tejido con alto metabolismo, como

el neoplásico, lo retiene y se puede identificar mediante una gammacámara (22-23). La técnica consiste en la administración intravenosa, en el brazo contralateral a la mama afecta o en el pie en el caso de sospecha de afectación mamaria bilateral, de 740 MBq de 99m-Tc sestamibi. A los cinco minutos de la inyección del radiotrazador se obtienen imágenes laterales de mama en decúbito prono y proyección anterior de mamas y axilas (figura 1).

Su papel en la práctica clínica podemos resumirlo en tres apartados:

1) En caso de mamografías no diagnósticas o de difícil valoración. Aunque esta técnica no está indicada como procedimiento de screening para la detección del cáncer de mama puede ser útil en algunas situaciones clínicas en la que la mamografía no sea diagnóstica o sea de difícil valoración (por mamas densas, implantes



Foto 2: Detección intraoperatoria del ganglio centinela con sonda de captación gamma.

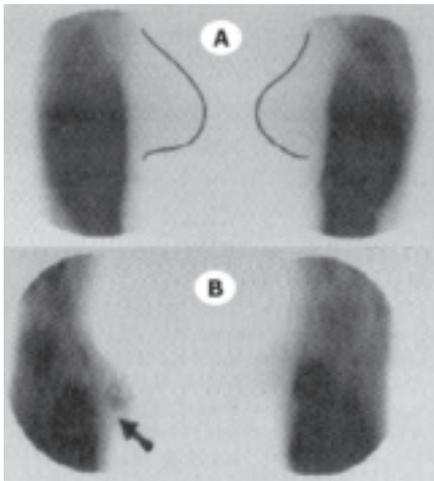


Figura 1: Gammagrafía Isotópica de mama. A. Exploración Negativa. B. Exploración Positiva (flecha)

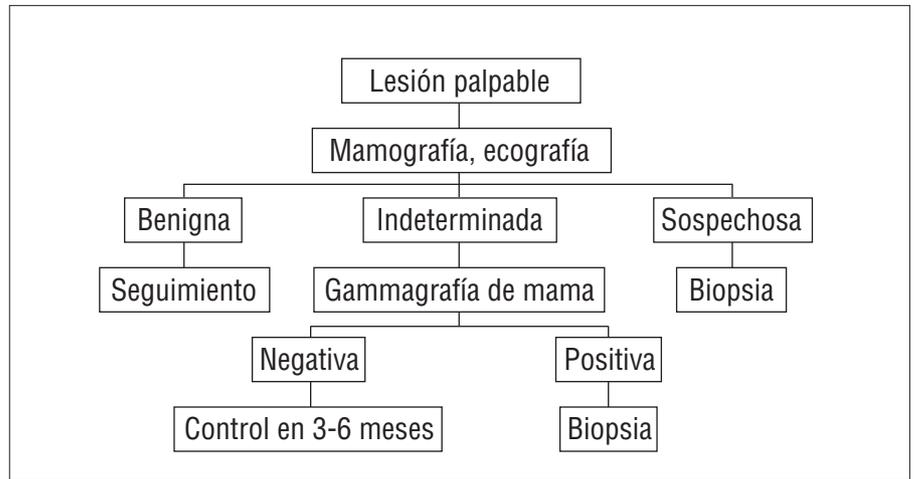


Figura 2: Algoritmo diagnóstico de lesión mamaria palpable.

mamarios, en pacientes con antecedente de cirugía o radioterapia, sospecha de afectación multifocal, pacientes con masa palpable con mamografía normal o dudosa, etc.). La aplicación de la gammagrafía con 99m-Tc sestamibi puede ayudar a diferenciar el cáncer de la patología mamaria benigna de forma no invasiva disminuyendo el número de biopsias.

Estudios prospectivos multicéntricos han demostrado la validez de la técnica, aunque los resultados varían en dependencia del equipo médico y del tamaño tumoral; algunos estudios aportan valores de sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivo y negativo del 95, 74, 77 y 94 % respectivamente en lesiones mamarias palpables; siendo en el caso de lesiones no palpables del 72, 86, 70 y 87 % (24-30).

2) Determinación de afectación linfática metastática. Diferentes autores han estudiado la captación de este radiofármaco en los ganglios axilares para determinar su valor en la detección de metástasis linfáticas. En algunos estudios realizados se obtiene una sensibilidad del 77% y una especificidad del 89% en la detección de metástasis linfáticas, con un valor predictivo positivo del 86% y negativo del 84% (31-37).

3) Como factor pronóstico. Se ha observado que aquellos pacientes cuyas células tumorales expresan la glicoproteína P 170, una glicoproteína que se relaciona con la resistencia del tumor a la quimioterapia, tienen un menor grado de captación del radiotrazador. En el futuro esta exploración puede ser utilizada como factor pronóstico in vivo, obteniendo una imagen gammagráfica funcional que determine la susceptibilidad del tumor a los agentes quimioterápicos (38).

Si bien los resultados de los estudios realizados hasta ahora son prometedores en cuanto al papel diagnóstico, de estadaje y pronóstico de esta técnica son necesarios análisis más específicos para determinar su valor real en la práctica clínica. Algunos autores han realizado algoritmos diagnósticos en el cáncer de mama donde introducen la mamografía isotópica. (figura 2) (39).

Tomografía por emisión de positrones (PET)

El PET se basa en el uso de moléculas (precursores metabólicos, monosacáridos, hormonas, aminoácidos, etc.) marcadas con isótopos que emiten positrones y su detección mediante sistemas tecnológicos altamente sofisticados que por desgracia no están instalados en los servicios públicos de la Comunidad Autónoma.

El radiofármaco más extensamente usado en clínica es el 18 FDG (F-18 fluorodeoxiglucosa), un análogo de la glucosa que tras ser administrado de forma intravenosa es captado por las células. La incor-

poración y uso de la glucosa es algo característico de la transformación maligna, existiendo relación entre el incremento de la tasa glucolítica y la tasa de proliferación y crecimiento tumoral, por un lado, y la histología y grado de malignidad por el otro.

El PET puede aportar información funcional in vivo de la actividad metabólica, vascularización, consumo de oxígeno, etc. Esto hace que el PET sea una técnica con un potencial de aplicación clínica en la detección y diferenciación de las lesiones primarias de mama, estadaje tumoral al detectar afectación ganglionar o metástasis a distancia, detectar enfermedad residual, monitorización de la respuesta al tratamiento, etc. de una forma no invasiva.

En las tablas 2, 3 y 4 aportamos los datos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para la detección de lesiones primarias, afectación axilar linfática y de metástasis aportadas por distintos autores (40-50).

Sin embargo, y aunque se ha demostrado su utilidad en el cáncer de mama, en la actualidad es una técnica muy costosa y compleja y un número escaso de centros en nuestro país están equipados con esta tecnología, que requieren de la disponibili-

TABLA 2
Parámetros de eficacia diagnóstica de la Tomografía por Emisión de Positrones en la detección de las lesiones primarias.

REFERENCIA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN	EXACTITUD
Wahl 1991	10/10 (100)				
Tse 1992	8/10 (80)	4/4 (100)	8/8 (100)	4/6 (67)	12/14 (86)
Adler 1993	26/27 (96)	8/8 (100)	26/26 (100)	8/9 (89)	34/35 (97)
Nieweg 1993	10/11 (91)	8/9 (89)	10/11 (91)	8/9 (89)	18/20 (90)
Scheidhauer 1996	21/23 (91)	6/7 (86)	22/23 (96)	6/8 (75)	27/30 (90)
Avril 1996	34/41 (83)	26/31 (84)	34/39 (87)	26/33 (79)	60/82 (81)
(>1 cm)	34/36 (94)	26/31 (84)	34/39 (87)	26/28 (93)	60/67 (90)

VPP: Valor PredictivoPositivo VPN: Valor Predictivo Negativo

TABLA 3

Parámetros de eficacia diagnóstica de la Tomografía por Emisión de Positrones en la detección de las lesiones axilares.

REFERENCIA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN	EXACTITUD
Wahl 1991	4/4 (100)				
Tse 1992	4/7 (57)	3/3 (100)	4/4 (100)	3/6 (50)	7/10 (70)
Nieweg 1993	5/5 (100)				
Adler 1993	9/10 (90)	10/10 (100)	9/9 (100)	10/11 (91)	18/19 (95)
Scheidhauer 1996	9/9 (100)	8/9 (89)	9/10 (90)	8/8 (100)	17/18 (94)
Avril 1996	19/24 (79)	26/27 (96)	19/20 (95)	26/31 (84)	35/51 (69)
Utech 1996	44/44 (100)	60/80 (75)	44/46 (96)	60/60 (100)	104/124 (84)
Adler 1997	19/20 (95)	21/23 (66)	19/30 (63)	21/22 (95)	40/52 (77)
Crippa 1998	23/27 (85)	41/45 (91)	23/27 (85)	41/45 (91)	64/72 (89)

VPP: Valor PredictivoPositivo VPN: Valor Predictivo Negativo

TABLA 4

Parámetros de eficacia diagnóstica de la Tomografía por Emisión de Positrones en la detección de las lesiones metastáticas.

REFERENCIA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN	EXACTITUD
Wahl 1991	10/10 (100)				
Scheidhauer 1996	15/15 (100)	8/8 (100)	15/15 (100)	8/8 (100)	23/23 (100)
Moon 1998					
(4-5=+)	35/41 (85)	31/39 (79)	35/43 (81)	31/37 (84)	66/68 (83)
(3-5=+)	37/41 (90)	21/39 (54)	37/55 (67)	21/25 (84)	58/80 (73)

VPP: Valor PredictivoPositivo VPN: Valor Predictivo Negativo

dad de trazadores emisores de positrones y de sistemas específicos de detección.

Radioinmunogammagrafía con anticuerpos monoclonales

Esta técnica se basa en el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos a antígenos específicos del cáncer de mama. Los anticuerpos se marcan con un isótopo radioactivo y tras su administración al paciente se puede detectar si se fijan o no a la tumoración en estudio mediante una gammacámara. Si existe fijación estaremos ante un cáncer de mama (51,52). Se han utilizado distintos anticuerpos monoclonales para determinar la presencia o no de un antígeno específico en el tejido tumoral; entre los antígenos, cuya identificación puede tener implicaciones diagnósticas, terapéuticas y pronósticas, podemos destacar el antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno epitelial polimórfico (MUC 1) y receptores de factores de crecimiento (EGFR y HER-2/neu) (53,54). El fundamento teórico de esta técnica es adecuado, sin embargo su aplicación práctica no es fácil debido a múltiples dificultades: el tipo de anticuerpo usado, la forma molecular del preparado a inyectar, los radioisótopos elegidos para el marcaje de los anticuerpos (Iodo 131, Iodo 123, Indio 111, 99m-Tc, etc.), la identificación de los antígenos biológicos cuya detección aporta más valor diagnóstico, terapéutico y pro-

nóstico, dificultades en las técnicas de detección, etc. (55,56).

Son necesarios más estudios multicéntricos para definir el valor de la radioinmunogammagrafía en el cáncer de mama. Si se demuestra su utilidad puede ser usada como exploración complementaria, con una alta especificidad y un alto valor predictivo positivo, que permita que ante una mamografía anormal y un estudio radioinmunográfico positivo se pase directamente al acto quirúrgico sin necesidad de realizar PAAF y/o biopsia guiada preoperatoria. Otras posibilidades que puede ofertar en el futuro la radioinmunogammagrafía es determinar si hay afectación locoregional y/o metástasis a distancia, así como la posibilidad de la radioinmunoterapia (57-64).

Conclusión

En los últimos años han surgido en el campo de la Medicina Nuclear exploraciones diagnósticas de gran utilidad en el manejo del cáncer de mama, tanto en el diagnóstico, seguimiento, como en implicaciones terapéuticas. Sin embargo creemos necesario realizar un esfuerzo conjunto de comunicación y colaboración entre las distintas especialidades que abordamos el cáncer de mama con el fin de mejorar la asistencia a nuestros pacientes.

Queremos reseñar que la Medicina Nuclear, debido al continuo desarrollo de nuevos radiotrazadores y mejoras en los sistemas de imagen, se encuentra en un continuo avance y uno de los campos de mayor investigación en el momento actual es en el cáncer de mama; esto hace prever un futuro prometedor.

Referencias Bibliográficas

1. Agwunobi TC, Boak JL. Diagnosis of malignant breast disease by axillary lymphoscintigraphy: A preliminary report. *Br J Surg* 1978; 65:379-383.
2. Lin PP, Allison DC, Wainstock J, Miller KD, Dooley WC, Friedman N, et al. Impact of axillary lymph node dissection on the therapy of breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993;11:1536-44.
3. Reintgen D. What is the role and impact of the sentinel node sampling technique in breast cancer staging? *Cancer Control: JMCC* 1997;4:5-8.
4. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, Merson M, Greco M, Luini A. Prognostic significance of number and level of axillary node metastases in breast cancer. *The Breast* 1993;2:224-8.
5. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1.973 patients. *Eur J Cancer* 1995;31A:1574-9.
6. Baxter N, McCreedy D, Chapman JA, Fish E, Kahn H, Hanna W, et al. Clinical behaviour of untreated axillary nodes after local treatment for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1996;3:235-40.
7. Giuliano AE. Sentinel lymphadenectomy in primary breast carcinoma: an alternative to routine axillary dissection (editorial). *J Surg Oncol* 1996;62:75-7.
8. Della Rovere G, Bird PA. Sentinel-lymph-node in breast cancer. *Lancet* 1998;352:421-422.
9. Keshtgar MRS and Ell PJ. Sentinel lymph node detection and imaging. *Eur J Nucl Med* 1999;26:57-67.
10. Uren RF, Howman-Giles RB, Thompson JF, Malouf D, Ramsey-Stewart G, Niesche FW, Renwick SB. Mammary lymphoscintigraphy in breast cancer. *J Nucl Med* 1995;36:1775-1780.
11. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *J Am Med Assoc* 1996;276:1818-1822.
12. De Cicco C, Paganelli G, Cremonesi M, Galimberti V, Bartolomei M, Viale G, et al. Gamma-probe guided resection of the sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1997;24:892.
13. Tiourina T, Arends B, Huysmans D, Rutten H, Lemaire B, Muller S. Evaluation of surgical gamma probes for radioguided sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1224-1231.
14. Nwariaku FE, Euhus DM, Beistch PD, Clifford E, Erdman CE, Mathews D et al. Sentinel lymph node biopsy, an alternative to elective axillary dissection for breast cancer. *Am J Surg* 1998; 176:529-531.
15. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, Van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma

- probe detection. *J Am Coll Surg*; 1998; 186:275-83.
16. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Galimberti V. Sentinel Lymph Node biopsy and axillary Dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:368-73.
17. Krag DN, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Sheiner C, et al. The sentinel node in breast cancer. A multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-6.
18. Winchester DJ, Sener SF, Winchester DP, Perlman RM, Goldschmidt RA, Morykie G, et al. Sentinel lymphadenectomy for breast cancer: experience with 180 consecutive patients: efficacy of filtered technetium 99m sulphur colloid with overnight migration time. *J Am Coll Surg* 1999; 188:597-603.
19. Jaderborg JM, Harrison PB, Kiser JL, Maynard SL. The feasibility and accuracy of the sentinel lymph node biopsy for breast carcinoma. *Am Surg* 1999;65:699-705.
20. Miner TJ, Schiver CD, Jaques DP, Meniscalco ME, Krag DN. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: the role of previous biopsy on patient eligibility. *Am Surg* 1999;65:493-499.
21. Fraile M, Rull M, Julian FJ, Fusté F, Barnadas A, Llatjós M et al. Sentinel node biopsy as a practical alternative to axillary lymph node dissection in breast cancer patients: An approach to its validity. *Ann Oncol* 2000;11:701-705.
22. Prats E, Carril JM, Herranz R, Meroño E, Banzo J y GTEMEGMMT. Spanish multicenter study. MIBI-99m Tc breast scans. Report of results. *Rev Esp Med Nucl* 1998;5:338-350.
23. Taillefer R: Breast Scintigraphy. Chapter 73, in: Murray & Eli: Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. Second Edition. Churchill Livingstone publishers, London, 1998.
24. Waxman AD: The role of 99m Tc methoxyisobutylisonitrile in imaging breast cancer. *Semin Nucl Med* 1997; 27:40-54.
25. Khalkhali I, Cutrone JA, Mena IG, Diggles LE, Venegas RJ, Vargas HI, Jackson BL, Khalkhali S, Moss JF, Klein SR. Scintimammography: the complementary role of Tc-99m SestaMIBI prone breast imaging for the diagnosis of breast carcinoma. *Radiology* 1995;196:421-426.
26. Khalkhali I, Villanueva-Meyer S, Edell L, Hanelin LG, Lugo CE, Taillefer R, et al. Diagnostic accuracy of Tc-99m sestamibi breast imaging in breast cancer detection (abstract). *J Nucl Med* 1996;37: 74P.
27. Lu G, Shih WJ, Huang HY, et al: 99mTc-MIBI mammoscintigraphy of breast masses: early and delayed imaging. *Nucl Med Commun* 1995; 16: 150-156.
28. Palmedo H, Schomburg A, Grunwald F, et al: Technetium-99m-MIBI scintimammography for suspicious breast lesions. *J Nucl Med* 1996;37:626-630.
29. Burak Z, Argon M, Memis A, et al: Evaluation of breast masses with 99mTc-MIBI: a comparative study with mammography and ultrasonography. *Nucl Med Commun* 1994; 15:604-612.
30. Kao C, Wang S, Liu T: The use of TC99m methoxybutyl-isonitrile breast scintigraphy to evaluate palpable breast masses. *Eur J Nucl Med* 1994; 21:432-436.
31. Taillefer R: The role of 99m-Tc-Sestamibi and other convectional radiopharmaceuticals in breast cancer diagnosis. *Semin Nucl Med* XXIX 1999; No 1:16-40.
32. Taillefer R, Robidoux A, Lambert R, et al: Technetium-99m-sestamibi prone scintimammography to detect primary breast cancer and axillary lymph node involvement. *J Nucl Med* 1995; 36:1758-1765.
33. Maublant J, de Latour M, Metas D, et al: Technetium-99m-Sestamibi Uptake in Breast Tumor and Associated Lymph nodes. *J Nucl Med* 1996; 37:922-925.
34. Lam WWM, Yang WT, Chan YL, et al: Detection of axillary lymph node metastases in breast carcinoma by technetium-99m sestamibi breast scintigraphy, ultrasound and conventional mammography. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:498-503.
35. Schillaci O, Scopinaro F, Danieli R, et al: Technetium-99m Sestamibi Imaging in the Detection of Axillary Lymph Node Involvement in Patients with Breast Cancer. *Anticancer Research* 1997; 17:1607-1610.
36. Perre CI, Rutter Je, Vos PAFM, et al: Technetium-99m-sestamibi uptake in axillary lymph node metastases in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23:142-144.
37. Taillefer R, Robidoux A, Turpin S, et al: Metastatic Axillary Lymph Node Technetium-99m-MIBI Imaging in Primary Breast Cancer. *J Nucl Med* 1998; 39:459-464.
38. Picwicna-Worms, Chiu ML, Budding M, Kronagne JF, Kramer RA, Croop LM. Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer Res* 1993;53:977-84.
39. Palmedo H, Biersack HJ, Lastoria S, Maublant J, Prats E. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: results of a prospective European multicentre trial. *Eur J Nucl Med* 1998;25:375-385.
40. Minn H. Soini I: [18F] fluorodeoxyglucose scintigraphy in diagnosis and follow up of treatment in advanced breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1989; 15:61-66.
41. Whal RI, Cody R, Hutchins GD, Mudgett E: Primary and metastatic breast carcinoma: initial clinical evaluation with PET with the radiolabelled glucose analog 2-(F-18)-fluoro-deoxy-2-D-glucose (FDG). *Radiology* 1991; 179:765-770.
42. Nieweg OE, Kim EE, Wong WH, Broussard WF, et al: Positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer. *Cancer* 1993; 71:3920-3925.
43. Avril N, Dose J, Janicke F, Bense S, Ziegler S, Laubenbacher C, Romer W, Pache H, Herz M, Allgayer B, et al: Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose. *J Clin Onc* 1996; 14:1848-1857.
44. Scheidhauer K, Scharl A, Pietrzyk U, Wagner R, Gohring UJ, Schomacker K, Schicha H: Qualitative [18F] FDG positron emission tomography in primary breast cancer: clinical relevance and practicability. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:618-623.
45. Crippa F, Agresti R, Seregni E, Greco M, et al: Prospective valuation of fluorine-18-FDG PET in presurgical staging of the axilla in breast cancer. *J Nucl Med* 1998; 39:4-8.
46. Moon D, Silverman D, Maddahi J, Glaspy J, et al: Accuracy of whole body FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39:431-435.
47. Tse NY, Hoh CK, Hawkins RA, et al: The application of positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose to the evaluation of breast disease. *Ann Surg* 1992; 216:27-34.
48. Adler LP, Crowe JP, Al-Kasi NK, Sunshine JL: Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with [F-18] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET. *Radiology* 1993; 187:743-750.
49. Utech CI, Young CS, Winter PF: Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:1588-1593.
50. Adler LP, Faulhaber PF, Schnur KC, Al-Kasi NL, et al: Axillary lymph node metastases: screening with [F-18] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET. *Radiology* 1997; 203:323-327.
51. Goldenberg DM, Larson SM: Radioimmunodetection in cancer identification. *J Nucl Med* 1992; 33:803-814.
52. Nabi HA: Antibody imaging in breast cancer. *Semin Nucl Med* 1997; 27: 30-39.
53. Goldenberg DM, DeLand F, Kim E, et al: Use of radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen for the detection and localization of diverse cancers by external photoscanning. *N Engl J Med* 1978; 298: 1384-1388.
54. Rosner D, Nabi H, Wild L, Ortmann-Nabi J, Hreshchyshyn MM: Diagnosis of breast carcinoma with radiolabeled monoclonal antibodies (MoAbs) to carcinoembryonic antigen (CEA) and human milk fat globulin (HMFG). *Cancer Invest* 1995; 13: 573-582.
55. Buraggi GL, Serogni E. Radioimmunodetection of tumors with radiolabelled monoclonal antibodies: basic aspects and clinical applications. In: D'Amico P, ed. Clinical applications of radiolabelled antibodies in oncology. Milano: wichtig editore 1994: 9-35.
56. Esteban JM, Felder B, Ahn C, Simpson JF, Battifora H, Shively JE: Prognostic relevance of carcinoembryonic antigen and estrogen receptor status in breast cancer patients. *Cancer* 1994; 74: 1575-1583.
57. Lind P, Smola MG, Lechner P, et al: The immunoscintigraphic use of Tc-99m-labelled monoclonal anti-CEA antibodies (BW 431/26) in patients with suspected primary, recurrent and metastatic breast cancer. *Int J Cancer* 1991; 47: 865-869.
58. Sledge Jr GW. Implications of the new biology for therapy in breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23:76-81.
59. Kramer EL, DeNardo SJ, Liebes L, et al: Radioimmuno-localization of breast cancer using BrE-3 monoclonal antibody. *Adv Exp Med Biol* 1994; 353:181-192.
60. Schrier DM, Stemmer SM, Johnson T: High dose 90Y Mx-diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA)-BrE-3 and autologous hematopoietic stem cell support (AHSCS) for the treatment of advanced breast cancer: a phase I trial. *Cancer Res* 1995; 55:5921-5924.
61. Ozzello L, Blank EW, De Rosa CM, et al: Conjugation of interferon alpha to a humanized monoclonal antibody (HuBrE-3vl) enhances the selective localization and antitumor effects of interferon in breast cancer xenografts. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 48:135-147.
62. Buckman R, De Angelis C, Shaw P, et al: Intraperitoneal therapy of malignant ascites associated with carcinoma of ovary and breast using radiolabeled monoclonal antibody 2G3. *Gynecol Oncol* 1992; 47:102-109.
63. DeNardo SJ, O'Grady LF, Richman CM, et al: Radioimmunotherapy for advanced breast cancer using I-131-ChL6 antibody. *Anticancer Res* 1997; 17:1745-1751.
64. Griffiths GL, Goldenberg DM, Roesch F, Hansen HJ: Radiolabeling of an anti-carcinoembryonic antigen antibody Fab' fragment (CEA-Scan®) with the positron-emitting radionuclide, Tc-94m. *Cancer Biother Radiopharm* 1998; 13(4):318 [Abstract].

Tomografía por emisión de positrones (PET) en el manejo del paciente con cáncer de mama

Positron Emission Tomography (PET) in Patients with Breast Cancer

A. Cabrera Villegas

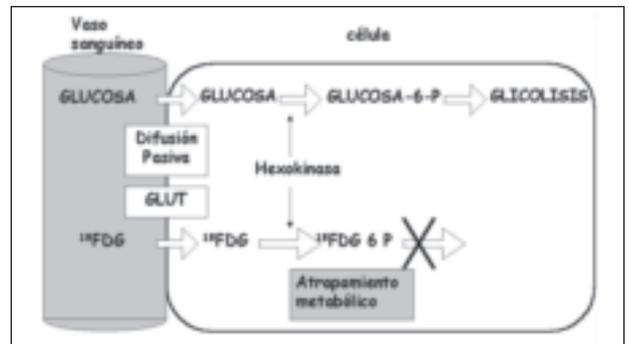
Servicio Medicina Nuclear. Unidad PET
Clínica Vicente San Sebastian. BILBAO

Introducción

La caracterización biológica de las lesiones estructurales constituye uno de los avances más importantes en el desarrollo de las técnicas de diagnóstico por imagen (1). La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica no-invasiva, que permite la visualización y cuantificación del funcionamiento metabólico de los diferentes tejidos y órganos. Esta “resolución biológica” de la PET, no accesible a ninguna otra técnica de diagnóstico por imagen, le permite poner de manifiesto las alteraciones bioquímicas y moleculares que acompañan a la génesis y desarrollo del proceso tumoral y que, en la mayoría de los casos, preceden a las alteraciones estructurales que conlleva esta enfermedad.

La PET es una exploración que requiere la administración de un trazador marcado con radioisótopo emisor de positrones y entre los que se incluyen: el Oxígeno-15 (¹⁵O), Nitrogeno-13 (¹³N), Carbono-11 (¹¹C) y Fluor-18 (¹⁸F). Los tres primeros representan los únicos radioisótopos de sus análogos naturales que pueden sustituir a éstos en muchos de los compuestos biológicamente activos que se encuentran ampliamente distribuidos en la economía. Similarmente, los átomos de hidrógeno pueden intercambiarse por el ¹⁸F en otras muchas moléculas orgánicas sin que se modifique su comportamiento metabólico. Así, se puede marcar cualquier molécula existente en el organismo o extraña al mismo. Hoy en día, existe una amplia variedad de radiofármacos que son sintetizados con estos radionúclidos y con los que se puede determinar un gran número de los procesos fisiológicos que se encuentran alterados en los procesos tumorales malignos, como el flujo sanguíneo, el metabolismo oxidativo, la actividad

Fig. 1: Esquema del metabolismo de la FDG y su atrapamiento metabólico.



glicolítica, el transporte de aminoácidos o la síntesis proteica.

El mayor interés clínico de la técnica se ha relacionado con el uso de la 2-[F18]-fluoro-2-Deoxi-D-glucosa (¹⁸F-FDG), un análogo de la glucosa natural en el que se ha sustituido el grupo hidroxilo del Carbono 2 por un átomo de ¹⁸F. El uso de la FDG para estudios de oncología se basa precisamente en el mayor consumo de glucosa que presentan los tejidos tumorales y que debe metabolizar para hacer frente a la gran demanda energética que los caracteriza (2). La FDG viaja por el sistema circulatorio de la misma forma que la glucosa y se incorpora a la célula utilizando las mismas vías que su análogo natural: mediante difusión pasiva y a través de transportadores de membrana específicos (GLUT). Una vez en el interior de la célula, es fosforilada por la Hexokinasa y sufre un “atrapamiento metabólico” en forma de FDG-6-Fosfato, ya que no sigue los pasos ulteriores de la cadena glicolítica (Figura 1).

La célula tumoral se caracteriza por presentar una mayor activación de genes que codifican para la expresión de transportadores de membrana de alta afinidad (3) y para los que expresan determinadas isoenzimas de la hexokinasa con alto poder de fosforilación (4). Así, basado en las alteraciones genéticas y sus implicaciones en el metabolismo glicídico, la FDG se muestra como un marcador idóneo para caracterizar la malignidad de lesiones y

órganos en contraposición a estructuras fisiológicamente sanas. La PET, mediante el uso de la FDG, puede diagnosticar lesiones malignas, estadificar procesos neoplásicos, detectar y localizar recurrencias, así como, monitorizar los efectos del tratamiento antitumoral.

PET-FDG en el diagnóstico del tumor de mama primario

Es incuestionable que la autoexploración física y las campañas de screening con mamografía son los pilares sobre los que se apoya el diagnóstico precoz del cancer de mama. A pesar de ello, existen situaciones en que la mamografía encuentra ciertas limitaciones para el diagnóstico de malignidad de una lesión mamaria, como son los casos de mujeres con mamas densas o en aquellas que tienen implantes de silicona.

Múltiples estudios han constatado que la PET-FDG permite la detección del cáncer de mama con una sensibilidad y especificidad que oscilan entre el 80-100% (5). Los factores limitantes que condicionan la aparición de falsos negativos son lesiones menores de 1 cm, tumores bien diferenciados con escasa tasa glicolítica y crecimiento lento como el carcinoma tubular y el carcinoma in situ (6). Los falsos positivos, por el contrario, vienen determinados por la existencia de cualquier proceso inflamatorio o cicatricial activo después de

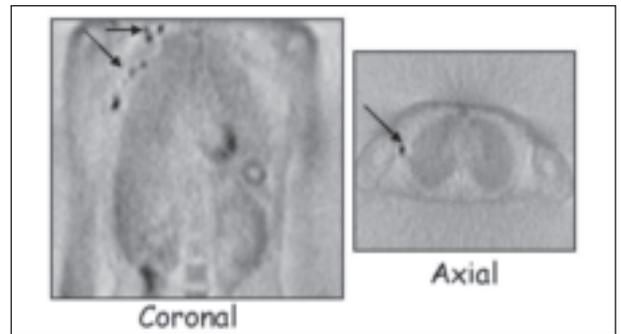
Correspondencia:
Dr. Antonio Cabrera Villegas
Servicio Medicina Nuclear. Unidad PET
Clínica Vicente San Sebastián
Rafaela Ibarra, 25
48014 BILBAO

la realización de procedimientos de diagnóstico invasivos y por la existencia de tumores benignos como el fibroadenoma. Hasta hoy en día, los trabajos publicados sobre el papel de la PET-FDG en el diagnóstico inicial del cancer de mama se han realizado sobre series reducidas y con lesiones mayores de 1 cm. Además, se debe establecer todavía la sensibilidad del método para pequeñas lesiones y la especificidad en un mayor número de lesiones benignas. Por todo ello, la PET debe considerarse como técnica complementaria a la mamografía en situaciones concretas y precisas. Estas incluyen la valoración de mamas densas con un gran componente fibrótico y/o aquellas con prótesis implantadas, ante resultados no concluyentes de la punción-aspiración con aguja fina o para valorar la multicentricidad en casos de mamas pequeñas donde se está planteando realizar resecciones parciales para conservar la mama (Figura 2).

Estadificación ganglionar regional y a distancia

La afectación ganglionar locorregional en el momento del diagnóstico inicial del cancer de mama es, por sí solo, el factor pronóstico más importante. Tanto es así, que la positividad para enfermedad condiciona la estrategia terapéutica. La disección quirúrgica de la axila se viene realizando habitualmente como procedimiento diagnóstico para la estadificación ganglionar, pero sólo el 20% de mujeres con cancer de mama no invasivo presentan metástasis axilares (7). En una revisión recientemente publicada se ha puesto de manifiesto la capacidad de la PET para detectar metástasis ganglionares axilares con unos valores de sensibilidad y especificidad que oscilan entre 57-100% y 91-100% respectivamente. Algunos trabajos han apuntado la baja rentabilidad de la PET para la detección de afectación axilar en tumores menores de 2 cm (pT1), donde los valores de sensibilidad se sitúan en el 33% (8). Este valor está claramente influenciado por la existencia de falsos

Fig. 3: Estudio PET-FDG mostrando amplia afectación en axila derecha.



negativos debido a micrometástasis. En estos casos de tumores T1, con baja probabilidad de afectación ganglionar y escasa rentabilidad de la PET, se ha propuesto la biopsia del ganglio centinela como método de elección para conocer el estado ganglionar axilar. La PET se reservaría para tumores avanzados, con el fin de descartar enfermedad a distancia, previo al vaciamiento axilar. Aunque otros grupos de trabajo postulan que la disección axilar se limitaría a pacientes con PET positivo y con alta probabilidad de afectación ganglionar en orden a confirmar la presencia de metástasis y alcanzar el control quirúrgico de la axila (Figura 3). Además, la tendencia quirúrgica en estadios precoces es la de realizar mastectomías parciales seguido de radioterapia sobre la axila para esterilizar las posibles metástasis y, teniendo en cuenta el alto valor predictivo negativo de la PET para identificar afectación ganglionar con rotura de cápsula, se puede conjeturar sobre el hipotético beneficio de incluir la PET en este grupo de pacientes. A pesar de todo, hoy por hoy, no se puede plantear el régimen de tratamiento solamente en base a un resultado negativo de PET (9). En otro orden de cosas, un 20% de tumores de mama asientan en cuadrantes internos, los cuales tienden a metastatizar en ganglios de la cadena mamaria interna y, a través de éstos, afectar al hemitórax contralateral (10). Por otro lado, un 10% de tumores de cualquier localización presentan afectación de la cadena mamaria interna con preservación de la axila. El

papel que juega la PET para descubrir enfermedad en estas localizaciones es muy importante (Figura 4), teniendo en cuenta que, en el momento actual no existe ningún método no invasivo que permita valorar estas localizaciones y el muestreo quirúrgico no es un procedimiento estándar. Por último, no hay que olvidar que los tomógrafos PET de última generación tienen la posibilidad de realizar estudios de cuerpo entero mediante técnica de rastreo con vistas a la estadificación completa en tumores de mama avanzados.

Evaluación terapéutica y diagnóstico de recidiva

Del metabolismo celular depende la mayor parte de las funciones tisulares y por consiguiente el soporte vital del tumor (11). De ahí, que los primeros cambios en la cinética tumoral tras la instauración del tratamiento oncológico se produzcan a nivel del metabólico. Esto hace intuir el gran potencial de la PET en el área de la valoración terapéutica. Entre las alternativas existentes para evaluar la terapia en el cancer mama mediante PET destaca de nuevo aquí el estudio del metabolismo glicídico con FDG y el estado de receptores hormonales a través del estradiol marcado con ¹⁸F (FES). Cada uno de estos radiofármacos juega un papel diferente. El interés de la PET-FES, en combinación con la FDG, estriba en analizar la cantidad y uniformidad de receptores en el tumor y en sus metástasis (12). Esto tiene una clara implicación terapéutica, ya que permite identificar la cantidad de enfermedad no respondedora a la terapia hormonal, que corresponderá a la fracción tumoral no captante con FES respecto a la detectada con FDG. La FDG mide el metabolismo energético por la vía de la glicólisis, siendo el patrón de respuesta terapéutica una reducción del metabolismo y de la captación del radiofármaco por el tumor. No obstante, la experiencia en este área también es limitada,

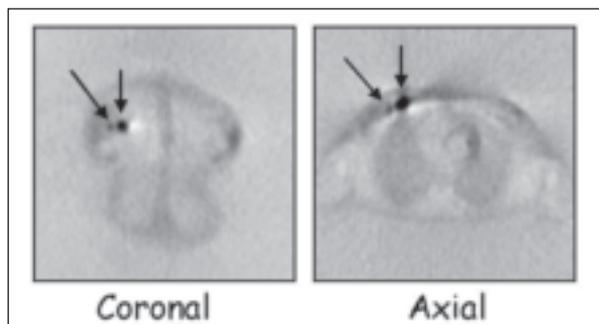


Fig. 2: Estudio PET-FDG mostrando un caso de tumor de mama multicéntrico.

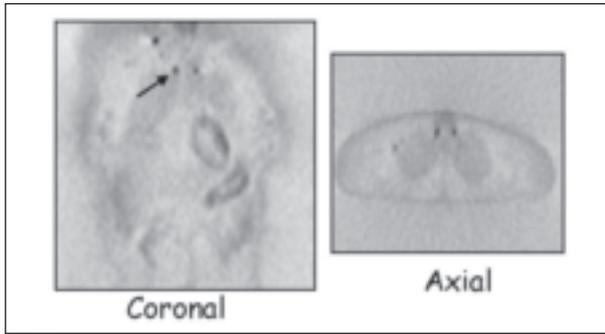


Fig. 4: Estudio PET-FDG mostrando afectación bilateral en cadena mamaria interna.

existiendo pocos trabajos uniformemente comparativos, aunque los indicios llevan a comprobar que la eficacia de un régimen concreto de quimioterapia pueden predecirse con PET-FDG a los 8 días después de comenzar el tratamiento (13) (Figura 5), con las importantes implicaciones que este hecho tiene de cara a la supervivencia de la paciente y al impacto económico en el uso del régimen adecuado.

Junto a la utilidad de la PET en el diagnóstico del cancer de mama, su estadificación y valoración del tratamiento, hay que incluir su aplicación en el diagnóstico de recidiva (14,15), especialmente ante la sospecha clínica o aumento de marcadores (Figura 5). En estos casos, la realización de una PET sería previo al uso de múltiples pruebas de diferente índole que, en todo caso, jugarían un papel complementario ante la aparición de signos de recidiva localizada en la PET para su caracterización anatómica.

Conclusiones

La PET-FDG no reemplaza a otras técnicas de diagnóstico por imagen, pero se mues-

tra de gran utilidad en situaciones concretas donde aporta una información complementaria de gran valor a la hora de decidir entre diferentes opciones terapéuticas. Además, su incorporación a los algoritmos diagnósticos tradicionales se ha mostrado como opción costo-eficiente. Sin embargo, el factor limitante de la resolución de la PET viene determinado por las propias características de imagen funcional. Por último, una dificultad inherente en la valoración de la exactitud diagnóstica de la PET es la imposibilidad, por razones éticas, de obtener muestras histológicas de todas las lesiones detectadas por PET. Por tanto, otros patrones de referencia distintos a la anatomía patológica se deberán tener en cuenta para comprender el verdadero alcance de la PET en el campo de la oncología. Estos podrían incluir el riguroso seguimiento de los pacientes para cuantificar la progresión de la enfermedad, supervivencia libre de enfermedad y pronóstico. Quizás el verdadero patrón de referencia pueda conducir a una mejora en la clasificación de pacientes dentro de la situación real en la que se encuentran verdaderamente, y esto implicaría en último término

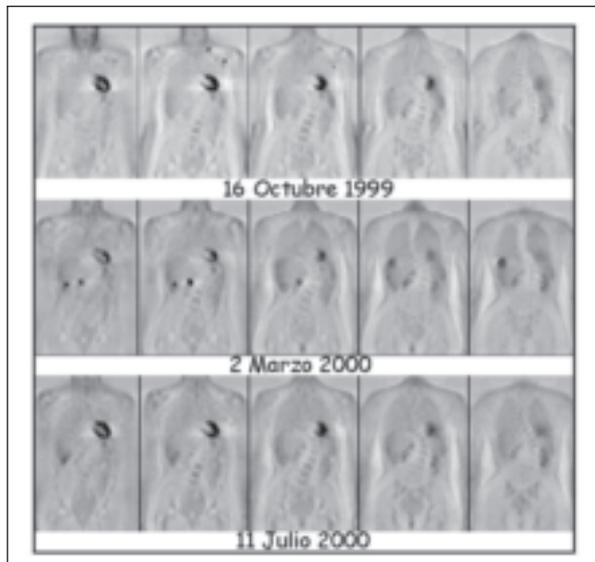


Fig. 5: Estudio PET-FDG mostrando afectación supraclavicular izquierda en una paciente con cáncer de mama tratada, que presentaba un aumento de marcadores sin evidencia de enfermedad. Tras detectar la recidiva y su localización, la valoración seriada permitió cambiar el régimen de quimioterapia al comprobar la resistencia a la primera línea de tratamiento.

mejorar el pronóstico utilizando los recursos terapéuticos idóneos para cada circunstancia.

Referencias Bibliográficas

1. Cabrera A, Oncología I: Diagnóstico de malignidad y estadificación, en: *I Curso Teórico-Práctico PET*; Pamplona. Ed. Servicio de Medicina Nuclear, Clínica Universitaria de Navarra, 2000: 139-160
2. Warburg O. The metabolism of tumors. New York: Smith RR; 1931: 129-169
3. Hiraki Y, Rosen OM, Birnbaum MJ. Growth factors rapidly induce expression of the glucose transporter gene. *J Biol Chem* 1988; 27: 13655- 13662
4. Farina FA, Adelman RC, Lo CH, Morris HP, Weinhouse S. Metabolic regulation and enzyme alterations in the Morris hepatomas. *Cancer Res* 1968; 28: 1897-1900
5. Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging. *J Nucl Med* 1999; 40: 1706-1715
6. Schiedhauer K, Scharl A, Pietrzyk U, Wagner R, Göhring UJ, Schomäcker K, et al: Qualitative (18F) FDG positron emission tomography in primary breast cancer: Clinical relevance and practicability. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 618-623
7. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR, Senofsky GM, Colburn WJ, Gamagami P. Axillary lymph node dissection for T1a breast carcinoma: is it indicated? *Cancer* 1994; 73: 664-673
8. Avril N, Dose J, Janicke F, Ziegler S; Römer W; Weber W. et al: Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-Glucose. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1204-1209
9. Flanagan FL, Dehdashti F and Siegel BA. PET in breast cancer. *Semin Nucl Med* 1998; 28: 290-302
10. Harris JR, Morrow M, Bonadonna G: Cancer of the breast. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, (eds). *Cancer: principles and practice of oncology*. 4th Ed. Philadelphia, PA: Lippincott; 1993, pp 1264-1332
11. Richter JA, Oncología II: Evaluación terapéutica, en: *I Curso Teórico-Práctico PET*; Pamplona. Ed. Servicio de Medicina Nuclear, Clínica Universitaria de Navarra, 2000: 161-170
12. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Clinical correlation of FDG and FES PET imaging with estrogen receptor and response to systemic therapy. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 933-939
13. Wahl RL, Zasadny K, Helvie M, Hutchins GD, Weber B and Cody. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: Initial evaluation *J Clin Oncol* 1993; 11: 2101-2111
14. Bender H, Kirst J, Palmedo H, Schomburg A, Wagner U, Ruhlmann J, et al. Value of 18-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in the staging of recurrent breast carcinoma. *Anticancer Res* 1997; 17: 1687-1692
15. Moon DP, Maddahi J, Silverman DHS, Glaspy JA; Phelps ME and Hoh CK. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39: 431-435.

Tabla 2
Estadios. AJCC 1992.

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1#	N0	M0
Estadio IIA	T0 T1 T2	N1 N1 N0	M0 M0 M0
Estadio IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Estadio IIIA	T0 T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N0	M0 M0 M0 M0 M0
Estadio IIIB	T4 Cualquier T	Cualquier N N3	M0 M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Nota: T1 incluye T1mic.

res de crecimiento epidérmico; oncogenes (Her-2/Neu o c-erbB2, c-myc, ras, RB, BCL2); p-53.... Estos factores pronósticos son importantes para identificar aquellas pacientes subsidiarias de tratamientos, así como la agresividad de los mismos. Dependiendo del estadio de la enfermedad el tratamiento de quimioterapia a administrar puede ser adyuvante, complementario al tratamiento local quirúrgico; neoadyuvante, administrado antes del tratamiento local; y paliativo, para la enfermedad metastásica.

1. Quimioterapia Adyuvante:

El tratamiento del cáncer de mama se ha ido modificando acorde con los cambios que la ciencia ha ido incorporando en el conocimiento de la biología y del desarrollo tumoral. Al inicio de este siglo el cáncer de mama era considerado una enfermedad loco-regional. En la década de los 50, Fisher y cols (2) llevaron a la concepción del cáncer de mama como enfermedad sistémica al diagnóstico, con capacidad de diseminación microscópica ganglionar local, y a distancia, por vía hematogena. El objetivo del tratamiento sistémico se plantea eliminar esa enfermedad micrometas-

Tabla 3
Correlación del tamaño del tumor, metástasis en ganglios axilares y probabilidad de recurrencia y curación a los 5 años.

TAMAÑO TUMORAL	GANGLIOS AXILARES NEGATIVOS			GANGLIOS AXILARES POSITIVOS		
	NUMERO DE PACIENTES	CURACION (%)	RECURRENCIA (%)	NUMERO DE PACIENTES	CURACION (%)	RECURRENCIA (%)
0,1-0,5	99	82	5	41	51	29
0,6-1,0	691	71	11	230	55	33
1,1-2,0	2.527	68	14	1.294	46	41
2,1-3,0	1.911	63	17	1.402	40	45
3,1-4,0	871	60	21	867	32	53
4,1-5,0	446	60	21	559	26	56
>5,1	372	57	25	648	22	65
Total	6.917	65	16	5.041	40	48

tásica potencialmente presente en el momento del diagnóstico. En estas circunstancias no hay criterios posibles de valoración de respuesta como tal, y la eficacia del tratamiento está en función del intervalo libre de enfermedad (ILE) y de la supervivencia global (SG).

El tratamiento adyuvante es aquel que se administra una vez realizado el tratamiento local, en base el estadiaje, de forma complementaria, para disminuir las probabilidades de recidiva local y a distancia. Con el seguimiento de la enfermedad se comprobará la eficacia, la reducción de la probabilidad de recidiva y muerte para cada paciente en concreto.

• *Meta-análisis:*

En 1985, el Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) realizó un meta-análisis que reunió los datos de todos los ensayos clínicos publicados, prospectivos y randomizados de tratamientos sistémicos adyuvantes en cáncer de mama operable. En dicho meta-análisis se pudo establecer que la quimioterapia y la hormonoterapia adyuvante producen reducciones significativas en las tasas anuales de muerte y recaída comparadas con las pacientes que no reciben tratamiento sistémico adyuvante. El meta-análisis fue revisado en 1990, publicándose los resultados a 10 años (3). Las conclusiones del primer meta-análisis se confirman ampliamente en el segundo. Actualmente este mismo grupo ha presentado un nuevo meta-análisis (4) que incluye 47 ensayos de poliquimioterapia frente a observación. Se confirma que administrar tratamiento produce una reducción significativa del índice de recaída en pacientes menores de 50 años (35%) y entre 50-69 años (20%), así como en el índice de mortalidad (27% y 11% respectivamente). El beneficio es similar en el grupo de ganglios positivos y negativos en pacientes menores de 50 años, con una mejora de la supervivencia a los 10 años. En el grupo de 50-69 años

Tabla 4
Categorías de riesgo en pacientes con ganglios negativos*

FACTORES	BAJO RIESGO	RIESGO INTERMEDIO	ALTO RIESGO
Tamaño tumoral	<=1 cm	>1-2 cm	>2 cm
RE y/o RP	+	+	-
Grado	I	I-II	II-III
Edad	>=35 años		<35 años

*6ª Conferencia Internacional de Terapia Adyuvante del Cáncer de Mama; St. Gallen, Switzerland, Feb 1998.

Tabla 5
Tratamiento adyuvante en pacientes con ganglios negativos. St. Gallen 1998.

PACIENTES	RIESGO BAJO	RIESGO INTERMEDIO	ALTO RIESGO
Pre-menopáusicas, RH+	No tto vs TMX	TMX +/- QT Ablación ovárica Análogos GnRH	QT + TMX Ablación ovárica Análogos GnRH
Pre-menopáusicas, RH-			QT
Post-menopáusicas, RH+	No tto vs TMX	TMX +/- QT	TMX + QT
post-menopáusicas, RH-			QT

los beneficios absolutos son menores, pero estadísticamente significativos. Los resultados de ensayos individuales generalmente confirman las conclusiones de los meta-análisis (5,6,7). Con la primera generación de ensayos de quimioterapia adyuvante se han conseguido reducciones en las tasas de recurrencia y muerte que, aunque moderadas, merecen la pena considerando las miles de mujeres tratadas en todo el mundo con cáncer de mama. El tratamiento adyuvante de 100.000 mujeres podría prevenir, o bien, retrasar sustancialmente 10.000 muertes.

• *Candidatas al tratamiento:*

Las pautas de tratamiento de pacientes con cáncer de mama son bastante semejantes, tanto según las directrices de las Conferencias de Consenso del Instituto Nacional de la Salud Norteamericano (NIH) en 1985, 1990 y 2.000 (8-9-10), como en los resultados de los meta-análisis publicados, o en las Conferencias de St Gallen de 1992 (11), 1995 (12) y 1998 (13) (Tabla 6). Dichas directrices son:

- El tratamiento estándar para las mujeres premenopáusicas con axila positiva, con independencia del estado de los receptores hormonales, es la poliquimioterapia.
- El tratamiento estándar para las mujeres postmenopáusicas con axila positiva y receptores hormonales positivos es el TMX con o sin quimioterapia.

les negativos y con metástasis viscerales son candidatas a tratamiento con agentes citotóxicos.

En el cáncer de mama metastásico tienen actividad muchos agentes: Antraciclinas (Doxorrubicina, Epirubicina, Doxorrubicina liposomal (43), Mitoxantrone); Taxanos (Paclitaxel y Docetaxel); Agentes alquilantes (Ciclofosfamida); Fluoropirimidinas (5-FU, Capecitabina (44)); Antimetabolitos (Metotrexate); Alcaloides de la Vinca (Vinorelbina (45), Vinblastina y Vincristina); Derivados del Platino (Carboplatino y Cisplatino) y Otros (Mitomycina y Gemcitabina (46)).

Los regímenes de combinación más comúnmente utilizados son: CA (ciclofosfamida + doxorubicina (47)), AT (docetaxel + doxorubicina (48)), CAF (ciclofosfamida + doxorubicina + 5-fluorouracilo (49)) y CMF (ciclofosfamida + metotrexate + 5-fluorouracilo (50)).

El incremento del uso de antraciclinas en los tratamientos adyuvantes empleados en la actualidad va a condicionar en gran medida la estrategia del tratamiento quimioterápico en la fase de enfermedad metastásica. Un notable grupo de pacientes de mayor riesgo de recaída (afectación axilar al diagnóstico), va a recibir las máximas dosis toleradas de antraciclinas en adyuvancia, limitando por tanto su uso posterior. Dentro de este grupo hay un subgrupo de pacientes refractarias a antraciclinas, en las que la enfermedad recidiva tras un intervalo libre de enfermedad menor de 12 meses o incluso progresan durante el mismo. Antes de la llegada de los taxanos, la tasa de respuesta de estas pacientes a la quimioterapia era inferior al 10%, con una supervivencia menor a 6 meses. Actualmente con la utilización de los taxanos, los porcentajes de respuesta han aumentado hasta el 40-50% y la supervivencia hasta 10-12 meses (51-52-53). El paclitaxel ha demostrado una tasa de respuestas del 25-33%; aunque el esquema y la dosis no están claramente establecidos. No solamente es activo en pacientes previamente tratadas sino que la respuesta es independiente de la respuesta previa a antraciclinas (54). La EORTC realizó un estudio randomizado de fase III cruzado comparando el uso de paclitaxel y doxorubicina como tratamiento de primera y segunda línea en pacientes con carcinoma de mama metastásico. Se obtuvo una respuesta global del 36% para primera línea y del 34% en segunda línea para el paclitaxel (55). Otro taxano semisintético, el docetaxel, ha mostrado una eficacia alta en pacientes con cáncer de mama metastásico, tanto en primera línea como en enfermedad refractaria, con unos

índices de respuesta entre 40-63% (56-57-58-59).

No está determinado si es preferible utilizar un único agente o la combinación de varios para el tratamiento de primera línea (60). La tasa libre de progresión, la presencia o ausencia de enfermedades concomitantes y las preferencias del paciente influyen a la hora de decidir la terapia individual de cada paciente. En este momento, no hay datos que apoyen la superioridad de ningún régimen en particular. En pacientes en recaída se puede utilizar agentes únicos de forma secuencial o en combinación. Las combinaciones de quimioterapia y hormonoterapia no han mostrado aumento de la supervivencia con respecto a su utilización secuencial (61-62).

Se ha estudiado la duración óptima del tratamiento en pacientes con enfermedad en respuesta o en estabilización. Para pacientes que logran respuesta completa a la terapia inicial, dos estudios aleatorizados hallan un aumento de la SLE al administrar tratamiento inmediato en la progresión con un régimen de quimioterapia diferente al previo frente a la observación (63-64). Sin embargo estos estudios no demuestran un aumento de la supervivencia global de las pacientes que reciben tratamiento inmediato, y, en uno de estos estudios, la supervivencia es peor en el grupo tratado inmediatamente. De forma similar, no se observan diferencias en la supervivencia de pacientes con respuesta parcial o estabilización después del tratamiento inicial cuando se randomizan a observación frente a recibir tratamiento de quimioterapia diferente al inicial (65), o un régimen de quimioterapia diferente a dosis altas frente a dosis inferiores (66). Estos cuatro estudios indican que la combinación de diferentes regímenes de quimioterapia adicional administrados inmediatamente después de la quimioterapia de inducción en pacientes en respuesta no aumenta la supervivencia. A la vista de la falta de un enfoque estándar, las pacientes candidatas a tratamientos de segunda línea son elegibles para ensayos clínicos.

La potencial cardiotoxicidad inducida por la doxorubicina se debe considerar al elegir el régimen de quimioterapia en una paciente en concreto. Los factores de riesgo que incrementan la toxicidad cardiaca son la edad avanzada, la irradiación previa de la pared torácica, la exposición anterior a antraciclinas, la hipertensión, la diabetes y la cardiopatía previa.

Un estudio comparando QAD con trasplante de células periféricas frente a quimioterapia de mantenimiento en pacientes con enfermedad metastásica no indica beneficio en SG ni en ILE para los pacien-

tes que reciben QAD (67). La tasa de respuestas objetivas sigue siendo del 50-80% (dependiendo de la exposición previa a quimioterapia adyuvante), con un 5-20% de respuestas completas y una mediana de supervivencia de 1 a 2 años desde el inicio de la quimioterapia en la mayoría de los estudios. En ausencia de datos que sugieran un beneficio de la QAD con trasplante de células progenitoras periféricas, esta área permanece en el campo de los ensayos clínicos.

En conclusión, la quimioterapia está indicada en el tratamiento adyuvante de pacientes pre y postmenopáusicas con ganglios negativos pero con riesgo intermedio y alto de recurrencia y en las pacientes con ganglios positivos. Es el tratamiento estándar en los estadios III y es un tratamiento paliativo en enfermedad metastásica con aumento de la supervivencia y de la calidad de vida. Deben continuar realizándose ensayos clínicos para clarificar todavía algunas preguntas que están en el aire y determinar las líneas de quimioterapia y el papel de la quimioterapia a altas dosis.

Referencias bibliográficas

1. Boletín epidemiológico semanal. Centro Nacional de Epidemiología 1999. Vol. 7 nº 16/169-176.
2. Fisher B: The evolution of paradigms for the management of breast cancer; a personal perspective. *Cancer Res* 1992; 52: 2371-83.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. *Lancet* 1992; 339: 1-15, 71-85.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of randomised trials. *Lancet* 1998; 352: 930-42.
5. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond C: Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor negative tumors; eight-year results from NSABP B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1982-92.
6. Mansour EG, Gray R, Shatila AH, Tormey DC, Cooper MR, Osborne CK. : Survival advantage of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer: ten-year analysis an intergroup study. *J. Clin. Oncol* , 1998, 16: 3486-3492.
7. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, De Cillis A, Emir B, Wickerham DL, et al.: Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1997, 89: 1673-1682.

–La poli quimioterapia, puede ser considerada en las mujeres postmenopáusicas con axila positiva y receptores hormonales negativos.

–Las recomendaciones de tratamiento adyuvante en pacientes con ganglios negativos se basan en la existencia de tres grupos diferenciados según el riesgo de recaída (tabla 4) y a partir de factores pronósticos de riesgo reconocidos: el tamaño tumoral, los receptores hormonales, el grado histológico y la edad de las pacientes (Tabla 5); administrándose dicho tratamiento en las situaciones de riesgo.

–Son candidatas a tratamiento con quimioterapia las pacientes con ganglios negativos con tumores mayores de 1 cm y RE negativos, las pacientes con tumores mayores de 2 cm y RE positivos y aquellas pacientes con tumores de grado nuclear III.

• *Momento de inicio del tratamiento adyuvante.*

El ensayo realizado por Ludwig Breast Cancer Study Group, sugiere que no hay ningún beneficio adicional derivado de la administración inmediata del tratamiento adyuvante tras la cirugía comparado con un retraso de 3 a 4 semanas(14), sin embargo se observa peor supervivencia en pacientes premenopáusicas con ganglios axilares positivos sí el tratamiento se demora por encima de 4 semanas.

• *Duración del tratamiento.*

Globalmente una duración del tratamiento larga (9 a 24 meses) no consigue un beneficio significativo comparado con una duración más corta (4-6 meses), según se demuestra en el meta-análisis del EBCTCG con 5 ensayos (15). Así mismo, un solo ciclo de quimioterapia adyuvante postope-

riora es insuficiente comparado con un tratamiento de 3-6 meses (16).

• *Tipo de quimioterapia*

Los esquemas de quimioterapia más utilizados son el CMF (Ciclofosfamida + Metotrexate + 5-Fluorouracilo) y los regímenes conteniendo antraciclinas (CAF: Ciclofosfamida + Adriamicina + 5-Fluorouracilo; o CEF: Ciclofosfamida + 4-Epirrubicina + 5-Fluorouracilo) con mayores efectos secundarios.

El EBCTCG en un meta-análisis analiza 11 ensayos entre 1976 y 1989 en unas 6.000 mujeres que reciben de forma aleatorizada tratamiento con esquemas que contienen antraciclinas (CAF o CEF) frente a CMF solo. A los 5 años de seguimiento, la supervivencia global y el intervalo libre de recurrencia es favorable a los regímenes que contienen antraciclinas, con un beneficio absoluto del 2,7% y del 3,2%. Respectivamente, en el estudio del Intergroup (no incluido en el meta-análisis), que compara CAF (6 ciclos) frente a CMF (6 ciclos), incluye unas 2.691 pacientes randomizadas entre CAF o CMF. A los 5 años de seguimiento, concluye que el CAF es superior en ILE (86% vs 84%) y en supervivencia (92% vs 91%).

Dos estudios italianos han evaluado también estos regímenes. En un estudio, se comparan 490 mujeres pre y postmenopáusicas con afectación de 1 a 3 ganglios linfáticos entre CMF (12 ciclos) y CMF (8 ciclos) + AC (Adriamicina+Ciclofosfamida) (4 ciclos); no encontrándose diferencias ni en ILE ni en supervivencia (17). En otro estudio, se aleatorizan 403 pacientes pre y postmenopáusicas con 4 o más ganglios linfáticos afectados a recibir doxorubicina (4 ciclos) seguido de CMF (8 ciclos) frente a CMF (2 ciclos) alternando con doxorubicina (1 ciclo), un total de 12 ciclos; se observa que las pacientes que llevan el régimen secuencial tienen mejor el ILE (42% vs 28%; P=.002) y la supervivencia (58% vs 44%; P.002) (18). En el estudio B-15 el NSABP, randomiza 2.194 pacientes con ganglios positivos (N+) entre 4 AC ó 6 ciclos de CMF, no encontrando diferencias ni en ILE ni en SG, aunque el tratamiento con AC fue preferido por las pacientes (19).

Los resultados de todos estos estudios sugieren un ligero beneficio para los regímenes que contienen antraciclinas frente a la quimioterapia tipo CMF, pero todavía es incierto si se suma alguna ventaja al combinarlos.

La evidencia sugiere que algunas características particulares del tumor pueden pre-

decir la respuesta a regímenes con antraciclinas. Los datos de ensayos retrospectivos sugieren que en pacientes con ganglios positivos, el tratamiento con CAF a dosis estándar (frente a dosis inferiores) (20), y la adición de la doxorubicina al régimen estándar (21), en pacientes que expresen HER2/neu, es beneficioso. El uso rutinario del HER-2/neu para seleccionar aquellas pacientes que se beneficiaran de regímenes conteniendo antraciclinas, debe esperar confirmación con más estudios.

• *Dosis:*

Según los datos extraídos de estudios retrospectivos y algunos prospectivos (22-23), se deben evitar las reducciones de dosis.

El Cancer and Leukemia Group B (CALGB) (24), en el ensayo 8541, compara tres intensidades de dosis diferentes de CAF en 1.550 pacientes con ganglios positivos. Las pacientes con las dosis bajas reciben la mitad de dosis del grupo de pacientes de dosis altas y éstas la misma dosis que las de dosis moderadas pero en un tiempo más corto (2 meses). A los 9 años de seguimiento, el ILE y la SG son superiores para los brazos de dosis moderada y alta con respecto a las de dosis bajas (P=.0001), sin diferencias significativas entre las dosis intermedias y altas (25).

Otros estudios han escalado la dosis respecto de la estándar. El NSABP, en sus estudios B-22 a B-25, escala la dosis de ciclofosfamida de 1.200 mg/m² a 2.400 mg/m², sin observar diferencias significativas ni en ILE ni en SG comparado con la dosis estándar de 600 mg/m² (26-27).

La quimioterapia de intensificación, con dosis mieloablativas de fármacos citotóxicos, y posterior soporte hematopoyético con médula ósea y/o progenitores obtenidos de sangre periférica, se ha revelado como una estrategia factible y segura, propiciándose su utilización en el tratamiento adyuvante de consolidación en el carcinoma de mama con alto riesgo de recaída. Se han realizado varios ensayos clínicos con altas dosis de quimioterapia y trasplante de células progenitoras de sangre periférica en mujeres con más de 10 ganglios afectados, y también en pacientes con afectación de entre 4 y 9 ganglios (28-29). Los informes preliminares de dos pequeños ensayos clínicos, comparando la quimioterapia convencional con las altas dosis con trasplante de médula ósea (BMT) o de células progenitoras de sangre periférica en pacientes de alto riesgo, no

Tabla 6
Tratamiento adyuvante en pacientes con ganglios positivos. St. Gallen, 1998.

GRUPO DE PACIENTES	TRATAMIENTO
Premenopáusica RE+ RP-	QT +/-TMX; Ablación ovárica +/- TMX; Análogos GnRH
RE- RP-	QT +/- Análogos GnRH +/- TMX QT
Postmenopáusica RE+ RP+ RE- RP-	TMX +/- QT QT
Ancianas RE+ RP+ RE- RP-	TMX +/- QT QT

Indicaciones de quimioterapia en cáncer de mama

Chemotherapy indications in breast cancer

J. Ferreiro, R. Fernández, I. Rubio, G. Abón

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Cruces. Osakidetza / S.V.S. Barakaldo. Bizkaia.

El cáncer de mama es el tumor más frecuente dentro de la población femenina americana siendo la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer en USA, después del cáncer de pulmón. En esta última década se ha producido un incremento de la incidencia de esta enfermedad, estimándose en el año 2.000 en EEUU 184.800 nuevos diagnósticos de la enfermedad (1.400 en varones) con un índice de mortalidad del 41.200. En España es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. En 1.996 se constató en la población femenina en el territorio español, una tasa ajustada de mortalidad del 22,8 por 100.000 habitantes siendo la segunda causa de mortalidad después de las enfermedades cardiovasculares (1). En la Comunidad Autónoma del País Vasco, la tasa ajustada de mortalidad es del 22,3% por 100.000 habitantes con una incidencia en 1.994 del 58,3%. Todos estos datos demuestran que el cáncer de mama es un problema de salud de primer orden. El mejor conocimiento de la historia natural y del desarrollo del cáncer de mama permite una mejor adecuación de las estrategias terapéuticas empleadas. Viceversa, el análisis de los resultados terapéuticos obtenidos en largas series de pacientes permite postular nuevas hipótesis sobre el desarrollo del cáncer de mama.

El planteamiento inicial de una paciente con sospecha de un cáncer de mama debe incluir la confirmación diagnóstica, la evaluación del estadio de la enfermedad y posteriormente una selección de la terapéutica más adecuada para dicha paciente.

Una vez efectuado el análisis histopatológico se procede a estudiar la extensión anatómica de la enfermedad con el fin de

establecer la clasificación TNM (AJCC-1992) (Tabla1). La clasificación TNM se utiliza para determinar el posterior estadio (Tabla 2), y sirve como base para establecer el pronóstico, aunque varios factores, además de la extensión de la enfermedad son importantes en el pronóstico.

Los factores más importantes son: el tamaño del tumor, la afectación ganglionar axilar y su número, la invasión linfática y

vascular, el tipo histológico de tumor (ductal, lobular, mucinoso, papilar, tubular, medular, adenocístico) el grado de atipia histológica y nuclear, los receptores hormonales (estrógenos y progesterona), la ploidia, e índices como mitosis, fracción S, y el nivel de timidilato. Otros menos utilizados son: los índices proliferativos (ki-67; PCNA/ciclinas; timidinato sintetasa; MiB1; la topoisomerasa II; histona H3; los facto-

Tabla 1
AJCC 1992.

T-Tumor primario

- Tx** El tumor no se puede evaluar
- T0** No hay evidencia de tumor primario
- Tis** Carcinoma in situ: Carcinoma intraductal, o carcinoma lobulillar in situ, o Enfermedad de Paget del pezón no asociada a tumor.
- T1** Tumor de diámetro máximo menor o igual a 2 cm.
 - T1 mic** Microinvasión de 0,1 cm de diámetro máximo.
 - T1a** Diámetro máximo mayor de 0,1 cm, pero menor o igual a 0,5 cm.
 - T1b** Diámetro máximo mayor de 0,5 cm, pero menor o igual a 1 cm.
 - T1c** Diámetro máximo mayor de 1 cm, pero menor o igual a 2 cm.
- T2** Tumor de diámetro máximo mayor de 2 cm, pero menor o igual a 5 cm.
- T3** Tumor de diámetro máximo mayor de 5 cm.
- T4** Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a piel o a la pared torácica.
 - T4a** Extensión a la pared torácica.
 - T4b** Edema (incluyendo piel de naranja), o ulceración de la piel de la mama, o presencia de lesiones satélites cutáneas confinadas a la misma mama.
 - T4c** T4a y T4b conjuntamente.
 - T4d** Carcinoma inflamatorio*

N-Ganglios Linfáticos regionales

Clínica

- Nx** No se pueden valorar.
- N0** No hay evidencia de metástasis ganglionares regionales.
- N1** Metástasis móviles en ganglios axilares homolaterales
- N2** Metástasis fijas (a otros ganglios o estructuras) en ganglios axilares homolaterales.
- N3** Metástasis en ganglios mamaris internos homolaterales.

Patológica (pN)

- pNx** No evaluables.
- pN0** No evidencia de metástasis ganglionares regionales.
- pN1** Metástasis en ganglios axilares no adheridos.
 - pN1a** Micrometástasis <0,2 cm de diámetro.
 - pN1b** Metástasis en ganglios linfáticos mayores de 0,2 cm de diámetro.
 - PN1bi** Metástasis de 1 a 3 ganglios afectados de diámetro mayor de 0,2 cm, Pero menor o igual a 2cm.
 - PN1bii** Metástasis de 4 o más ganglios de diámetro mayor de 0,2 cm, pero Menor o igual a 2 cm.
 - pN1biii** Metástasis más allá de la cápsula del ganglio menor de 2 cm de máxima dimensión.
 - pN1biv** Metástasis en ganglio linfático cuya dimensión sobrepasa 2 cm.
- pN2** Metástasis en ganglios axilares homolaterales fijos entre sí o a otras estructuras.
- pN3** Metástasis en ganglios linfáticos de la mamaria interna homolateral.

M-Metástasis a distancia

- Mx** No se pueden evaluar.
- M0** No hay evidencia de metástasis a distancia.
- M1** Metástasis a distancia.

*Entidad clínico-patológica caracterizada por edema de la piel de la mama, enrojecimiento, calor e induración difusa del tejido subyacente. En aproximadamente la mitad de las pacientes no se palpa la masa.

Correspondencia:
Josefa Ferreiro
Servicio de Oncología Médica
Hospital de Cruces
Pz Cruces s/n
48903 Barakaldo. Bizkaia
Tel: 94 600 6333
Fax: 94 600 6399
Correo electrónico: jferreiro@hcr.osakidetza.net

indican beneficio en ILE de la quimioterapia a altas dosis (QAD) (30-31). Los investigadores del Instituto Nacional del Cáncer Holandés han comunicado recientemente los resultados de un estudio realizado en 97 mujeres con cáncer de mama y afectación de los ganglios axilares infraclaviculares (32). Las pacientes recibieron 3 ciclos de CEF neoadyuvante; las que no progresaron fueron sometidas a mastectomía y randomizadas para recibir un 4º CEF o QAD (Ciclofosfamida+Carboplatino+Tio-tepa), seguido en ambos casos de tamoxifeno (RE+) y radioterapia. Tras una mediana de seguimiento de 49 meses (21-76), la SG y la SLE a 4 años fue del 75% y del 54% respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas, pero aporta evidencias de que la quimioterapia intensiva no parece ofrecer un beneficio absoluto en SLE superior al 20% respecto a la quimioterapia convencional, si bien no permite descartar un beneficio de menor cuantía. En otro estudio del Instituto del Cáncer Holandés con 284 pacientes con cáncer de mama de alto riesgo que tras cuatro ciclos con CEF se aleatorizaron posteriormente a recibir un quinto ciclo o quimioterapia a altas dosis con ciclofosfamida, thiotepa, carboplatino y posterior trasplante de células periféricas. Se observa un 15% de diferencia en el intervalo libre de recurrencia a tres años a favor de las altas dosis (62% vs 77%; $P=0.009$); encontrando así mismo una diferencia del 10% en la supervivencia a favor de las altas dosis (33). Es por lo tanto necesario seguir realizando más estudios clínicos.

• Otros regímenes de quimioterapia.

El NSABP en el ensayo B-19 compara CMF con metotrexate (MTX) secuencial con 5-FU en 1.095 mujeres con ganglios negativos y RE negativos. A los 5 años de seguimiento, el ILE (82% vs 73%; $P<.001$) y la SG (88% vs 85%; $P=.06$) es mejor para el CMF (34). El ILE y la SG presentan un beneficio similar en pacientes de menos de 49 años, pero en el grupo de pacientes mayores de 50, la diferencia en ILE y SG no es estadísticamente significativa. La toxicidad grado 3/4, especialmente la neutropenia febril es más frecuente en pacientes tratadas con CMF. Pero al no haber diferencias significativas en las pacientes mayores y dada la menor frecuencia de efectos secundarios graves, el régimen metotrexate seguido de 5-FU se puede considerar un tratamiento razonable para las pacientes mayores.

El Intergroup, en el estudio C9344, incluye mujeres con ganglios positivos que reciben AC, 4 ciclos (y, sí RE+, tamoxifeno 5 años), comparando paclitaxel (175 mg/m²) cada 3 semanas, cuatro ciclos frente a no-tratamiento. Los resultados preliminares concluyen que hay diferencias en el grupo que recibe paclitaxel con un incremento en la SLE y SG (90% vs 86%, 97% vs 95%) (35). Este estudio ha favorecido que los taxanos (paclitaxel, docetaxel) se estén incluyendo en ensayos en adyuvancia, quedando el régimen óptimo por definir.

2. Quimioterapia Neoadyuvante.

La quimioterapia neoadyuvante, protoadyuvante o primaria consiste en el tratamiento inicial con citostáticos del cáncer localizado, tras la realización del diagnóstico microscópico, y antes de la cirugía y/o radioterapia.

Los estadios III de cáncer de mama son subsidiarios de tratamiento con quimioterapia inicial y no son candidatos a cirugía conservadora de inicio. El tratamiento multidisciplinar es el tratamiento de elección en estas pacientes. La cirugía inicial generalmente se limitará a una biopsia para determinar la histología, los RH, y la expresión del HER-2/neu.

El tratamiento estándar es la quimioterapia neoadyuvante basada en un régimen con antraciclinas y/o taxanos seguido posteriormente de cirugía y/o RT (36-37). La quimioterapia en este estadio obtiene entre un 60-90% de respuestas, con un 16-40% de respuestas patológicas completas, valores que oscilan en las series dependiendo de las drogas usadas, el número de ciclos, el uso de RT y la inclusión o no en dichos estudios de carcinomas inflamatorios.

En el ensayo clínico randomizado B-18 del NSABP, se evalúa la quimioterapia preoperatoria en pacientes con Estadio I/II de cáncer de mama. Se administran 4 ciclos de AC, observándose en un 80% de las pacientes una reducción del tamaño tumoral $\geq 50\%$, y un 36% de respuestas clínicas completas. En las pacientes tratadas con quimioterapia preoperatoria se realiza cirugía conservadora en más casos que las que la reciben de forma postoperatoria (68% vs 60%). No se objetivan diferencias significativas en ILE, ni en SG entre las pacientes que reciben QT preoperatoria comparada con las que la reciben de forma postoperatoria. (38) La tasa de progresión tumoral durante la terapéutica fue inferior al 5%. La quimioterapia preoperatoria puede beneficiar a mujeres con deseo

de conservación, pero sólo debe considerarse si el tamaño tumoral tras el tratamiento de inducción lo permite. Tras la utilización de la quimioterapia preoperatoria la mejor opción de tratamiento local (radioterapia radical, cirugía conservadora más radioterapia o mastectomía radical modificada) queda aún pendiente de definir.

3. Quimioterapia paliativa:

El cáncer recurrente responde con frecuencia a los tratamientos, pero en esta etapa el tratamiento rara vez es curativo. Sin embargo, algunas pacientes con recurrencias locales en mama o en pared torácica, pueden obtener largas supervivencias con una terapia apropiada. Por lo tanto, es prioritario reestadiar a las pacientes, evaluando la extensión de la enfermedad e intentar documentar citológica e histológicamente la recurrencia o la presencia de metástasis. Los niveles de RE-RP, el estado del HER2/neu deben considerarse previamente al tratamiento para indicar la terapia más adecuada. En un estudio se objetiva que un 36% de pacientes que previamente tenían receptores hormonales (RH) positivos se transforman en RH negativos en la recurrencia (39). El estado de los RE-RP, el lugar de la recurrencia, el intervalo libre de enfermedad, la respuesta previa al tratamiento, y el estado de pre o postmenopausia, nos sirven para seleccionar tratamiento de quimioterapia (QT) o de hormonoterapia (HT) (40). Se administrará HT en aquellas pacientes con RH positivos, cuando la recurrencia sea en ganglios linfáticos, partes blandas o hueso o cuando el ILE sea muy largo. Cuando la enfermedad sea visceral, normalmente se recomienda comenzar con QT.

El tratamiento de la enfermedad metastásica se realiza con intención paliativa. Las metas del tratamiento incluyen prolongación de la vida y de la calidad de esa vida. Aunque la supervivencia mediana es de 18 a 24 meses (41), hay un 5-10% de largas-supervivientes a 5 años. En un estudio de revisión de las pacientes tratadas en una institución entre 1973 y 1982, el tratamiento con quimioterapia produce un 16,6% de respuestas completas (263 pacientes), 49 pacientes (3,1% del total) se mantiene en respuesta completa más de 5 años y 26 pacientes (1,5%) continúan en remisión completa a los 16 años (42). El tratamiento del cáncer metastásico de mama incluye normalmente terapia hormonal y/o quimioterapia con/sin trastruzumab (anticuerpo monoclonal anti C-erbB2). Las pacientes con progresión al tratamiento hormonal, con receptores hormona-

8. Consensus Conference: Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Jama* 1985; 254: 3461-63.
9. NHI Consensus Conference: Treatment of Early Stage Breast Cancer. *Jama* 1991; 265: 391-95.
10. Adjuvant therapy for breast cancer. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement. Nov 1-3, 2000. http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/114/114_statement.htm.
11. Glick JH; Meeting highlights: Adjuvant therapy for breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 1.992; 84: 1479-85.
12. Goldhirsch A, Wood WC; Senn H-J, Glick JH, Gelber RD: Meeting highlights: International Consensus Panel on The treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1441-45.
13. Goldhirsch A, Glick Jh, Gelber RD, Senn HJ.: Meeting highlights: International Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer. VI International Consensus Conference on Primary Treatment of the breast: *J. Natl. Cancer Inst*, 1998;. 90; 21:1601-1608.
14. Ludwig Breast Cancer Study Group. Combination adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Inadequacy of a single perioperative cycle. *N Eng J Med* 1988; 319; 677-683.
15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998, 351: 1451-1467.
16. Clahsen PC, Van De Velde CJ, Julien JP, Floiras JL, Delozier T, Mignolet FY, et al.: Improved local control and disease-free survival after perioperative chemotherapy for early-stage breast cancer: A European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group Study. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14: 745-753.
17. Moliterni A, Bonadonna G, Valagussa P, Ferrari L y Zambeti M: Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil with and without doxorubicin in the adjuvant treatment of resectable breast cancer with one to three positive axillary nodes. *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 1124-1130.
18. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa O: Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimen in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-years results. *Jama* 1995; 273: 5472-7.
19. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poissin R, Redmond C, Margolese RG: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the NSABP B-15. *J. Clin. Oncol.* 1990; 8: 1483-1496.
20. Thor AD, Berry DA, Budman DR, Muss HB, Kute T, Henderson IC, et al.: erbB-2, p-53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 1346-1360.
21. Paik S, Bryant J, Park C, Fisher B, Tan-Chiu E, Hyams D: erbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 1361-1370.
22. Budman DR, Berry DA, Cirrincione CT, Henderson IC, Wood WC, Weiss RB: For the Cancer and Leukemia Group B: Dose and dose intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 1205-1211.
23. Hryniuk W, Levine MN: Analysis of dose intensity for adjuvant chemotherapy trials in stage II breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1996; 4: 1162-1170.
24. Wood Wc, Budman DR, Korzum AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD: Dose and intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast cancer. *N Eng J Med* 1994; 330: 1253-9.
25. Budman DR, Berry DA, Cirrincione CT, Henderson IC, Wood WC, Weiss RB, et al.: Dose and Dose Intensity as determinants of outcome in the adjuvant treatment of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1998; 90: 1205-1211.
26. Fisher B, Anderson S, Wickerman DL, De Cillis A, Dimitrov N, Mamounas: Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J. Clin. Oncol.*, 1997; 15: 1858-1869.
27. Fisher B, Anderson S, DeCillis A, Dimitrov N, Atkins JN, Fehrenbacher L: Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. *J. Clin. Oncol.*, 1999; 17: 3374-3388.
28. Peter WP, Cancer and Leukemia Group B: NCI High Priority Clinical Trial. Phase III Randomized Comparison of High-dose Chemotherapy with Autologous Marrow and Peripheral Stem Cell Support vs Standard-Dose Chemotherapy Following Adjuvant Chemotherapy in Women with Stage II/IIIA Breast Cancer with at Least 10 Positive Axillary Nodes (Summary Last Modified 09/98), CLB-9082, clinical trials, closed, 05/29/1998.
29. Tallman MS, Eastern Cooperative Oncology Group: NCI High Priority Clinical Trials. Phase III Randomized Study of Adjuvant CAF (Cyclophosphamide/Doxorubicin/Fluorouracil) vs Adjuvant CAF Followed by Intensification with High-Dose Cyclophosphamide/thiotepa plus Autologous Stem Cell Rescue in Women with Stage II/III Breast Cancer At High Risk of Recurrence (Summary Last Modified 12/98), Est-2190, clinical trials, closed, 08/03/1998.
30. Peters W, Rosner G, et al. For CALGB, SWOG, and NCIC: A prospective randomized comparison of two doses of combination alkylating agents (AA) as consolidation after CAF in high-risk primary breast cancer involving ten or more axillary lymph nodes (LN): preliminary results of CALGB 9082/SWOG 9114/NCIC MA-13. *Pro Am Soc Clin Oncol*, 1999; 2a(3).
31. The Scandinavian Breast Cancer Study Group 9401: Results from a randomized adjuvant breast cancer study with high dose chemotherapy with CTCb supported by autologous bone marrow stem cell versus dose escalated and tailored FEC therapy. *Pro Am Soc Clin Oncol*, 1999; 2a(3).
32. Rodenhuis S, Richel DJ, Van Der Wall E, Schornagel JH, Baars JW, Koning CC, et al.: Randomized trial of high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for breast cancer with extensive axillary lymph-node involvement. *Lancet*, 1998; 352: 515-521.
33. David McNamee; High-dose chemotherapy positive in breast-cancer trial. *Lancet*, 2000, 355, 1973.
34. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, Costantino JP, Wickerham DL, Redmon, et al.: Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors; eight-years results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J. Clin. Oncol.*, 1996; 14: 1982-1992.
35. Henderson IC, Berry D, Demetri G, Cirrincione C; Goldstein L; Martino S; et. al.: Improved disease-free (DFS) and overall survival (OS) from the addition of sequential paclitaxel (T) but not from the escalation of doxorubicin (A) dose level in the adjuvant chemotherapy of patients (PTS) with node-positive primary breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1998; 101a (390a).
36. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, Ames FC, McNeese MD, Holmes FA, et al.: Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 1997; 40: 321-329.
37. Berg CD, Swain SM: Results of concomitantly administered chemoradiation for locally advanced non inflammatory breast cancer. *Seminars in Radiation Oncology*, 1994; 4: 226-235.
38. Fisher B, Bryan J, Wolmark N, Mamounas E, Rosenthal SN, De Wys: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Nat Cancer Inst*, 1998; 16: 2672-2685.
39. Kuukasjarvi T, Kononen J, Helin H, Holli K, Isola J: Loss of estrogen receptor in recurrent breast cancer is associated with poor response to endocrine therapy. *J. Clin. Oncol.* 1996; 14 : 2584-2589.
40. Perry MC, Kardinal CG, Korzun AH, Ginsberg SJ, Raich PC, Holland, et al.: Chemohormonal therapy in advanced carcinoma of the breast: Cancer and Leukemia Group B protocol 8081. *J. Clin. Oncol.*, 1987; 5: 1534-1545.
41. Honig SF: Hormonal therapy and chemotherapy. In : Harris JR, Morrow M, Lippman ME, et al., eds.: *Diseases of the Breast*. Lippincott-Raven Publishers: Philadelphia, Pa, 1996, pp 669-734.
42. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU.: Log-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1996; 14: 2197-2205.
43. Ranson MR, Carmichael J, O' Byrne K, Stewart S, Smith D, Howel A: Treatment of advanced breast cancer with sterically stabilized liposomal doxorubicin: results of a multicenter phase II trial. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 3185-3191.
44. Blumm JL, Jones SE, Buzdar AU, LoRusso PM, Kuter I, Vogel C, et al.: Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1999, 17: 485-493.
45. Degardin M, Bonnetterre J, Hecquet B, Pion JM, Adenis A, Horner A: Vinorelbine (Navelbine)

- as a salvage treatment for advanced breast cancer. *Ann. Oncol.*, 1994; 5: 423-426.
46. Carmichael J, Walling J: Advanced breast cancer: investigational role of gemcitabine. *European Journal of Cancer*, 1997; 33(suppl): S27-S30.
47. Tranum BL, McDonald B, Thigpen T, Vaughn C, Wilson H, Maloney T, et al.: Adriamycin combinations in advanced breast cancer: a Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1982; 49: 835-839.
48. Misset JL, Dieras V, Gruia G, Bourgeois H, Cvitkovic E, Kalla S, et al.: Dose-finding study of docetaxel and doxorubicin in first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 1999; 10: 553-560.
49. Buzdar AU, Kau SW, Smith TL, Hortobagay: Ten year results of FAC adjuvant chemotherapy trial in breast cancer. *Am. J. Clin. Oncol* 1989, 12: 123-128.
50. Tormey DC, Gelman R, Band PR, Sears M, Rosenthal SN, De Wys.: Comparison of induction chemotherapies for metastatic breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *Cancer* 1982, 50: 1235-1244.
51. Nabholz JM, Gelmon K, Bontebal M, Spielman M, Catimel G, Conte P, et al.: Multicenter randomized comparative study of two doses of paclitaxel in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Onc* 1996; 14:1858.
52. Nabholz JM, Thuerlimann B, Bezwoda WR, Melnychuk D, Deschenes L, Douma J, et al.: Taxotere (T) versus Mytomicin C*Vinbistine (MV) in patients with metastatic breast cancer who have failed an anthracycline containing regimen: preliminary results of a randomized phase III study. *Oncology* 1997; 11 (8Supp 8): 25-30.
53. Wilson WH, Berg SL, Bryan G, Wittes RE, Bates S, Fojo A, et al.: Paclitaxel in doxorubicin-refractory breast cancer: A phase I/II trial of 96 hour infusion. *J Clin Onc* 1994; 12; 1621.
54. Seidman AD, Reichman BS, Crown, Yao TJ, Currie V, Hakes TB, et al.; Paclitaxel as second and subsequent therapy for metastatic breast cancer: Activity independent of prior anthracycline response. *J Clin Onc* 1995; 13: 1621.
55. Paridaens R, Bruning P, Klinj J, Gamucci T, Biganzoli L; Van Vreckem A; et. al.: An EORTC crossover trial comparing single-agent Taxol and doxorubicine as first and second line chemotherapy in advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; Abstr 539.
56. PM Ravdin, HA Burris 3rd, G Cook, P Eisenberg, M Kane, WA Bierman, et al.: Phase II trial of docetaxel in advanced anthracycline-resistant or anthracenedione-resistant breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 2879.
57. V Valero, FA Holmes, RS Walters, RL Theriault, L Esparza, G Fraschini, et al.:Phase II trial of docetaxel: a new highly effective antineoplastic agent in the management of patients with anthracycline-resistant metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1995 ;13: 2886-2894.
58. CA Hudis, AD Seidman, JP Crown, C Balmaceda, R Freilich, TA Gilewski, TB Hakes, V Currie, DE Lebwohl, J Baselga, G Raptis, M Gollub, M Robles, R Bruno, and L Norton :Phase II and pharmacologic study of docetaxel as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1996 14: 58-65.
59. ME Trudeau, EA Eisenhauer, BP Higgins, F Letendre, WS Lofters, BD Norris, TA Vandenberg, F Delorme, and AM Muldal Docetaxel in patients with metastatic breast cancer: a Phase II study of the national Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.*, 1996 ,14: 422-428.
60. Sledge GW Jr, Neuberger D, Ingle J, Martina S, Wood W: Phase III trial of doxorubicin (A) vs paclitaxel (T) vs doxorubicin+paclitaxel (A+T) as first-line therapy for metastatic breast cancer (MBC): an intergroup trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1997; A2 (2).
61. Honig SF: Hormonal therapy and chemotherapy. In: Harris JR, Morrow M, Lippman ME, et al., eds.: *Diseases of the breast*. Lippincott-Raven Publishers: Philadelphia, Pa, 1996, pp 669-734.
62. Perez EA: Current management of metastatic breast cancer. *Semin. Oncol.* 1999; 26(Suppl 12): 1-10.
63. Falkson G, Gelman RS, Pandya KJ, Osborne CK, Tormey D, Cummings FJ, et al.: Eastern Cooperative Oncology Group Randomized trials of observation versus maintenance therapy for patients with metastatic breast cancer in complete remission following induction treatment. *J. Clin. Oncol.*, 1998; 16: 1669-1676.
64. Peters WP, Jones RB, Vrendenburgh J, et al.: A large, prospective, randomized trial of high-dose combination alkylating agents (CPB) with autologous cellular support (ABMS) as consolidation for patients with metastatic breast cancer achieving complete remission after intensive doxorubicin-based induction therapy (AFM). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1996; 15:A149, (121).
65. Muss HB, Case LD, Richards F II, White DR, Cooper MR, Cruz JM, et al.: Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *N Eng J Med*, 1991; 325: 1342-1348.
66. Falkson G, Gelman RS, Glick J, Falkson CI, Harris J: Metastatic breast cancer: higher versus low dose maintenance treatment when only a partial response or a no change status is obtained following doxorubicin induction treatment: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *Ann Oncol* 1992; 3: 768-770.
67. Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldsteine LJ, Crilley PA, Mangan KF, Ingle JN, et al.: for the Philadelphia Bone Marrow Transplant Group: Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. *N Eng J Med* 2000; 342: 1069-1076.

Reconstrucción mamaria, análisis morfológico de la simetría

Breast reconstruction, study of simmetry

F.J. Gabilondo*, N. Madariaga**, I. Ferreiro***, C. Iglesias**

Servicio de Cirugía Plástica y Quemados. Hospital de Cruces, Barakaldo. Bizkaia.

* Jefe de Servicio

** MIR

*** Médico Adjunto del Servicio

RESUMEN

En el siguiente trabajo exponemos nuestra experiencia en la reconstrucción mamaria con diferentes técnicas, describiendo los resultados y las complicaciones. Las técnicas atendiendo a las particularidades de las pacientes, han sido con procedimientos de material autólogo (TRAM, Latissimus Dorsi, otros) o con material protésico-sintético de expansor Becker-prótesis buscando un resultado de simetría entre ambas mamas en base a los parámetros de: volumen, forma, pliegue axilar anterior, surco submamario y complejo areola-pezones. Esta metodología sencilla cuantifica la reconstrucción con arreglo a la otra mama. Procuramos disminuir la morbilidad de la zona donante (Z.D.), en el caso de las reconstrucciones autólogas, lo que ha impulsado la búsqueda de técnicas cada vez más seguras y con más conocimiento de la anatomía de la pared abdominal. Esto no se plantea en las reconstrucciones con material protésico aunque los resultados e indicaciones son diferentes. Por ello creemos que la reconstrucción ideal es una finalidad pero la técnica para conseguirla no es la misma en todas las pacientes al presentar diferentes características lo que supone un juicio clínico individualizado con arreglo a la filosofía de "menor costo posible para el mismo o mejor resultado".

PALABRAS CLAVE: reconstrucción mamaria, simetría, secuelas, resultados.

SUMMARY

In the next paper, we show our experience in breast reconstruction, with different techniques in order to find the symmetry and considering the complications of the procedure. We are using tissue expansion and autologous myocutaneous flaps (TRAM, Latissimus Dorsi, etc.), and we based the symmetry on five parameters: volume, shape, axillary edge, inframammary fold, and AP areola-nipple complex. The gold standard technical, is different for each patient, and we are looking for: the best result with the less sequel in the donor site, etc.

KEY WORDS: breast reconstruction, symmetry, results, sequels.

LABURPENA

Hurrengo lanean teknika desberdinekin titi-berregitean izan dugun eskarmentua azaltzen dugu, baita emaitzak eta arazoak ere. Gaixoen berezitasunak kontuan hartu ondoren, erabili ditugun teknikak hauek izan dira: material autologoarekin egin diren prozedurak (TRAM, Latissimus Dorsi, beste batzuk) edo Becker-prótesi zabaltzalleko material protésiko-sintetikoarekin. Xede nagusia bi titien arteko simetría aurkitzea zen, ondorengo parametroetan oinarrituta betiere: bolumena, forma, aurreko galtzarboko tolesa, titipeko ildo eta areola-titiburu multzoa. Metodologia bakun honek berregitea kuantifikatzen du beste titiaren arabera. Zona emaitzaren (Z.E.) erikortasun edo morbilitatea gutxitzen ahalegintzen gara, berregite autologoaren kasuan, eta horrek teknika gero eta segurukoak bilatzeko bultzatu gaitu eta abdomeneko paretaren anatomiaren ezagutza handiagoa izatera. Hau ez da material protésikoa erabiltzen den berregiteetan gertatzen, nahiz eta emaitzak eta egokienak desberdinak izan. Horregatik uste dugu berregite ideala helburu bat dela berez, baina lortzeko teknika ez dela bera gaixo guztiengan, bakoitzak ezaugarri desberdinak baititu. Horrek dakar balioztapen kliniko banakakoa egitea, "ahalik eta kostu txikiarekin emaitza bera edo hobea" deritzogun filosofiaren arabera.

HITZ NAGUSIAK: titi-berregitea, simetría, ondorioak, emaitzak.

Correspondencia:

F. J. Gabilondo

Jefe de Servicio de Cirugía Plástica y Quemados

Hospital de Cruces

48903 Barakaldo. Bizkaia

Introducción

La ausencia o pérdida de la mama en la mujer, supone un cuadro psicológico que afecta a su autoestima al ser una importante parte de la imagen corporal que impacta en los aspectos sexuales y de su condición femenina y maternal, al margen de función como glándula lácteo-mamaria. Su reconstrucción requiere un abanico de técnicas diferentes en función de las condiciones de la paciente, cicatrices, calidad de la piel, presencia o ausencia de partes blandas, tratamientos de radioterapia, para que, buscando la simetría con la otra mama si no requiere corrección, adecuemos el procedimiento más rápido, seguro y con la menor morbilidad posible en su Z.D. Por ello buscando esta finalidad, la simetría, al presentar cada paciente distintas características nos parece que debemos de forma clara concretarlas para así adecuar la técnica más sencilla para obtener el mismo o el resultado buscado.

Los procedimientos o técnicas que hemos utilizado en nuestras pacientes se han basado en las indicaciones que otros autores ya han descrito en función de las condiciones de las pacientes (1, 2), en las que ya no vamos a insistir, resumiendo el grupo de pacientes con reconstrucciones protésicas tienen la gran ventaja de que no requieren Z.D. pero plantean los inconvenientes que producen a la larga las prótesis. El procedimiento es sencillo pero también tiene limitaciones en cuanto a la condición de la piel si está radiada, el volumen y en el surco submamario, etc. Su gran ventaja es la de no dejar secuelas en una Z.D. inexistente.

Las reconstrucciones con material autólogo, como ya sabemos, pueden ser con diferentes modelos de colgajos, TRAM con diferentes trazados, Glúteo Sup. e Infer. Rubens, Dorsal Ancho; siendo también posible el realizarlos de forma libre con microcirugía siguiendo los criterios que ya han expuesto sus autores (3, 4). A la larga, el resultado es de gran naturalidad y plan-

tean todos ellos el problema de la secuela en la Z.D.

Aunque en nuestras pacientes no hemos empleado todos los colgajos descritos, exponemos nuestra experiencia con el método del Gran Dorsal y con el TRAM, buscando en la evolución de nuestro trabajo disminuir nuestra morbilidad en la Z.D. lo que ha supuesto una evolución de nuestra técnica, basada en nuestros resultados.

Pacientes y método

Entre los años 1996 a 1999 hemos tratado más de un centenar de pacientes, de las que 94 son las que han completado todo el estudio y fueron controladas en las complicaciones. Para las indicaciones de forma personalizada, teníamos en cuenta los parámetros que ya hemos citado que analizan en componentes la simetría: Volumen, Forma, Complejo A-P, Reborde Axilar y Surco Submamario-Ptosis. Con estos cinco elementos imitaremos la mama contralateral o su resultado definitivo si la modificamos, para lo cual como mostramos en la figura 1 trasladamos la cicatriz sobre la mama contralateral y calculamos el defecto a reponer en volumen-forma, raqueta de piel y situación del surco submamario y pliegue axilar, lo que podemos luego proyectar en la Z.D. del colgajo escogido (en la imagen con el abdominal tipo TRAM) antes de levantarlo quirúrgicamente. El complejo areola-pezones

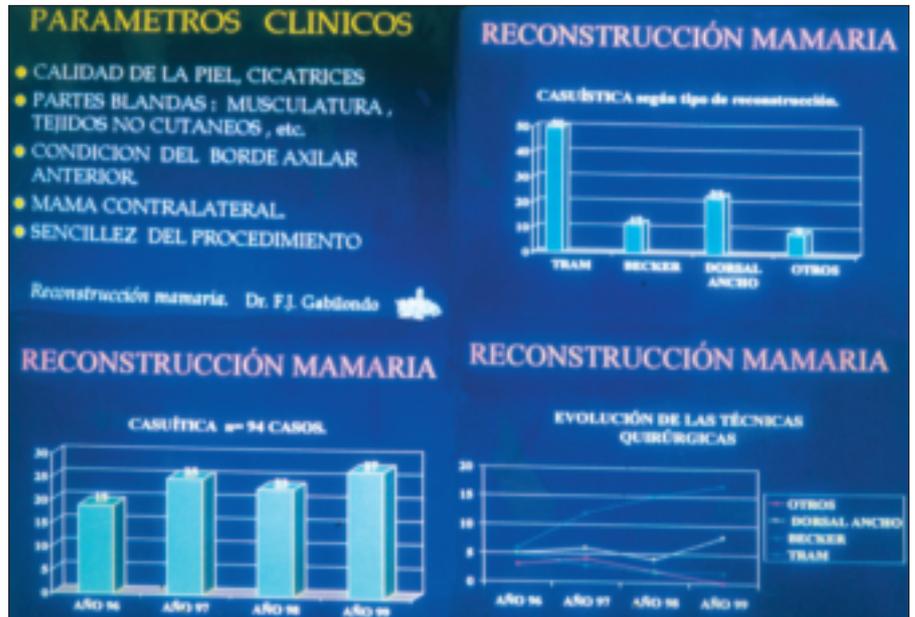


Figura 2: Nuestra casuística en datos por años, técnicas y evolución de indicaciones, así como los parámetros clínicos observados en las indicaciones.

nunca lo reconstruimos en este tiempo, tan solo lo dibujamos con tinta como orientación.

Como podemos ver en la figura 2, nuestra casuística va incrementándose con y en cada año, y también van creciendo los casos realizados con material abdominal, seguido de los del Gran Dorsal y a continuación el grupo con la técnica del expansor-prótesis de Becker. El resto son reconstruc-

ciones son casuística menor y de pacientes que no reunían las circunstancias de los grupos anteriores. No podríamos comparar una paciente con prótesis con otra de un TRAM y con piel, cicatrices y radioterapia, etc. diferentes antes de la indicación.

Por ello también discernimos en la recogida de datos de las complicaciones las que se refieren a la Z.D. diferentes en cada técnica y ausentes en las del método Becker de las de los colgajos, pues son diferentes las de la espalda de las del abdomen, y como dicen otros autores de las de la zona reconstruida (Kroll), en la que podríamos considerar el aspecto del resultado de todas ellas, ya que en nuestra serie las indicaciones en base a las características de las pacientes, nos llevan a hacer indicaciones distintas y a veces si una paciente no es la idónea para un colgajo abdominal, pasa a ser candidata a una del Gran Dorsal, etc. (5, 6).

Como vemos nuestro grupo de TRAM, tampoco es homogéneo pues de los 50 casos, 14 fueron con pedículo de parte del recto, todos basados en la arteria epigástrica superior y con la intención de disminuir la morbilidad en la Z.D. cuando fue posible. El cierre de defecto en 26 casos requirió malla de material sintético y 24 lo hicimos sin malla.

Los cierres de la Z.D. de los 23 casos de Gran Dorsal se realizaron de forma directa, con más o menos tensión y dejando drenajes tipo Redon de aspiración, al igual que en los de la técnica anterior.

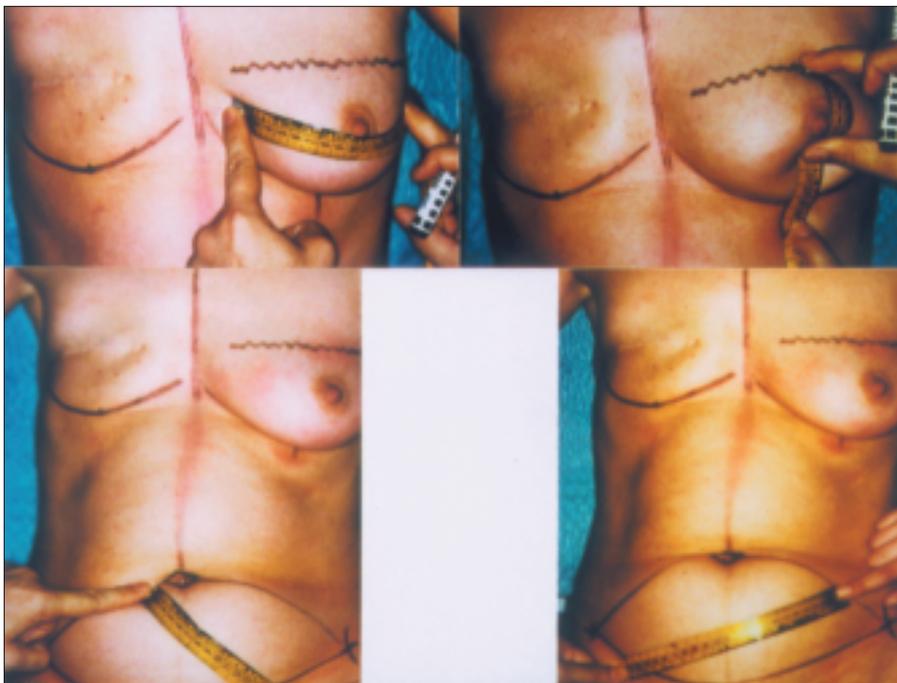


Figura 1: Traslado de la cicatriz de amputación mamaria sobre la mama contralateral, para calcular la magnitud del defecto. Luego las medidas diametrales, las proyectamos sobre la Z.D. del colgajo para orientar su tallado y modelado, previamente a su realización quirúrgica. En la imagen se trata del modelo TRAM.



Figura 3: Exploración funcional de la pared abdominal con reconstrucción mamaria empleando material abdominal. Aspecto de la reconstrucción simulando el volumen, ptosis, etc. antes de los retoques y reconstrucción de la areola-pezón, es decir, tras el TRAM sin retoques.

Resultados

Complicaciones en la Zona Mamaria:

- 2 necrosis del colgajo (uno tram y otro dorsal ancho).
- 7 necrosis parciales de reborde (5 de tram y 2 de dorsal ancho).
- 6 pérdidas de volumen parcial de grasa (tram).
- 3 dehiscencias de sutura menores.
- 1 extrusión de prótesis de Becker.

Complicaciones en la Z.D.:

- En los 23 casos de Dorsal Ancho: 4 dehiscencias, 6 hematomas, 3 dehiscencias más necrosis de bordes, que se resolvieron mediante curas tópicas por retracción.
- En los 50 de TRAM: 1 hernia abdominal (con malla), operada posteriormente. 13 deformidades con molestias subjetivas sin herniación de la pared abdominal. A las pacientes se les exploró, como podemos ver en las figuras, la función de la pared abdominal y su actividad muscular, mediante la contractura del abdomen para la elevación del tronco y de las extremidades inferiores, ver la figura 3. Todas las pacientes de esta serie han sido realizadas con la técnica del Tram pediculado superior de mayor o menor masa muscular.
- En cuanto a la satisfacción de las pacientes con el resultado, mayoritariamente satisfechas, salvo dos casos que no lo consideraron satisfactorio ambas con pró-

tesis, pero algunas tampoco volverían a operarse tras la experiencia a pesar de apreciar el resultado. Tampoco todas demandaron acabar con la reconstrucción del complejo AP (19).

- Así mismo las pacientes valoraron positivamente el efecto lipectomía de la zona abdominal.

Discusión

En nuestra opinión no son comparables ni superponibles técnicas que tienen indicaciones diferentes en función de las condiciones de las pacientes, pues es evidente que la reconstrucción de un Sdr. De Polland, nos demanda una solución diferente de la de una mastectomizada, variando entre ellas por su técnica de mutilación, cicatrices, condiciones de la otra mama contateral, etc. los colgajos abdominales consiguen la simetría con aspecto de naturalidad y ptosis, a veces si no lo podemos hacer por las condiciones de la paciente, obesidad, tabaquismo, lipectomía abdominal previa etc. el colgajo del Gran Dorsal con o sin prótesis pasa a ser la 2ª opción con resultados también de calidad. Observamos que las reconstrucciones con material autógeno son cada vez más utilizadas y apreciadas por pacientes y cirujanos aumentando su utilización (7). La gran ventaja de las reconstrucciones protésicas, indicadas en casos de poco volumen y sin lesiones de

radioterapia, además de su sencillez técnica es la de no tener Z.D., pero sus resultados no tienen la misma naturalidad y sobre todo son inferiores en el surco submamario, con los inconvenientes a la larga de todas las prótesis.

Hay pacientes que también agradecen el efecto lipectomía de las técnicas abdominales, pero tampoco es el motor de la indicación (8).

En nuestra experiencia y con el avance en los conocimientos de la pared abdominal, vamos procurando disminuir el impacto del procedimiento que es el más utilizado, diferenciando los elementos estructurales y las zonas de debilidad anatómica del material transferible vascularizado no estructural, respetando como así está sucediendo en la evolución hacia el DIEP y el SIEA para conservar las estructuras músculo-aponeurótico-tendinosas disminuyendo el impacto sobre la competencia de la pared abdominal (9, 10).

En esto último hay series y autores que cosechando con material abdominal dependiente de perforantes de la arteria epigástrica inferior realizan reconstrucciones sin apenas morbilidad muscular como en la técnica DIEP conservando gran parte de la masa muscular del recto anterior (Webster, Sirpa, Asko Seljavaara, Blondeel) llegando incluso a diseños de colgajos que basándose en la vascularización de la arteria epigástrica inferior superficial obtienen el material rector respetando los elementos estructurales de la pared abdominal como si se tratara de una lipectomía, tal como lo describe Z.M. Arnez en la técnica como conocida como colgajo SIEA, respetándose el músculo e incluso los vasos epigástricos profundos, pero con el inconveniente técnico del pequeño calibre y la dificultad de la anastomosis de estos vasos (11).

Como vemos por todo lo dicho en la evolución de los diseños de los colgajos de material autógeno, se está evolucionando con la intención de disminuir la morbilidad de la zona abdominal para así evitar complicaciones.

También en los diseños de material autógeno obtenido de la región dorsal, para evitar la necesidad de una prótesis se está diseñando una ampliación de los paquetes grasos que rodean al músculo dorsal ancho con el fin de obtener más volumen y cantidad de material para la misma reconstrucción con similar secuela en la zona donante, lo que se conoce como ELD, o colgajo de dorsal ancho extendido o ampliado.

Conclusiones

- La reconstrucción mamaria continúa persiguiendo la simetría, lo que incluso supone en muchos casos la corrección de la mama contralateral.
- Un procedimiento simple para la cuantificación y mejor elección de la técnica de reconstrucción, consiste en la sencilla maniobra del traslado de la cicatriz de la mama amputada sobre la sana, para poder planificar el modelo de reconstrucción o colgajo a elegir en cada paciente, en base a sus características y circunstancias.
- Analizando morfológicamente la simetría podemos dividirla en los parámetros referentes al volumen, forma, reborde axilar, surco submamario y complejo areola-pepón, para su estudio.
- La reconstrucción mamaria con material abdominal está sufriendo una evolución

técnica con el fin de disminuir la morbilidad en la pared abdominal.

- En nuestra experiencia para la resolución de todos los casos de reconstrucción mamaria, no existe una única técnica ideal, se requieren varias técnicas y alternativas para adaptarlas a las condiciones de las pacientes, incluyendo su opinión tras una información detallada de las posibilidades técnicas.

Referencias bibliográficas

1. Evans Gregory RD, Kroll Stephen S. Choice of technique for reconstruction. Clin Plast Surg 1998; 25: 311-315.
2. Schiavon M, Fraccalanza E, Azzena B, Cagnoni G, Gaffuri P, Mazzoleni F. Comparison of different techniques in personalized post-mastectomy breast reconstruction. Eur J Plast Surg 1994; 17: 302-306.
3. Blondeel PN. One hundred free DIEP flap breast reconstructions: a personal experience. Br J Plast Surg 1999; 52: 104-111.

4. Scheffan M, Dinner M. 1079 pedicled TRAM flaps- a retrospective analysis 1981-1991. Eur J Plast Surg 1994; 17: 221-227.
5. Gandolfo Enrique A. Breast reconstruction with a lower abdominal myocutaneous flap. Br J Plast Surg 1982; 25: 452-457.
6. Mc Craw J, Papp C, Edwards A, et al the autogenous latissimus breast reconstruction. Clin Plast Surg 1994; 21: 279-288.
7. Kroll Stephen S. Why autologous tissue? Clin Plast Surg 1998; 25: 135-143.
8. Arnez ZM, Smith RW, Eder E, Solinc M, Kersnic M. Breast reconstruction by the free lower transverse rectus abdominis musculocutaneous flap. Br J Plast Surg 1988; 41: 500-505.
9. Blondeel PN, Vanderstraeten GG, Monstrey SJ, et al. The donor site morbidity of free DIEP flaps and free TRAM flaps for breast reconstruction. Br J Plast Surg 1997; 50: 322-330.
10. Arnez ZM, Valdatta L, Tyler MP, Planinsek F. Anatomy of the internal mammary veins and their use in free TRAM flap breast reconstruction. Br J Plast Surg 1995; 48: 540-545.
11. Arnez ZM, Khan U, Pogorelec D, Planinsek F. Breast reconstruction using the free superficial inferior epigastric artery (SIEA) flap. Br J Plast Surg 1999; 52: 276-279.

LA ACADEMIA DE CIENCIAS MEDICAS DE BILBAO

Lersundi, 9 - 5º
48009 -BILBAO
Teléfono 94-423 37 68
Fax 94-423 01 11

Horario:
mañana 11:00 - 13:30
tarde 17:00 - 20:00

LE OFRECE...

- Revista clínica trimestral «Gaceta Médica de Bilbao».
- Biblioteca con las últimas publicaciones.
- Hemeroteca con más de 100 revistas nacionales y extranjeras.
- Búsqueda bibliográfica mecanizada.
- Fotocopia instantánea de cualquier trabajo publicado en las revistas de nuestra hemeroteca.
- Sala de lectura.
- Servicio de préstamos de libros.
- Sesiones científicas de octubre a junio de cada año
- Conferencias a cargo de prestigiosos profesionales invitados.
- Proyecciones cinematográficas.
- Secciones de especialidades.
- Participación directa en las sesiones científicas.
- Participaciones en los certámenes de pintura, fotografía, cine etc.

A CAMBIO LE PIDE...

- Su colaboración y apoyo, si es socio.
- Su inscripción, si no lo es. (Boletín de inscripción en la última página)

Indicación de la Hormonoterapia en el Cáncer de Mama

Indication of Hormonotherapy in Breast Cancer

G. López-Vivanco, A. Viteri, M.T. Pérez, N. Fuente

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Cruces. Osakidetza / S.V.S. Barakaldo. Bizkaia.

Introducción

El crecimiento y la diferenciación celular de algunos órganos y tejidos están regulados por hormonas, lo que hace que tumores originados en estas localizaciones puedan ser sensibles a los tratamientos hormonales, consiguiéndose un freno o una reducción del crecimiento celular. La hormonoterapia, además de actuar interfiriendo la acción inductora del crecimiento tumoral al cambiar el microambiente celular, en algunos casos actúa modificando el nivel de factores de crecimiento autocrino como el factor de crecimiento transformante alfa, el factor de crecimiento insulínico-1 o el factor de crecimiento transformante beta, lo que proporciona otro efecto antitumoral añadido (1).

El tratamiento hormonal lo podemos dividir en tres grupos, según su acción biológica:

- 1.- Ablativo: supresión o disminución de los niveles hormonales mediante un abordaje quirúrgico, radioterápico o farmacológico.
- 2.- Aditivo: administración de fármacos con acción hormonal positiva.
- 3.- Competitivo: administración de fármacos que compiten por el receptor hormonal, produciendo una acción hormonal negativa.

Desde que en 1896, Beatson de forma empírica demostró que la castración quirúrgica de las mujeres premenopáusicas con cáncer de mama producía respuestas, hasta la actualidad, se ha profundizado en el conocimiento de la relación entre la situación hormonal y esta enfermedad, en su origen, evolución y tratamiento.

El tratamiento locorregional del cáncer de mama no evita la aparición de recurrencias, pese a la aparente afectación local o regional de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Estas recaídas se deben a

la presencia de una diseminación precoz e inadvertida, existente en el momento del diagnóstico, lo que hace que se considere al cáncer de mama como una enfermedad potencialmente sistémica. El tratamiento adyuvante sistémico tiene como finalidad reducir la tasa de recurrencias tras la terapia locorregional, mediante la eliminación de las micrometástasis y, en definitiva, mejorar la supervivencia. Los dos tipos de tratamiento sistémico adyuvante que han demostrado utilidad en el cáncer de mama son la quimioterapia y la hormonoterapia. Además de las pacientes con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, un porcentaje no despreciable de pacientes con cáncer de mama inicialmente localizado, presentará metástasis a lo largo de su evolución. En esta situación clínica la enfermedad es incurable con los tratamientos convencionales de hormonoterapia y quimioterapia a dosis estándar, por lo que la estrategia debe tener un objetivo paliativo con tratamientos que ofrezcan un buen índice terapéutico, es decir, alta tasa de respuestas con baja toxicidad. Es por esto por lo que el tratamiento hormonal tiene aquí un especial protagonismo.

Tratamiento Adyuvante

El tratamiento adyuvante del cáncer de mama ha sido objeto de diversas Conferencias de Consenso en las que se ha ido modificando a tenor del conocimiento generado en los diversos estudios clínicos realizados (2-6). En la última Conferencia Consenso celebrada en 1998 se establece que la indicación de tratamiento adyuvante debe ofertarse cuando la probabilidad de recidiva es superior al 10% a los 10 años (6). El factor más importante que predice el riesgo de recidiva y muerte es la afectación ganglionar y el número de ganglios afectados. Sin embargo, no es esta la única situación clínica en la que está justificado el tratamiento adyuvante, como puede comprobarse en las tablas 4 y 5 del capítulo dedicado al Tratamiento con Quimioterapia

de este número, que hacen referencia a la última Conferencia Consenso (7).

La expresión de receptores hormonales en el tejido tumoral, en al menos el 10% de las células, es el factor de más peso en la predicción de la eficacia al tratamiento endocrinológico, que en el caso del tratamiento adyuvante al no haber enfermedad constatable se valorará como intervalo libre de enfermedad y supervivencia. Sin embargo, la amplificación y la sobreexpresión del oncogen HER2 puede implicar resistencia al tratamiento hormonal a pesar de la existencia de receptores hormonales positivos (8).

De los tratamientos adyuvantes hormonales, el Tamoxifeno es el más ampliamente estudiado y utilizado en la práctica clínica. La castración o ablación ovárica, menos utilizado, ha demostrado también su efectividad como tratamiento adyuvante.

• *Tamoxifeno*: Es un fármaco que se absorbe por vía oral, se metaboliza en el hígado y se excreta por la bilis. Su vida media es de 7 días, alcanzándose los niveles plasmáticos adecuados en 1-3 meses (1,9). Además de los efectos citotático y citocida, tiene una acción de agonista estrogénico parcial, lo que le proporciona efectos beneficiosos como el aumento de la densidad ósea y la disminución del LDL-colesterol, y perjudiciales como la proliferación endometrial (1). La dosis utilizada en el cáncer de mama es de 20 mg/día. Los efectos tóxicos más reseñables son amenorrea, sofocos, náuseas, cefalea y sangrado vaginal.

El tratamiento adyuvante con Tamoxifeno durante 5 años proporciona una reducción del riesgo de recaída del 47% y del riesgo de muerte por la enfermedad del 26% (10). Actualmente hay estudios activos para dilucidar si los tratamientos más prolongados aportan beneficios respecto al estándar de 5 años (11,12). Además de este beneficio en intervalo libre de enfermedad y supervivencia, merece la pena reseñar la reducción en un 47% del riesgo de segundo tumor primario de mama. Aspecto este, sumamente importante si consideramos que las mujeres que mayor riesgo de cáncer de mama soportan, son

Correspondencia:
Guillermo López-Vivanco
Servicio de Oncología Médica
Hospital de Cruces
Pz Cruces s/n
48903 Barakaldo. Bizkaia
Tel: 94 600 6333
Fax: 94 600 6399
Correo electrónico: glvivanco@hcruc.osakidetza.net

aquellas que han tenido esta enfermedad (1,10).

- **Castración:** Consiste en la supresión de la función estrogénica de los ovarios. Puede ser quirúrgica, radioterápica o farmacológica en función de la técnica empleada para su realización. Esta supresión de los niveles de estrógenos en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama y receptores hormonales positivos supone la retirada de un factor importante del crecimiento tumoral.

El tratamiento adyuvante mediante Castración proporciona una reducción del riesgo de recaída del 6% y del riesgo de muerte por la enfermedad del 6,3% en mujeres menores de 50 años. Esto representa que con este tratamiento evitamos una recurrencia y una muerte por cada 17 pacientes tratadas (13). En un principio se pensó que la menopausia ocasionada produciría efectos secundarios como el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y osteoporosis. Sin embargo, el seguimiento de más de 15 años a pacientes sometidas a este tratamiento ha demostrado que no existe una mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular. Por otro lado, hoy en día disponemos de fármacos eficaces en la prevención de la osteoporosis, como los suplementos de calcio y los bifosfonatos (14).

Tratamiento de la Enfermedad Metastásica

El tratamiento hormonal es el de primera elección cuando existen criterios de dependencia hormonal, que predicen sensibilidad a la hormonoterapia, como son los receptores hormonales positivos, respuesta al tratamiento hormonal previo, largo intervalo libre de enfermedad, afectación ósea o/y de tejidos blandos, enfermedad asintomática o poco sintomática, ausencia de amenaza vital o edad avanzada (1,15,16).

Cuando el estado de los receptores hormonales es desconocido, la probabilidad de respuesta objetiva es de 25-35%, variando las respuestas al 50-75% cuando éstos son positivos y al 10% cuando son negativos (15-17). La segunda línea de hormonoterapia, cuando la primera ha sido eficaz, proporciona un porcentaje de respuestas del 10-20% y de estabilizaciones del 15-30%. Además, las respuestas subjetivas pueden superar a las objetivas en un 20-30%, en general. Por lo tanto, algunas pacientes se benefician de varias líneas sucesivas de tratamiento hormonal con ostensible mejoría de sus síntomas y escasos efectos tóxicos durante años, que mencionaremos a continuación.

Premenopáusicas:

Primera línea: Antiestrógenos o la Castración.

Segunda línea: Castración o Antiestrógenos.

Tercera línea: Progestágenos o Inhibidores de la aromatasas.

Cuarta línea: Andrógenos.

Postmenopáusicas:

Primera línea: Antiestrógenos

Segunda línea: Inhibidores de la aromatasas.

Tercera línea: Progestágenos.

Cuarta línea: Andrógenos o Estrógenos.

• Antiestrógenos

También llamados recientemente Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrógenos (SERM), los antiestrógenos actúan fundamentalmente mediante el bloqueo competitivo del receptor estrogénico celular, lo que provoca la inhibición de los genes que codifican la síntesis de proteínas implicadas en la proliferación tumoral. El antiestrógeno más utilizado y estudiado es el tamoxifeno, cuyo uso fue aprobado en 1977, habiendo irrumpido en los últimos años otros antiestrógenos de segunda generación como el toremifeno, droloxifeno, raloxifeno, idoxifeno y faslodex.

– Tamoxifeno: Es el fármaco más utilizado y mejor conocido. Además de los efectos secundarios ya mencionados anteriormente, en las pacientes con afectación ósea, puede producir un cuadro en llamada o flare con exacerbación del dolor óseo e hipercalcemia, lo cual no significa progresión de la enfermedad. La suspensión del tratamiento con tamoxifeno después de un periodo largo de administración, en ocasiones se traduce en una respuesta antitumoral debida al cese de la privación estrogénica, constituyendo esta maniobra una línea de tratamiento más (1,15,16).

– Toremifeno, Droloxifeno, Raloxifeno, Idoxifeno y Faslodex: Los cuatro primeros pertenecen al grupo de no esteroideos, mientras que el Faslodex es un antagonista puro con estructura esteroidea y sin resistencia cruzada con el Tamoxifeno. Tienen menor o carecen de actividad de agonista parcial (1). De ellos el más estudiado es el Toremifeno que ha mostrado la misma eficacia que el Tamoxifeno con menos toxicidad (18).

• Castración

A la ooforectomía quirúrgica, introducida hace ya más de un siglo, se añadió en 1922 la ablación ovárica mediante irradiación. Posteriormente, se utilizaron otras medidas ablativas quirúrgicas, como la hipofisectomía y la adrenalectomía, que proporcionaban 32% y 36% de respuestas

respectivamente, pero que han sido abandonadas dada su morbilidad y sustituidas por tratamientos farmacológicos equivalentes (1,15,16).

La ooforectomía sigue vigente en algunos centros, con menos morbilidad gracias al desarrollo de las técnicas quirúrgicas laparoscópicas y con un 35% de respuestas. Sin embargo, su eficacia es similar a la del tamoxifeno y además, se puede conseguir una castración farmacológica con los análogos de la LHRH con la misma tasa de respuestas, pero 2-3 meses más tardías (19).

– Análogos de la LHRH: En condiciones normales el hipotálamo mantiene una secreción en pulsos de LHRH que actúa sobre la hipófisis activando la secreción de FSH y LH. La administración de altas dosis de los agonistas de la LHRH produce una elevación inicial de estas hormonas hipofisarias con un descenso posterior. Consiguientemente, en las mujeres premenopáusicas, se produce una disminución de la prolactina, de los estrógenos y de la progesterona.

Se dispone de tres agonistas: la goserelina, la buserelina y el leuprolide, en forma de preparados depot. La administración es subcutánea o intramuscular única mensual. Existe una preparación trimestral de goserelina y una presentación de buserelina para inhalación nasal. Entre los efectos tóxicos cabe destacar amenorrea, sofocos y erupción en el punto de inyección (1,19).

• Inhibidores de la Aromatasas

Una fuente de estrógenos no gonadal procede de la conversión de los andrógenos mediante el sistema enzimático de la aromatasas. Existe una producción de androstenediona por la glándula suprarrenal que se transformará en estrona y posterior en estradiol por la aromatización periférica, acción esta que se incrementa tras la menopausia. Esto ocurre en tejidos como la grasa, el músculo, el hígado y tejido mamario normal y tumoral (1).

Existen dos grupos de agentes que bloquean el sistema enzimático de la aromatasas. Los inhibidores tipo I o esteroideos, como el formestano y el exemestano, que actuando como sustratos se unen irreversiblemente al enzima. Los inhibidores tipo II o no esteroideos, como la aminoglutetimida, el fadrozol, el letrozol, el vorozol y el anastrozol, que actúan en la cadena respiratoria celular mediante la unión competitiva al citocromo P-450. Tanto unos como otros producen una disminución de la síntesis de estrógenos (20,21).

– Aminoglutetimida: Fue el primero en utilizarse. Su acción produce un bloqueo de la síntesis de esteroides adrenales. Esto provocaría una insuficiencia suprarrenal que debe ser prevenida mediante la administración simultánea de corticoides.

Inicialmente se utilizaron dosis altas (1000 mg./día) pero luego se comprobó que dosis más bajas (250-500 mg./día) producían las mismas respuestas con menor toxicidad. La aminoglutetimida tiene una tasa de respuestas del 25%, pero ha caído en desuso por la aparición de otros inhibidores con menor toxicidad. Los efectos tóxicos más frecuentes son letargia, rash cutáneo, hipotensión y ataxia.

– Formestano: Se emplea a dosis de 250 mg. IM cada 14 días. Tiene una tasa de respuestas del 26%. El efecto tóxico más frecuente es la reacción local en la zona de administración.

– Otros inhibidores: Existe una amplia oferta de estos agentes, de administración oral con menos efectos tóxicos y eficacia similar, que están siendo valorados en ensayos clínicos, en un intento de búsqueda del tratamiento óptimo.

• Progestágenos

Son agentes esteroideos sintéticos relacionados estructuralmente con la progesterona. Su mecanismo de acción no está esclarecido, habiéndose establecido tres posibles vías de actuación: efecto citotóxico directo, inhibición de la LHRH y reducción de los receptores hormonales(1).

Disponemos de dos progestágenos, el acetato de medroxiprogesterona y el acetato de megestrol.

– Acetato de medroxiprogesterona: Debido a su no óptima biodisponibilidad por vía oral, se comienza el tratamiento con dosis de 1000 mg/día oral o IM durante un mes para luego continuar con dosis de 500 mg/día oral. Dosis más altas no se asocian a mayor efectividad pero sí a más toxicidad. La tasa de respuestas es del 30%. Los efectos secundarios consisten en temblor, HTA, descompensación diabética, ganancia ponderal, retención hídrica e hipertrichosis (1).

– Acetato de megestrol: Tiene menos efectos secundarios que el acetato de medroxiprogesterona por lo que su utilización es mayor. La dosis habitual es de 160 mg/día por vía oral. La tasa de respuestas es del 25%. Presenta efectos tóxicos como sofocos, aumento de apetito, ganancia de peso, sangrado vaginal, retención de líquidos y náuseas (1,21).

• Andrógenos

Los andrógenos a altas dosis actúan mediante la inhibición del receptor estrogénico, de la liberación de LHRH y de la producción de estrógenos, mientras que a dosis inferiores estimulan la proliferación tumoral. Su utilización ha descendido ya que no aportan ventajas sobre otros tratamientos y sí más efectos secundarios, fundamentalmente la virilización, pasando su uso a una cuarta línea de tratamiento (22).

• Estrógenos

El más utilizado es el dietilestilbestrol a dosis de 1-5 mg/día por vía oral. Además de la acción hormonal tiene un efecto citotóxico directo. Debido a la toxicidad que producen han sido desplazados por otros agentes en el tratamiento del cáncer de mama. Entre sus efectos tóxicos cabe destacar coronariopatía, HTA, insuficiencia cardiaca, enfermedad tromboembólica, ACV, sangrado vaginal y pigmentación areolar.

Conclusión

El tratamiento hormonal en el cáncer de mama, tanto adyuvante, cuando no hay evidencia de enfermedad tumoral, como terapéutico, cuando hay enfermedad tumoral presente, es eficaz, fácilmente administrable, de moderado coste y con baja toxicidad. En general, las respuestas obtenidas son de mayor duración que las de la quimioterapia, lo que probablemente se debe a dos comportamientos tumorales diferenciados, tanto en la historia natural como en la sensibilidad al tratamiento.

Aspectos como la asociación de diversos tratamientos hormonales, la asociación con quimioterapia y la asociación con el trastuzumab, anticuerpo monoclonal frente al oncogén HER-2, aportarán en el futuro nuevos esquemas terapéuticos de mayor rentabilidad. Otro aspecto importante a dilucidar, es el papel que la amplificación y sobreexpresión del oncogén HER-2 podría jugar en la resistencia del cáncer de mama al tratamiento con quimioterapia y con hormonoterapia.

Por último, merece la pena mencionar desde un aspecto preventivo, que la administración hormonal con SERM puede en el futuro disminuir la incidencia de esta localización tumoral, la de mayor incidencia en la mujer.

Referencias bibliográficas

1. Goldhirsch A, Gelber RD. Endocrine therapies of breast cancer. *Semin Oncol* 1996;4:494-505
2. Consensus Conference. Adjuvant chemotherapy for breast cancer. *JAMA* 1985;254:3461-3
3. NHI Consensus Conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 1991;265:391-5
4. Glick JH. Meeting Highlights: Adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1479-85
5. Glick JH, Gelber RD, Goldhirsch A, Senn HJ. Adjuvant therapy of primary breast cancer: 4th International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. St. Gallen Switzerland. *Ann Oncol* 1992;3:801-7
6. Goldhirsch A, Wood WC, Senn H-J, Glick JH, Gelber RD. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1441-5

7. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn H-J. Meeting Highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1601-8
8. Elleedge RM, Green S, Ciocca RD, Pugh R, Allred DC, Clark GM, et al. HER-2 expression and response to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Clin Cancer Res* 1998;4:7-12
9. Poon DH, ChuiYC, McCague R, Linning PE, Feng R, Rowlands MG, Jarman M. Analysis of phase I and phase II metabolites of tamoxifen in breast cancer patients. *Drug Metab Dispos* 1993;21:1119-24
10. Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-67
11. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88
12. Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:855-61
13. Early Breast cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996;348:1189-96
14. Filippini P, Cristallini S, Rizzello E, Policani G, Fedeli L, Gregorio F, et al. Cyclical intravenous clodronate in postmenopausal osteoporosis: results of a long-term clinical trial. *Bone* 1996;18:179-84
15. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339:974-84
16. Kimmick G, Muss HB. Current status of endocrine therapy for metastatic breast cancer. *Oncology* 1995;9:877-90
17. Stuart NS, Warwick J, Blackledge GR, Spooner D, Keen C, Taylor AR, et al. A randomized phase III cross-over study of tamoxifen versus megestrol acetate in advanced and recurrent breast cancer. *Eur J Cancer* 1996;32:1888-92
18. Hayes DF, Van Zyl JA, Hacking A, Goelhal L, Bezwoda WR, Mailliard JA, et al. Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2556-66
19. Crump M, Sawka CA, DeBoer G, Buchanan RB, Ingle JN, Forbes J, et al. An individual patient-based meta-analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997;44:201-10
20. Buzdar AU, Plourde PV, Hortobagyi GN. Aromatase inhibitors in metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23:28-32
21. Buzdar AU, Smith R, Vogal C, Bonomi P, Keller AM, Favis G, et al. Fadrozole HCL (CGS-16949 A) versus megestrol acetate in postmenopausal patients with metastatic breast carcinoma: results of two randomized double blind controlled multi-institutional trials. *Cancer* 1996;77:2503-13
22. Schifeling DJ, Jackson DV, Zekan PJ, Muss HB. Fluoxymestrona as third line endocrine therapy for advanced breast cancer: a phase II trial of the Piedmont Oncology Association. *Am J Clin Oncol* 1992;15:233-5

VALOR DE LA PARATIROIDECTOMÍA EN LA CALCIFILAXIA

The role of surgery in calciphylaxis

A. Landaluze, V. Portugal, B. Estraviz,
A. Basáñez, S. Sarabia

*Servicio de Cirugía General.
Hospital de Galdakao. Bizkaia.*

Sr director:

La calcifilaxia o síndrome de la gangrena urémica es una complicación poco frecuente que se da en los pacientes afectos de insuficiencia renal crónica (IRC) e hiperparatiroidismo, bien secundario (HP 2º) o terciario (HP 3º) (1).

Desde el punto de vista clínico la calcifilaxia se caracteriza por la existencia de lesiones cutáneas muy dolorosas a nivel de la piel de cara y extremidades, que, en su curso natural, suelen evolucionar hacia la necrosis y finalmente gangrena tisular (2).

El análisis anatomopatológico de dichas lesiones demuestra la existencia en las arteriolas del tejido subcutáneo, de calcificaciones de la media, hiperplasia de la íntima y trombosis de la luz (3). Estos hallazgos, junto con la evidencia radiológica de calcificaciones vasculares en las zonas afectadas apoyan el diagnóstico de calcifilaxia (2,3).

Su tratamiento es actualmente objeto de controversia, fiel reflejo de la ausencia de una hipótesis patogénica uniformemente aceptada.

Presentamos el caso de una mujer de 66 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, cardiopatía hipertensiva, arritmia cardíaca por fibrilación auricular paroxística, insuficiencia venosa periférica y síndrome anti-fosfolípido.

Caso clínico

La paciente había estado 2 años en hemodiálisis por IRC secundaria a nefroangioesclerosis. Posteriormente fue sometida a trasplante renal, que inicialmente presentó rechazo agudo y tras altas dosis de corticoides, ha presentado un buen funcionamiento durante los 3 años siguientes.

En el momento de su ingreso la paciente presentaba un HP 3º junto a ulceraciones dolorosas en extremidades inferiores y una lesión necrótica en cuarto dedo de mano derecha (Foto 1). La biopsia de las mismas fue compatible con calcifilaxia. En el estudio analítico destacaban: urea 66 mg/dl (v.r.: 10-50), creatinina 1.43 mg/dl (v.r.: 0.6-1.3), calcio plasmático 9.47 mg/dl (v.r.: 8.1-10.4), fósforo plasmático 3.2 mg/dl (v.r.: 2.7-4.5) y PTHi 312 pg/ml (v.r.: 10-65). Se instauró tratamiento médico con hierro oral, heparina de bajo peso molecular, administración de opiáceos a través de catéter epidural para el dolor asociado a las úlceras. Se propuso tratamiento quirúrgico. Se realizó paratiroidectomía subtotal. El postoperatorio inmediato transcurrió sin problemas. Las úlceras cicatrizaron completamente desapareciendo los síntomas.

Comentario

La calcifilaxia es una enfermedad que se presenta en pacientes con IRC asociada a HP2º ó HP3º que a menudo conduce a la muerte por sepsis, probablemente secundaria a la sobrein-

fección de las lesiones cutáneas y paso de estos gérmenes al torrente sanguíneo (4). Su patogenia no es bien conocida aún, habiendo sido implicados factores como el aumento de calcio, fosfato y PTH, aunque ninguno de ellos ha sido identificado individualmente como responsable del cuadro (5). Otros factores como los traumatismos locales, la toma de corticoides y determinados anticoagulantes (warfarina) están en discusión.

La clínica se caracteriza por lesiones violáceas, moteadas y dolorosas que suelen progresar a úlceras y necrosis. Las lesiones suelen aparecer más frecuentemente en las extremidades inferiores aunque no es infrecuente que aparezcan en extremidades superiores y tronco (3).

Desde el punto de vista terapéutico, se han realizado numerosos ensayos clínicos dirigidos a frenar la agresiva evolución de la calcifilaxia. Así, se han utilizado quelantes del fósforo, curas locales de las lesiones mediante desbridamiento quirúrgico, antibiocioterapia, hierro oral, anticoagulantes, inicialmente tipo warfarina y posteriormente, debido a su posible relación con una peor evolución de la gangrena urémica, anticoagulantes de bajo peso molecular e intensos programas de diálisis (bien hemodiálisis o bien diálisis peritoneal) con resultados poco alentadores (3,6). Otras medidas han sido utilizadas de manera coadyuvante, como la colocación de catéter epidural para tratar el intenso dolor asociado a estas lesiones o la utilización de la cámara hiperbárica con la intención de enriquecer la concentración de oxígeno tisular y retrasar la evolución de la gangrena (7). Ante el fracaso de estas medidas farmacológicas se plantea la necesidad de buscar un tratamiento que, al menos, evite la progresión de la enfermedad. Respondiendo a esta demanda han surgido grupos que propugnan la paratiroidectomía como medio para frenar la hipercalcemia e hiperfosfatemia que no responde a tratamiento médico (7,8,9,10).

Cuando se detectan unos niveles progresivamente elevados de PTH, un aumento de los productos calcio-fósforo o un curso agresivo de la enfermedad, es el momento adecuado para plantear la paratiroidectomía. Diversos estudios avalan estas indicaciones correlacionándose con una mejor respuesta clínica (1,2,7,11,12,13).

En lo referente a la técnica quirúrgica, algunos autores proponen la paratiroidectomía total, mientras que otros proponen la paratiroidectomía subtotal. Aunque no hay estudios suficientes que permitan avalar una u otra técnica, desde nuestro punto de vista la paratiroidectomía subtotal consigue un resultado similar con una menor morbi-mortalidad.

En el caso aquí presentado por nuestro grupo, se planteó el tratamiento quirúrgico cuando fracasó el tratamiento médico. La intervención qui-

rúrgica se asoció a nula morbilidad postoperatoria y rápida incorporación a su tratamiento basal. La mejoría clínica fue muy buena y se logró la cicatrización completa de las úlceras junto a desaparición del dolor. Ante esta buena respuesta, quizás debiéramos plantearnos ante la calcifilaxia una indicación quirúrgica más precoz para alcanzar una buena respuesta terapéutica. Si a esto añadimos la mínima morbi-mortalidad asociada a la paratiroidectomía subtotal realizada por manos expertas; podríamos encontrarlos con una medida terapéutica capaz de modificar la hasta ahora agresiva evolución de la gangrena urémica.

A modo de resumen podemos concluir que la calcifilaxia con curso rápidamente progresivo o con ausencia de respuesta al tratamiento médico es indicación de tratamiento quirúrgico. Si valoramos la relación riesgo/beneficio, la paratiroidectomía subtotal debería ser la técnica de elección dado que paratiroidectomía parece atenuar e incluso en algunos casos frenar la progresión de la enfermedad. Sin embargo, son precisas investigaciones futuras para evaluar resultados a más largo plazo e intentar aclarar las bases patogénicas de este síndrome.

Referencias bibliográficas

1. Edwards R.B; Jaffe W.; Arrowsmith J.; Henderson H.P. Calciphylaxis: a rare limb and life threatment cause of ischaemic skin necrosis and ulceration. *Br J Plast Surg* 2000, 53: 253-255.
2. Hafner J., Kensch G.; Wahl C.; Burg G. Calciphylaxis: a síndrome of skin necrosis and acral gangrene in chronic renal failure. *Vasa* 1998, 27: 137-143.
3. Schwarz G.; Laukhuf F.; Bittinger F.; Knop J.; Saloga J. Calciphylaxis: Ischemic tissue necrosis in chronic renal failure. Case report and review of the literature. *Hautarzt* 2000, 51: 36-40.
4. Goldsmith D.J.A. Diabetes, tissue infarction and calciphylaxis. *Exc Med* 1997, 103: 171.
5. Pintero A.; Rodriguez J.M.; Lopez R.; Parrilla P. Isquemia distal de miembros superiores en paciente con insuficiencia renal. *Rev Clin Esp* 1998, 198: 85-86.
6. Pam D.; Hsu K.; Roy S.C. Ecchymoses and eschars at sites of injection. *The Lancet* 1997, 349: 1364.
7. Deam S.M.; Werman H. Calciphylaxis: a favorable outcome with hiperbaric oxygen. *Vasc Med* 1998, 3: 115-120.
8. Kriskovich M.D.; Holman J.M.; Haller J.R. Calciphylaxis: is there a role for parathyroidectomy?. *Laryngoscope* 2000, 110: 603-607.
9. Janningan D.T.; Hirsch D.J.; Klassen G.A.; Macdonald A.S. Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin ("calciphylaxis") in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000, 35: 588-597.
10. Kent R.B.3rd.; Lyerly R.T. Sistemic calciphylaxis. *Sout Med J* 1994 87: 278-281.
11. Green J.A.; Green C.R.; Minott S.D. Calciphylaxis treated with neurolytic lumbar sympathetic block: case report and review of the literature. *Reg Anaesth Pain Med* 2000, 25: 310-312.
12. Hiss U.; Tronnier M.; Rob P.M.; Gutsche H.U.; Wolf H.H. Calciphylaxis of the skin as a sequela of terminal kidney failure. Report and discussion of 3 cases. *Hautarzt* 1999, 50: 350-354
13. Worth R.L. Calciphylaxis: pathogenesis and therapy. *J Cutan Med Surg* 1998, 2: 245-248.



Foto 1: Lesión necrótica en cuarto dedo de mano derecha en paciente con calcifilaxia.

Correspondencia:
Aitor Landaluze
Calle Areta número 31 2º A
01400 Areta-Llodio
ALAVA

GACETA MEDICA DE BILBAO

VOLUMEN 96-1999

INDICE DE SECCIONES

EDITORIALES

El sida en la Comunidad Autónoma Vasca: en el inicio del control de la epidemia

J. Muñoz, P. Martínez
1

Cesárea y transmisión vertical de la infección por el VIH

J.M. Santamaría
31

Hiperhomocisteinemia moderada. Un más que probable factor de riesgo cardiovascular

F. Blanco
61

Salud laboral en el marco sanitario

J.C. Fernández
93

ORIGINALES

Características demográficas y forma de presentación clínica del sida en Euskadi (1984-1995)

J. Muñoz, P. Martínez, L. Cubas, J.M. Santamaría, Z. Zubero, R. Teira, J. Baraia-Etxaburu, D. Zulaica, F. Miguel
4

Trauma cardíaco penetrante. Estudio de 35 pacientes

L. Landell, R. Villamil, R. Lucas, C. del Risco, E. Licea
33

Estudio prospectivo de bacteriemia en un servicio de medicina interna

E. Lizarralde, A. Gutiérrez, P. Martínez, Z. Zubero, R. Teira, R. Cisterna, J.M. Santamaría, F. Miguel
35

Efectos del sulfuro de carbono sobre la neuromodulación encefalínérgica troncoencefálica de la rata

T. Barrallo, R. Serrano, J.L. Maza, G. Saracíbar, A. Gutiérrez, L. Hermosilla, E. Echevarría
63

Interrupciones voluntarias del embarazo en la comunidad autonómica del País Vasco

B. Sastre, M.H. Esparza, M.I. Izarzugaza, N. Rodríguez-Sierra
96

Organización estructural de la arteria epigástrica inferior humana

A. Cisneros, J. Whyte, M.D. Alconchel, A. Torres, R. Sarrat-Torres, R. Sarrat
100

ARTICULO ESPECIAL

Trabajo y salud

G. Barrallo
54

REVISIONES

Actitud básica ante una cefalea

J. Pascual
12

Síndrome de Sjögren, virus de la hepatitis C y crioglobulinemia

J. Font, M. Ramos-Casals, M. García-Carrasco
40

Hemocromatosis: genética y diagnóstico. Actualización

C. Moreno, E. Ortiz de Zárate, N. García
45

Punción percutánea de lesiones mamarias no palpables

J.A. López
67

Profilaxis antibiótica en urología

V. Crespo, K. Aguirrebengoa, J. Padilla, E. Bereciartúa, C. Pertusa, M. Montejo
72

Densidad mineral ósea y ejercicio

M. Escalante, R. Franco, A. Crespo, R. Hernández, J. Goiria, V. Bustamante
104

La borreliosis de Lyme: una perspectiva actual

J.C. García-Moncó
108

NOTAS CLINICAS

Plasmocitoma solitario y síndrome medular

E. Vázquez, I. Cuenca de Yarto
15

Dengue importado. A propósito de un caso

E. Lizarralde, Z. Zubero, J. Muñoz, M. Latorre, J.M. Santamaría
51

Colgajos de avance de pedículo subcutáneo para defectos faciales

F. Fernández M. Legorburu, N. Madariaga
78

Distintas alternativas en la reconstrucción de muñones de amputación de extremidades

I. Ferreiro, N. Madariaga, F.J. Gabilondo
81

Aspergilosis pulmonar invasiva

A. Abad, C. Escalada, A. Burzaco, R. Franco, P. Martínez, F. Miguel de la Villa
85

Tratamiento del cáncer de labio en estado avanzado

C. Jul, C. Valdés, J.M. Terrones
113

Tratamiento de las secuelas de noma.

Colaboración del servicio de cirugía plástica con "Tierra de Hombres" (ONG)

F.J. Gabilondo, C. Iglesias, A. Prieta, J.C. Rumbero, M.^a T. Hermana
116

ACTUALIZACION TERAPEUTICA

Tratamiento de la hepatitis crónica C.

A quién tratar y cómo hacerlo

J.M. Sánchez
18

HISTORIA DE LA MEDICINA

700 años de la medicina en Bilbao. III. La Medicina del Bilbao Medieval

A. Villanueva
23

700 años de medicina en Bilbao. IV. Los médicos de Vizcaya entre 1757 y 1810

A. Villanueva
88

700 años de medicina en Bilbao. V. Los cirujanos románticistas de Vizcaya del siglo XVIII

A. Villanueva
119

CARTAS AL DIRECTOR

Artritis séptica esternoclavicular en un paciente sin factores de riesgo

A. Gutiérrez, M.L. García, J.M. Gorordo, Y. Casado
30

Infarto pulmonar abscesificado, drenaje percutáneo y varicela

J.M. Merino, B. Urteaga, J.M. Basurto
60

Tuberculosis vertebral en un varón joven

I. Aretxabala, B. Álvaro, J.L. Alonso, J. Alegre
92

GACETA MEDICA DE BILBAO

VOLUMEN 97-2000

INDICE DE SECCIONES

EDITORIALES

105 años de vida y la Academia continúa rejuveneciéndose

A. García-Alfageme
1

Gratitud y responsabilidad

J. Ocharan-Corcuera
2

La comunicación médica interprofesional ante el reto tecnológico digital

D. Solano
3

Editorial. Introducción. Cáncer de mama

J. Losada
33

Cáncer de mama. 2ª parte

J. Ocharan
65

Clonación terapéutica y células madre

L.M. Gonzalo
95

ORIGINALES

Supervivencia de los pacientes con SIDA en el País Vasco antes de la terapia combinada

J. Muñoz, P. Martínez, L. Cubas, J.M. Santamaría, E. Lamíquiz, R. Teira, Z. Zubero, J. Baraia-Etxaburu, F. Miguel
5

Evolución de los pacientes sometidos a colapsoterapia por tuberculosis pulmonar

K. Abu-Shams, J. Ardanaz, M. Murie, A. Sebastián, G. Tiberio, A. Arteché
11

La cirugía de la bifurcación carotídea en la isquemia caerebral de origen extracraneal: 10 años de experiencia

L. Estallo, A. Barba, L. Rodríguez, S. Gimena, A. García-Alfageme
17

ARTICULOS ESPECIALES

Evolución del cáncer de mama a través de la historia

S. Ruiz de Aguirre, A. Villanueva-Edo
35

Aspectos epidemiológicos del cáncer de mama en la Comunidad Autónoma del País Vasco

M.J. Izarzugaza, C. Audicana, H. Esparza, J. Natividad
37

Genética y consejo genético en el cáncer de mama

M.A. López
41

Papel del patólogo en el manejo del cáncer de mama

J.M. Rivera
45

Programa de detección precoz del cáncer de mama en la C.A.P.V.

G. Sarriugarte
67

Diagnóstico por la imagen de las enfermedades de la mama

P. Utrilla
70

Cirugía del cáncer de mama

J. Losada, J.F. Fernández, J.M. Iturriaga, R. Pinedo, F. Múgica, E. Alvarez
73

Cáncer de mama. Tratamiento Radioterápico

F. Casquero, B. Ruiz, P. Bilbao
79

Papel de la Medicina Nuclear en el cáncer de mama

I. Tobalina, J. Genollá, G. Ríos, V. Llorens, J.C. Fombellida
97

Tomografía por emisión de positrones (PET) en el manejo del paciente con cáncer de mama

A. Cabrera
102

Indicaciones de quimioterapia en cáncer de mama

J. Ferreiro, R. Fernández, I. Rubio, G. Abón
105

Reconstrucción mamaria, análisis morfológico de la simetría

F.J. Gabilondo, N. Madariaga, I. Ferreiro, C. Iglesias
115

Indicación de la Hormonoterapia en el Cáncer de Mama

G. López, A. Viteri, M.T. Pérez, N. Fuente
119

REVISIONES

Consentimiento informado: concepto, requisitos, excepciones, evolución y modificaciones asistenciales que conlleva

D. Solano
23

Tabaquismo: aspectos epidemiológicos

J.M. García San Cornelio
83

Tratamiento psicofarmacológico de la dependencia nicotínica

J.M. García San Cornelio, J. Fernández, E. San Cristobal de Lorenzo
86

NOTA CLINICA

La rehabilitación vestibular como tratamiento del vértigo. A propósito de un caso

V. Piñeiro, I. Riaño
57

¿CUAL ES SU DIAGNOSTICO?

Opacificación basal derecha

J.M. Merino, B. Urtiaga, J.M. Basurko
27

CARTAS AL DIRECTOR

Valor de la Paratiroidectomía en la calcifilaxia

A. Landaluze, V. Portugal, B. Estraviz, A. Basáñez, S. Sarabia
122

CRITICA DE LIBROS

Siete siglos de Medicina en Bilbao

J. Losada
29

Evaluación Crítica: Principios y práctica

J. Ocharan
31

Combinaciones terapéuticas en hipertensión arterial

J. Ocharan
63

La Diálisis Peritoneal

J. Ocharan
93

Gaceta Médica de Bilbao.

Normas para la presentación de trabajos

1. ASPECTOS GENERALES

1.1.—Gaceta Médica de Bilbao considerará para su publicación aquellos trabajos relacionados directamente con la Medicina y Cirugía en sus diferentes manifestaciones clínicas.

1.2.—No se aceptarán trabajos publicados anteriormente o presentados al mismo tiempo en otra revista. Todos los originales aceptados quedan como propiedad permanente de Gaceta Médica de Bilbao y no podrán ser reproducidos total o parcialmente sin permiso de esta Revista.

2. ORIGINALES

2.1.—Aspectos generales

La revista consta fundamentalmente de las siguientes secciones:

- 1) Originales
- 2) Notas clínicas
- 3) Cartas al Director

La revista incluye otras secciones como Editoriales, Revisiones, ¿Cuál es su diagnóstico?, Actualizaciones terapéuticas. Estos trabajos son escritos por el Comité de Redacción o por encargo a un cierto autor. Los autores que espontáneamente deseen colaborar en alguna de estas Secciones deben consultarlo previamente.

Los manuscritos deben presentarse mecanografiados a doble espacio, en papel blanco de tamaño folio o DIN A4, siendo papel de buena calidad y escrito por una sola cara, con un máximo de 30 líneas de 70 pulsaciones por línea.

Todas las hojas irán numeradas correlativamente en el ángulo superior derecho.

2.2.—Ordenación del material

Según sus características los trabajos seguirán el siguiente esquema:

- 1) Originales; introducción, material y métodos, resultados, discusión, agradecimientos y bibliografía.
- 2) Notas clínicas; introducción, observación clínica, discusión y bibliografía.
- 3) Cartas al Director; no precisan una división tan neta como en los anteriores apartados.

Como orientación general para cada una de ellas, el Comité de Redacción aconseja:

- a) Originales: 12 folios y un máximo de 12 ilustraciones o tablas.
- b) Notas clínicas: 6 folios y un máximo de 4 ilustraciones o tablas.
- c) Cartas al Director: 3 folios y un máximo de 2 ilustraciones o tablas.
- d) Revisiones: 12 folios y un máximo de 6 ilustraciones o tablas. En el caso de los trabajos originales y las notas clínicas, se deben incluir los siguientes componentes dispuestos según el orden que se indica: a) primera página; b) resumen en castellano de extensión aproximada de 150 palabras y palabras clave; c) resumen en inglés y palabras clave; d) texto ordenado según el tipo de trabajo; e) agradecimientos; f) bibliografía. Cada uno de estos apartados debe iniciarse en hoja nueva sin perderse el orden correlativo de numeración de los mismos en su conjunto. En todos los casos y en la primera página del trabajo se indicarán los siguientes datos y en este orden: título en castellano y en inglés, apellidos de los autores e inicial del nombre, nombre y dirección del centro donde se ha realizado. Si se desea se puede hacer mención de los cargos de los autores mediante la correspondiente llamada a pie de página. El resumen debe ser de una extensión aproximada de 150 palabras e incluirá:

- a) el propósito del estudio.
 - b) los procedimientos utilizados y los hallazgos principales.
 - c) las conclusiones más relevantes poniendo énfasis en lo que de nuevo o relevante aporta al mismo. Debe permitir comprender la esencia de los propósitos, resultados y conclusiones del trabajo sin necesidad de leerlo en su totalidad y no incluirá material o datos no contenidos en el mismo. Las palabras clave son de 3 a 10 palabras o frases cortas. siempre que sea posible deben utilizarse términos empleados en el Index medicus (Medical Subject Headings). Las palabras clave se situarán después del resumen.
- 2.3.—Estructuras de los trabajos
- Los trabajos originales se estructuran en los siguientes apartados:
- a) INTRODUCCION. Constituye la explicación necesaria para comprender el texto que sigue a continuación, debe ser lo más breve posible, no es una revisión del tema ni una discusión adelantada.
 - b) MATERIAL Y METODOS. Deben indicarse en este apartado el centro donde se ha realizado el experimento o investigación, el tiempo que ha durado, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utiliza-

das, proporcionando los detalles suficientes para que una experiencia determinada pueda repetirse sobre la base de esta información. Deben referenciarse los métodos estadísticos utilizados. conviene indicar, cuando se trate de experimentos realizados en humanos, que los procedimientos seguidos estaban autorizados por el Comité de Ensayos Clínicos e Investigación de la Institución correspondiente o la normativa ética observada. Los fármacos y productos utilizados deben citarse con nombres genéricos, vía de administración y duración de la misma. No deben utilizarse nombres de pacientes ni iniciales ni números de historia que puedan permitir la identificación de las personas. Se recomienda realizar un esfuerzo en el intento de referenciar el tipo de búsqueda y selección bibliográfica seguido para justificar la bibliografía aportada.

c) RESULTADOS. Relatan, sin interpretar, las observaciones efectuadas y deben presentarse en una secuencia lógica con el apoyo de tablas y figuras. Deben evitarse repeticiones innecesarias de los resultados en el texto que ya figuren en las tablas y limitarse a resaltar los datos más relevantes.

d) DISCUSION. Debe focalizarse en los aspectos más importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan del mismo, no extendiéndose en conceptos o hipótesis que no son objeto del propio estudio realizado. Es el apartado en que los autores ofrecen sus opiniones sobre el estudio realizado en base a:

—comentario del significado y aplicación práctica de los resultados.

—valoración de la posible inconsistencia de la metodología y razones por las que pueden ser válidos los resultados.

—la relación con publicaciones similares y comparación entre áreas de acuerdo y desacuerdo, evitando una innecesaria repetición de datos ya aportados en los resultados.

—las indicaciones y directrices para ulteriores investigaciones.

e) AGRADECIMIENTOS. Cuando se considere necesario se citará a las personas, centro o entidades que hayan colaborado o apoyado la realización del trabajo. Los autores son responsables de la obtención del permiso necesario de las personas o entidades citadas, dado que los lectores pueden inferir que estas respaldan los datos y conclusiones del trabajo.

3. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Las referencias bibliográficas se presentarán en hojas aparte, con numeración correlativa por orden de citación en el texto. En el texto del manuscrito constará siempre la cita en números arábigos situados entre paréntesis. Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con la List of Journals Indexed del Index Medicus (publicadas en cada número de enero). No se emplearán frases imprecisas como citas ni "observaciones no publicadas", "comunicación personal" o similares, aunque pueden citarse en el texto (entre paréntesis). Las citas deberán comprobarse sobre los artículos originales y se ordenarán según los "Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas biomédicas" (1).

Entre las citas más habituales:

A) REVISTAS

1. Artículo habitual de revista. Citar todos los autores si son seis o menos, si son siete o más, citar los seis primeros y añadir et al. Jacobs NF, Kraus SJ. Gonococcal and nongonococcal urethritis in men: clinical and laboratory differentiation. *Ann Intern Med* 1975; 82: 7-121.
2. Trabajo publicado por una corporación. Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. *Neurology* 1991; 41: 778-85.
3. Autor desconocido (anónimo). Epidemiology for primary health care. *Int J Epidemiol* 1976; 5: 224-5.
4. Suplemento de un volumen. Carpenter YA. Indications for nutritional support. *Gut* 1986; 27 Suppl 1: 14-7.
5. Artículo aceptado pendiente de ser publicado. Ponder BAJ. Molecular genetics of cancer. *Br Med J*. En prensa.

B) LIBROS Y OTRAS MONOGRAFIAS

1. Autor(es) personal(es): Eissen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5.ª ed. Nueva York: Harper & Row, 1974: 406.
2. Editor(es), recopilador(es) como autor(es): Dausset J, Colombani J, editores. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973: 12-8.

3. Capítulo de un libro:

Johnson WG. Genetic principles. En: Gomez MR, editor. Neurocutaneous diseases: a practical approach. Boston: Butterworths, 1987: 1-8.

4. Actas de conferencias:

Vivian VL, editor. Child abuse and neglect: a medical community response. Proceedings of the First AMA National Conference on Child Abuse and Neglect; 1984 Mar 30-31; Chicago. Chicago: American Medical Association, 1985.

C) PUBLICACIONES DE OTRO TIPO

1. Artículo de un periódico:

Rensberger B, Specter B. CFCs may be destroyed by natural process. *The Washington Post* 1989 Ag 7; Secc A: 2 (col. 5).

4. MATERIAL ICONOGRAFICO

—Tablas

Mecanografiar cada tabla en hojas individuales a doble espacio. Numerar las tablas consecutivamente, en números arábigos, según el orden de mención en el texto. Situar el texto explicativo de la tabla a pie de página y no en la cabecera. Explicar en las notas al pie todas las abreviaturas y siglas utilizadas. Debe procurarse que sean claras y que contengan el mínimo de datos imprescindibles para su comprensión. Comprobar que las tablas se citan en el texto. Para emplear datos de otra fuente, se debe obtener el permiso y mencionarlo en el agradecimiento.

—Figuras

Numerarlas de manera correlativa y conjunta como figuras. Las fotografías sólo se aceptarán en blanco y negro, en papel satinado y preferentemente en tamaño 9x12 centímetros. Para la publicación de fotografías en color consultar con la secretaría de la Academia de Ciencias Médicas. El límite para el número de las mismas se ha especificado al exponer las características de cada Sección de la Revista. Debe buscarse un máximo de contraste para lograr una buena reproducción. Al dorso de cada fotografía se anotará en una etiqueta adhesiva o suavemente con lápiz el número de la figura, apellido del autor y título abreviado del trabajo. No se aceptarán xerocopias, diapositivas ni negativos de radiografías.

Los gráficos deben ser de excelente calidad, ya que en caso contrario no serán admitidos. El límite de número ha sido también especificado anteriormente.

Tanto gráficos como fotografías se remitirán en sobre aparte, acompañados de una hoja, en los que se incluirán los pie de cada gráfico o fotografía, identificándolos convenientemente mediante el número de figura correspondiente a cada una de ellas.

5. ENVIO DEL MANUSCRITO

Enviar por correo el original y dos copias (salvo de fotografías) en un sobre de papel grueso junto a una carta dirigida al Redactor Jefe de la Gaceta Médica de Bilbao. Academia de Ciencias Médicas. c/ Lersundi, 9 - 48009 Bilbao. Se agradecería asimismo el envío del artículo en soporte informático, bien en formato PC o MAC, asimismo indicando el programa con el cual está hecho y versión del programa.

El Comité de Redacción acusará recibo de los trabajos enviados a la Revista e informará a los autores acerca de la aceptación de los originales o de las modificaciones que juzgue necesario que deban introducirse para poder ser publicados.

Todos los artículos originales, así como los solicitados por encargo serán revisados anónimamente por el Comité de Redacción y/o por autores expertos designados por éste. En base a esta revisión el Comité de Redacción se reserva el derecho de rechazar aquellos originales que no juzgue apropiados, así como proponer modificaciones de los mismos cuando lo juzgue necesario. En caso de aceptación el autor firmante en primer lugar recibirá una prueba impresa del artículo para su corrección, que deberá devolver, una vez revisada, al Redactor Jefe en el periodo de siete días.

Una vez publicado el artículo se enviará al autor firmante en primer lugar 10 separatas del mismo libres de todo gasto. Para recibir un número superior se requiere un acuerdo previo con el Jefe de Redacción.

(1) Para una mayor información el Comité de Redacción aconseja consultar los: "Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas biomédicas" *Med Clin (Bar)* 1997; 109: 756-763.

INDICE DE ANUNCIANTES

Academia de Ciencias Médicas	Academia de Ciencias Médicas	28
Astra-Ilesa	Pulmicort-Terbasmin	20-21
BBK	Ahorro-inversión a su medida	2
Ferrer Internacional	Adofen	Contraportada
Laboratorios Robert - Grupo Ferrer	Vaslip 0,2	3.ª Cubierta
Osakidetza	Urgencias sanitarias de Bizkaia	2.ª Cubierta

.....

Boletín de inscripción ACADEMIA CIENCIAS MEDICAS DE BILBAO

Nombre y apellidos

Dirección nº piso puerta teléfono

Población Código postal Provincia

Abonaré la cuota anual de 6.000 pesetas por:

Banco

Caja de Ahorros

Sucursal nº (4 dígitos)

Cuenta corriente o de ahorro nº (10 dígitos)

* Rellene este boletín, recórtelo por la línea de puntos y envíelo a Academia Ciencias Médicas de Bilbao, Lersundi, 9, 5º - 48009 BILBAO. Teléfono 94-423 37 68. Fax 94-423 01 11