

TEMA G-16: PATOLOGÍA MALIGNA DE LA MAMA (II).

VÍAS DE PROPAGACIÓN:

Como en otras localizaciones, tres son las formas:

POR CONTINUIDAD:

A través de canaliculos o tejidos de vecindad el tumor crece invadiendo estructuras adyacentes, pudiendo alcanzar por un lado el complejo areola-pezón y la piel, que puede llegar a ulcerarse ampliamente (cáncer "*en coraza*"), y por otro la fascia y músculos pectorales e incluso costillas y musculatura intercostal.

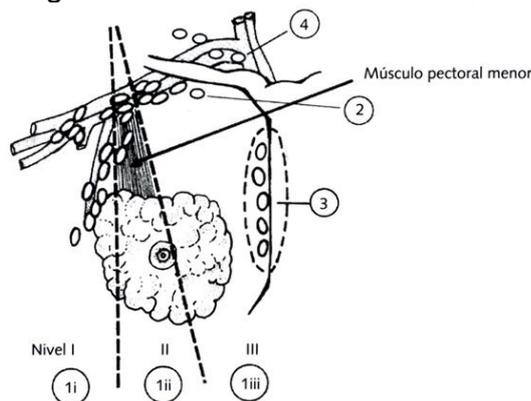
VÍA LINFÁTICA:

La colonización linfática se produce por embolización de los vasos linfáticos de la mama, aunque la presencia de émbolos en ellos no implica obligatoriamente la metastatización ganglionar. Sucesivos embolismos desde el ganglio afectado producen la colonización de otros grupos ganglionares.

Dos son las vías principales afectadas según la localización del tumor:

a) La cadena axilar homolateral es la primera vía afectada, en mayor intensidad cuanto mayor sea el tamaño tumoral. La afectación se produce generalmente de forma secuencial, aunque pudiendo existir *by-pass* que salten algunas estaciones. Se inicia en el grupo central de la axila, el más frecuentemente afecto, y de allí se extiende por los grupos subescapular, de la mamaria externa, interpectoral (ganglios de Rotter) y a lo largo de la vena axilar. En una última estación alcanzan los grupos subclavio y supraclavicular.

b) La cadena mamaria interna, retroesternal, se afecta alrededor del 25% de los casos, fundamentalmente en los tumores de los cuadrantes internos. Es la vía menos accesible quirúrgicamente.



- c) Rara afectación se produce en casos muy evolucionados en:
- * Ganglios axilares contralaterales (6%).
 - * Ganglios inguinales.

VÍA HEMÁTICA:

Bien por invasión directa de los vasos mamarios o a través de la desembocadura venosa de los linfáticos afectos. Así, por embolización en las venas, las células tumorales son transportadas a otros órganos donde se fijan y desarrollan metástasis a distancia.

La frecuencia relativa de afectación orgánica por esta vía será:

- * Pulmones: Pueden ser nodulares o linfangíticas.
- * Esqueleto: Por invasión directa de las costillas, desde las metástasis pulmonares o por el sistema venoso vertebral. Pueden ser intratrabeculares, osteolíticas, osteoblásticas o mixtas. El orden de frecuencia de afectación es: Raquis, pelvis, caja torácica, cráneo, miembro inferior y miembro superior.
- * Hígado.
- * Pleura: Se inicia en su red linfática superficial, luego de la pleura visceral y posteriormente del espacio entre las hojas pleurales. Tras las tres anteriores son las más importantes, que en todos los casos hay que perseguir.
- * Menos frecuentes: Suprarrenales; piel (como nódulos rojo-violáceos paracitriciales mal definidos, o más alejados, sobre todo en cuero cabelludo); cerebro (generalmente múltiples); peritoneo; ovarios; riñones; páncreas; bazo; tiroides; corazón; pericardio; digestivas (esófago, estómago, intestino delgado, colon y recto); oculares; mama contralateral (1 y 6.5% de casos son secundarios o metastáticos).

DIAGNÓSTICO:

CLÍNICA:

Anamnesis:

- a) Principalmente por la aparición de un bulto o dureza en su mama. Como por lo demás es asintomático, suelen atrasar su consulta, por término medio alrededor de 6 meses a un año. En cualquier caso, salvo pacientes muy abandonadas, rara vez se trata de tumoraciones de más de 5 cm.
- b) Patología a nivel de pezón: Secreción, eczema o retracción.
- c) Alteraciones cutáneas: Nódulos, ulceraciones, edema o "piel de naranja", retracciones.
- d) Excepcionalmente el síntoma que hace acudir a la paciente es el dolor.
- e) En casos de larga evolución pueden manifestar síntomas de metástasis a distancia.

Inspección y palpación: Sistemáticas, nos permitirán encontrar los signos clínicos de sospecha de malignidad. La **exploración física** por el especialista permite palpar un 70% de los cánceres de mama, pero sólo un 60% de los comprendidos entre 0.6 y 1 cm. Por otra parte la palpación es capaz de detectar entre 5-16% de cánceres con mamografía negativa.

No es pues un método de diagnóstico precoz, pero permite orientar y complementar otros procedimientos.

MÉTODOS EXPLORATORIOS:

Métodos instrumentales: Incluye este apartado el diagnóstico basado en la imagen (ver tema 13):

1) **Ecografía:** Sus inconvenientes (requiere un "área problema" limitada para el estudio; mala definición en mamas adiposas; lesiones pequeñas < 5 mm) y/o profundas; no evaluación del patrón cálcico), la convierten un excelente auxiliar de la clínica y mamografía, pero no es un método ideal para el *screening*.

2) **Mamografía:** Es el método ideal de *screening* de grandes poblaciones (detecta los tumores pequeños y profundos, no palpables y las pequeñas neoplasias retroareolares, con pezón normal; valora el patrón cálcico; valora la multicentricidad y posible bilateralidad).

Sus falsos negativos: 10-15%: Aumentan en pacientes de <30 años con mamas densas y se reducen en mujeres de más de 40 años. También pueden condicionar problemas diagnósticos tumores situados muy profundos y desplazados hacia axila.

3) **TAC, RNM y PET:** Se reservan para circunstancias especiales (ver tema 13)

Pero evidentemente la combinación de estos métodos nos permite una mayor fidelidad diagnóstica. Así, los falsos negativos se van reduciendo a medida que se amplían las exploraciones.

Laboratorio:

1) **Datos analíticos de interés:**

+ El R, F y VSG: Tienen escaso valor diagnóstico, excepto para la valoración del estado general de la paciente. En casos extensos puede existir aumento de la VSG y plaquetas como síndrome paraneoplásico.

+ La química hemática igualmente sirve para la valoración del estado general de la paciente, pero también:

-Ca, P, fosfatasa alcalina e hidroxiprolina en sangre y los dos primeros en orina, están aumentados en casos de metástasis óseas.

-GOT y GPT pueden indicar afectación hepática, pero sobre todo fosfatasa alcalina, γ -glutamiltanspeptidasa y 5-nucleotidasa son más indicativas de metástasis a dicho nivel.

2) **Marcadores tumorales:** Su determinación tiene gran importancia no sólo en el diagnóstico, sino además en la valoración de extensión, recidivas, efectividad de la terapéutica empleada y el pronóstico. Destacan, entre otros de menor interés:

+CEA: Positivo en 20-30% de los casos de enfermedad local, 10-20% de las formas "in situ" y 40% de enfermedad diseminada.

+CA 15.3: Es el más utilizado, pues su sensibilidad se sitúa por encima del 90% y su especificidad por encima del 60%.

+CA 549: De características semejantes al anterior, algo inferior en cuanto a sensibilidad y especificidad. Por ello se duda si compensa el esfuerzo de determinarlos combinados.

Diagnóstico citológico / histológico: Son los métodos que van a permitirnos el diagnóstico de certeza:

1) La **citología por PAAF** tiene un valor diagnóstico alto cuanto mayor sea la edad de la paciente.

2) La **citología de las telorreas** posee entre un 12-35% de falsos negativos y un 3-4% de falsos positivos, por lo que la positiva siempre requiere biopsia y la negativa no excluye la malignidad.

3) La **punción-biopsia (PAB)**: Con una sensibilidad del 67-95%, una tasa de un 10-30% de falsos negativos (casi todos por punciones en topografías inadecuadas) y sin falsos positivos. Permite la determinación de factores locales pronósticos en el tejido obtenido.

4) La **biopsia quirúrgica** (incisional o excisional), carecen de falsos positivos y serán definitivas, permitiendo además la determinación de los marcadores locales pronósticos en el tejido tumoral.

Especial interés en este campo tienen las biopsias de las lesiones clínicamente ocultas, que son las que nos interesará diagnosticar en el marco del diagnóstico precoz. Para localizar una lesión no palpable, diagnosticada p.ej. con mamografía, podemos recurrir sobre todo a la *estereotaxia* y, localizada la lesión, marcarla con:

+Arpón ± colorante.

+Localización con radiofármacos:

-Roll (*radioguided occult lesion localisation*): Esta forma de detección permite exéresis con mayores porcentajes de bordes libres de afectación. Puede completarse con la inyección simultánea de un colorante.

-Snoll (*sentinel node and occult lesion localisation*): Combina al anterior la detección del ganglio centinela (GC), para lo que utiliza el macroagregado del ROLL, con un microagregado (nanocoloide) de mayor difusión, inyectado intra o perilesional, más subdérmico, para la localización de GC. Esto nos permitirá conocer el estado del GC en caso de positividad de la lesión oculta para planificar correctamente la intervención consecuyente con realizar.

PROFILAXIS Y DIAGNÓSTICO PRECOZ:

a) Prevención primaria: Se basa en evitar los factores de riesgo, no siempre posible:

-Alimentación pobre en grasas y ejercicio (atrasaría la menarquia).

-Ooforectomía profiláctica o mastectomía profiláctica en casos de marcada tendencia familiar.

-Vigilancia de los tratamientos hormonales.

-Evitación de irradiación innecesaria.

-Quimioprofilaxis: Para pacientes con riesgo individual o familiar, está en fase de estudio: Tratamientos con tamoxifeno o raloxifeno, así como con vitamina A y retinoides.

b) Diagnóstico precoz: Las posibilidades para el mismo son:

+Examen por personal médico o paramédico entrenado: Una revisión ginecológica es coja sin un adecuado reconocimiento mamario.

+Ecografía: Evita la radiación de la mamografía y tiene gran interés para pacientes jóvenes. Sus limitaciones son el tamaño tumoral y el patrón cálcico. Puede practicarse asociada a la palpación permitiendo la rápida diferenciación de lesiones sólidas y quísticas.

+**Mamografía:** Permite el diagnóstico de los tumores no palpables de menor tamaño. Pero en los estadios iniciales del cáncer de mama, en los que tendremos que hacer el diagnóstico precoz/temprano, son poco perceptibles las alteraciones mamográficas, teniendo especial importancia:

- Disociación clínico/radiológica.
- Asimetrías de densidad entre ambas mamas.
- Aparición de microcalcificaciones, sobre todo si:
 - Se agrupan en número >6-10.
 - Tamaño <5mm.
 - Formas vermiculares, angulada o quebrada.
 - Contorno finamente irregular.

Es el método más empleado en campañas de *screening*. La periodicidad del examen se discute entre 1 y 3 años, sin conclusiones definitivas.

c) Algoritmo diagnóstico:

- 1) **Mujer de <30 años:** Exploración clínica y ecográfica anual.
- 2) **Mujer de >30 años:** Primera mamografía. Repetir cada 5 años.
- 3) **Mujer de >40 años ó >30 años con historia familiar:** Controles mamográficos periódicos cada 2 años, independientemente del control clínico-ecográfico anual.

DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN: Una serie de pruebas complementarias se necesitarán tras el diagnóstico de cáncer de mama para descartar la presencia de metástasis (categoría M de la clasificación de la UICC):

Tipo de metástasis	Pruebas diagnósticas
PLEUROPULMONARES	1º) Radiografía simple de tórax (Eventual: Tomografía/TAC)
ÓSEAS	1º) Escintigrafía ósea 2º) Rastreo óseo radiológico: Diagnóstico de metástasis de >1 cm y con una alteración de la densidad radiológica >30%. 3º) PET 4º) Laboratorio: Ca, P, fosfatasas alcalinas.
HEPÁTICAS	1º) Ecografía (Eventual TAC). 2º) Gammagrafía hepática. 3º) Laboratorio: γ-GT, 5-NT, PA.
CEREBRALES	1º) TAC 2º) Ecografía/gammagrafía/arteriografía+e.e.g

ESTADILLAJE:

Desde el primer intento de estadillaje por la UICC en 1954, éste ha sufrido distintas variaciones y perfeccionamientos hasta llegar a la actual de 2002:

Se consideran para la clasificación actual:

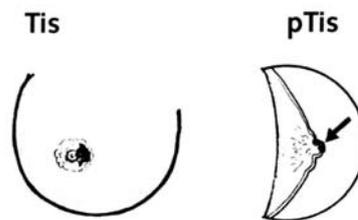
- Biopsia del ganglio centinela.
- Linfoescintigrafía.
- Inmunohistoquímica y estudios moleculares.

CONSIDERACIONES PREVIAS:

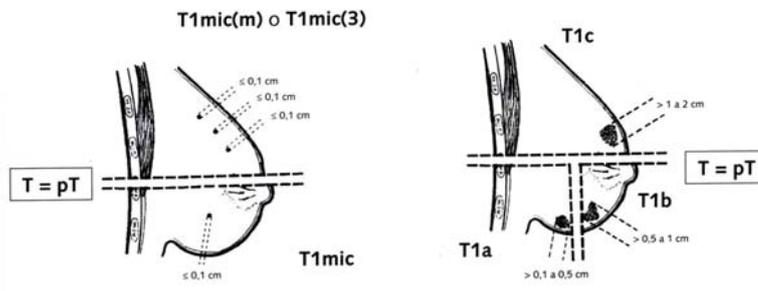
- Se requiere la confirmación histológica del tumor.
- En caso de tumores múltiples en la misma mama se usará para la clasificación el tumor con categoría T más alta.
- En caso de tumores simultáneos bilaterales, se clasificarán independientemente por separado.

Tamaño del tumor:

- . T0 no tumor primario encontrado
- . Tis in situ



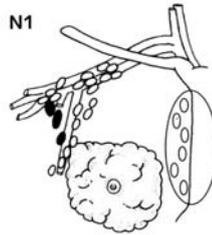
- . T1 ≤ 2 cm
 - . T1mic = 0.1 cm (microlesión), indicando entre paréntesis el número de focos.
 - . T1a > 0.1 a 0.5 cm
 - . T1b > 0.5 a 1 cm
 - . T1c > 1 a 2 cm



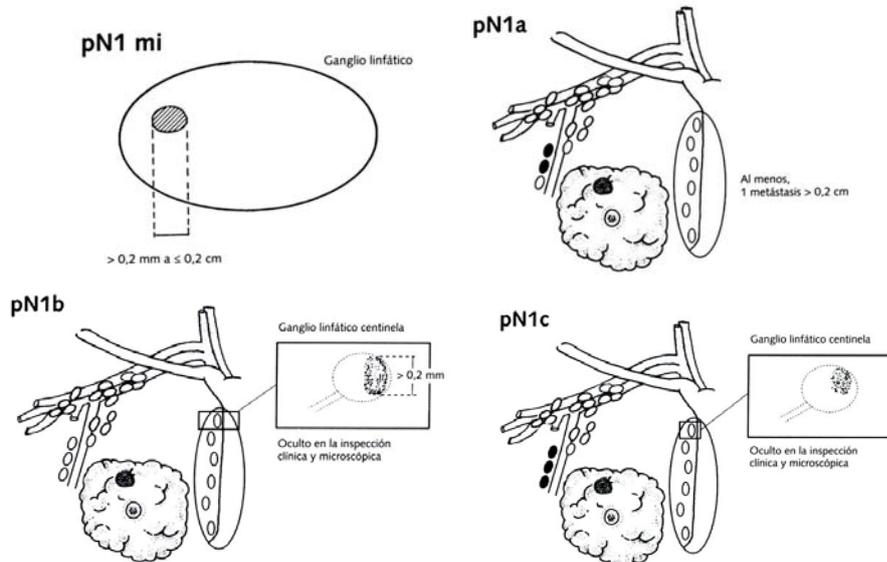
- . T2 > 2 a 5 cm
- . T3 > 5 cm
- . T4 < 5 cm
 - . T4a Afecta a pared torácica
 - . T4b Edema de piel/ulceración, nódulos cutáneos satélites.
 - . T4c Ambos T4a y T4b
 - . T4d Carcinoma inflamatorio.

Adenopatías:

- . N0 No adenopatías
- . N1 Axilares móviles. El cáncer se ha diseminado a 1 a 3 ganglios linfáticos axilares.

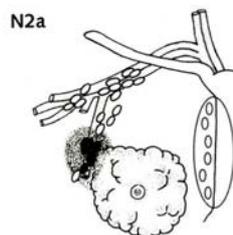


En la categoría pN cabe considerar la afectación ganglionar microscópica de la mamaria interna, clínicamente no aparente, pero detectada por la disección del ganglio centinela (pN1b y pN1c).

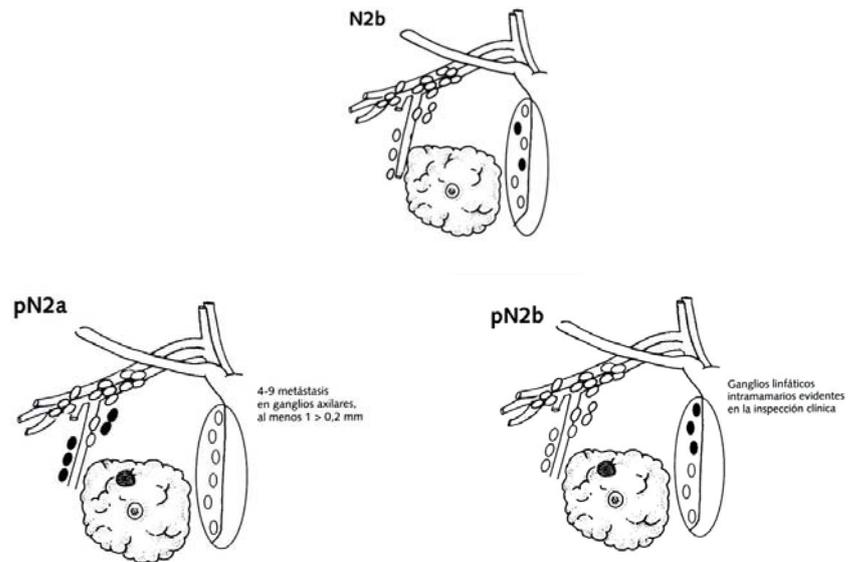


. N2: Axilares fijas. El cáncer se ha diseminado a 4 a 9 ganglios linfáticos axilares o a ganglios linfáticos mamaros internos sin afectar a los ganglios axilares.

. N2a: El cáncer se ha diseminado de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, existiendo al menos una infiltración de más de 2 milímetros.

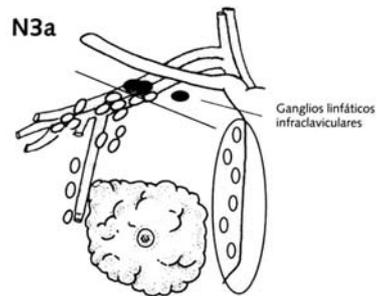


. N2b: El cáncer se ha diseminado sólo a los ganglios linfáticos mamaros internos.

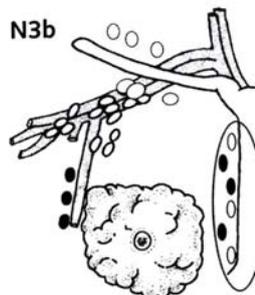


. N3: El cáncer se ha diseminado a 10 ó más ganglios linfáticos axilares o a ganglios infraclaviculares, supraclaviculares o a ganglios mamarios internos con afectación de ganglios axilares.

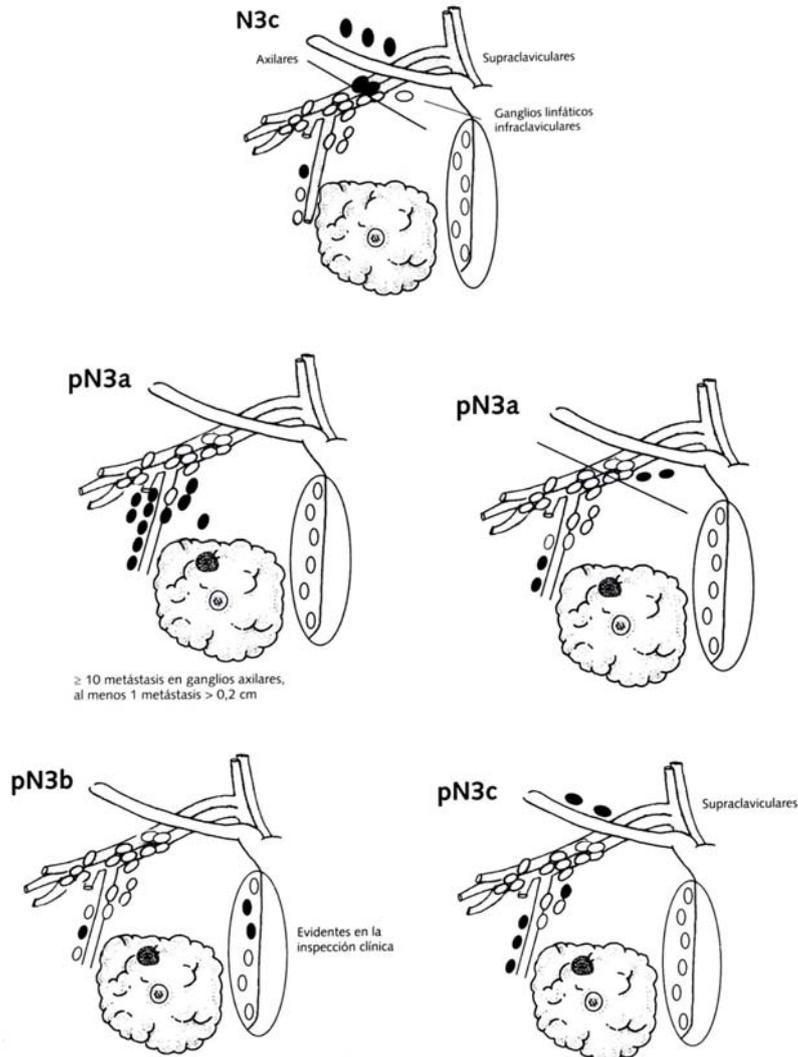
. N3a: El cáncer se ha diseminado a 10 ó más ganglios linfáticos axilares, o metástasis en ganglios infraclaviculares.



. N3b: El cáncer se ha diseminado a los ganglios mamarios internos y a los ganglios axilares.



. N3c: El cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos supraclaviculares.



Metástasis:

.Mx No se han realizado los estudios mínimos para determinar la existencia de metástasis.

.M0 No metástasis a distancia.

.M1 Presencia de metástasis a distancia, que debe ser especificada.

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR DEL CÁNCER DE MAMA:

INTRODUCCIÓN:

Desde que entendemos el cáncer de mama como una enfermedad generalizada desde su comienzo, debemos afrontar su tratamiento desde un punto de vista multidisciplinar, que incluye:

+Tratamientos locorregionales:

-Cirugía.

- Radioterapia.
- +Tratamientos generales:
 - Quimioterapia.
 - Hormonoterapia.
 - Tratamiento biológico/molecular.

Precisamente por los avances en biología molecular cada caso deber ser individualmente valorado y sometido a las pautas adecuadas según la situación de la paciente y las características del tumor. Por ello el completo diagnóstico y evaluación preterapéutica son la base para el éxito terapéutico. La coordinación terapéutica, que en tiempos pasados estuvo en manos del cirujano, sin duda hoy está centrada en el oncólogo, quien evalúa el caso y sus posibilidades terapéuticas en cada momento.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA:

Objetivos de la cirugía en el cáncer de mama:

Los fines de la cirugía en el cáncer de mama son:

- a) Control local de la enfermedad.
- b) Estadillaje de la enfermedad.
- c) Citorreducción.
- d) Conseguir unos resultados lo más aceptables posible desde el punto de vista de la estética, incluso la total reconstrucción.

Cirugía actual del cáncer de mama:

Durante mucho tiempo la cirugía fue la base terapéutica del cáncer de mama y la cirugía radical (inicialmente de Halsted y posteriormente modificada por Patey) la “regla de oro” en su tratamiento. Posteriormente, la comprobación de que el pronóstico de la enfermedad estaba más relacionado con su diseminación que con la enfermedad local, se proponen intervenciones cada vez más conservadoras, desde la cuadrantectomía propuesta por Veronesi a las extirpaciones actuales cada vez más restringidas.

Veamos pues las posibilidades quirúrgicas actuales:

A. Sobre la mama:

1.- Mastectomía radical modificada (Patey): La mastectomía radical modificada de Patey ha venido siendo considerada hasta hoy como el método quirúrgico central en el cáncer de mama, produciéndose las variaciones terapéuticas alrededor del mismo.

Consiste en la extirpación de la mama, la piel que recubre el tumor con un margen mínimo de 3 a 4 cm y la fascia pectoral superficial, preservando el músculo, y completándose con la linfadenectomía axilar. Salvo circunstancias excepcionales el complejo pezón-areola (afecto en aproximadamente el 33% de los casos) debe extirparse.

2.- Cirugía conservadora: Las bases para su empleo son:

-Los resultados del tratamiento están más en dependencia con la diseminación del tumor, que con el control locorregional del mismo.

-Los nuevos métodos diagnósticos detectan cada vez tumores de menores proporciones.

-Existe una demanda social de técnicas menos mutilantes y, además, la oferta de técnicas más conservadoras puede hacer más pronta la consulta al médico.

Entre las *indicaciones* consideramos los tumores primarios de menos de 2 cm (carcinomas pequeños), o mayores en mamas hipertróficas, no localizados muy cerca de la areola.

Cuadrantectomía + disección axilar (Veronesi): Extirpación del cuadrante mamario ocupado por el tumor y linfadenectomía axilar. Posteriormente requiere radioterapia de la mama restante.

Tumorectomía vs. segmentectomía: La tendencia actual dominante es a la exéresis de menor cantidad de tejido mamario, o sea, extirpación del tumor con un margen de tejido sano, cosa cada vez más perfeccionada asociando las técnicas de *roll*, así como la piel que lo recubre y, generalmente, la fascia superficial. La disección axilar, complementará la intervención en casos GC+.

Mastectomía simple (Amputación; mastectomía total): Se reserva solo para carcinomas in situ extensos (alternativa a la mastectomía subcutánea) o paliativa en casos de:

- Diseminación de la enfermedad.
- Pacientes ancianas.
- Pacientes de riesgo anestésico-quirúrgico.

3.- Cirugía más radical: Cada vez más en desuso:

Mastectomía radical clásica (Halsted): La gran contribución de William Stewart Halsted al tratamiento del cáncer de mama en 1.894 fue esta intervención, hasta el extremo que no logrose mejorar ya la supervivencia por este tipo de cáncer hasta la introducción de la quimioterapia.

Se diferencia de la técnica modificada de Patey en la mayor extirpación de piel y la inclusión de los músculos pectorales mayor y menor.

Entre las indicaciones que aún pudiese conservar citaremos la afectación tumoral del pectoral mayor o grandes tumores.

Prácticamente en desuso:

Mastectomía radical extensa (Urban): Incluye la excisión en bloque de los nódulos de la cadena mamaria interna. Sus *indicaciones* fundamentales son las pacientes con alto riesgo de afectación ganglionar de la mamaria interna, es decir, pacientes con lesiones mediales o centrales. En la actualidad esta cirugía ultraradical se ha abandonado frente a la irradiación de la mamaria interna tras la mastectomía radical clásica o modificada y los avances en quimioterapia.

Mastectomía suprarradical: Se trata de formas quirúrgicas abandonadas, puesto que representan grandes mutilaciones, sin evidencias reales de mejorías pronósticas:

a) *Operación de Dahl-Iversen*: A la mastectomía radical ampliada añaden la disección de los ganglios supraclaviculares de forma discontinua o en monobloque extirpando parte de la clavícula y primera y segunda costillas. Se ha vuelto a plantear en algunas escuelas ante la confirmación de la positividad de los ganglios supraclaviculares.

b) *Operación de Prudente*: En casos seleccionados procedía a la amputación interesápulo-torácica del brazo.

4.-Mastectomía subcutánea: Consiste en la extirpación del tejido mamario a nivel subcutáneo-adiposo muy en contacto con la envoltura conjuntiva que rodea dicho tejido glandular. Se realiza pues con el ánimo de preservar al máximo el contorno anatómico de la mama, sin extirpación del bolsillo cutáneo resultante, ni del complejo areola-pezones, y así lograr mediante la implantación ulterior de prótesis unos adecuados resultados estéticos. Pero ante los problemas técnicos de esta intervención, la discusión de sus *indicaciones* es mucho más enconada: La gran mayoría de los

autores la indican exclusivamente para las mamas con un estado patológico que las haga predisuestas a desarrollar un cáncer. Para los cánceres “in situ”, para cánceres sin tumor palpable en pacientes jóvenes, para tumores situados en cuadrantes externos, de < 2 cm, con apariencia clínica de benignidad, sin signos cutáneos de superficie, sin adenopatías axilares sospechosas y preferentemente fríos a la termografía, si bien en estos casos de carcinoma existente se prefiere la tumorectomía ampliada usando los radiomarcadores del *roll*.

B. Linfadenectomía axilar: La intervención local se debe completar, según los casos, con la linfadenectomía completa o selectiva de los ganglios axilares.

Linfadenectomía axilar. Sus objetivos van a ser:

-Clasificación diagnóstica/terapéutica del cáncer de mama (estadificación): La existencia y número de ganglios axilares afectos tiene un importante significado pronóstico.

-Indicación o no de tratamientos complementarios y su tipo.

-Aumento de la supervivencia (?).

Se puede realizar:

Vaciamiento axilar (linfadenectomía axilar clásica): Considera hoy aún por la mayoría como el “patrón oro”. El músculo pectoral menor debe ser dividido o extirpado para alcanzar todos los niveles (Berg) de la linfadenectomía axilar, si bien *Auchincloss* y *Madden* proponen su mera luxación:

Nivel 1: Entre pectoral menor y latissimus dorsi.

Nivel 2: Bajo el pectoral menor.

Nivel 3: Medial respecto al pectoral menor.

Según los nódulos axilares extirpados cabe distinguir tres procedimientos quirúrgicos:

-Revisión axilar (linfadenectomía axilar selectiva): Se extirpan los nódulos tras juzgarlos por su aspecto macroscópico.

-Dissección axilar (linfadenectomía axilar subradical): Limpieza sistemática de los ganglios del nivel 1.

-Limpieza axilar (linfadenectomía axilar radical): Limpieza de todo el tejido graso situado por debajo de la vena axilar, con los nódulos linfáticos al menos de los grupos 1 y 2, y, a ser posible, los apicales (grupo 3) tras extirpación, incisión o luxación del músculo pectoral menor. La dissección por encima del nivel de la vena axilar supraclavicular) no se recomienda, pues aumenta el peligro de linfedema y el pronóstico no se mejora.

Linfadenectomía axilar selectiva (Biopsia del ganglio centinela (GC)): De acuerdo con la hipótesis del GC, el flujo linfático eferente de los tumores malignos no se produce de forma errática sino siguiendo un patrón. Primero se dirige a un ganglio concreto (a veces a unos pocos, 1.5-3 como promedio), que se constituye en el GC y desde él pasaría a estaciones secundarias y terciarias. La biopsia de este GC sería suficiente en caso de negatividad para evitar el vaciamiento axilar completo y sus posibles complicaciones.

Las técnicas para su localización y exéresis se basan en la utilización de radioisótopos (“radiofármaco”: sulfuro coloidal o albúmina sérica marcados con Tc 99^m), tal como comentamos al hablar del *roll* y *snoll*. Cuando no se han realizado éstos, se administra el radionúclido para la detección del GC a nivel intratumoral, peritumoral, en la cavidad de la biopsia previa, o incluso subdérmico, intradérmico en el cuadrante anatómico de la lesión o periareolar. Localizado el GC, se marca su proyección sobre la piel (o se indica su localización, p.ej. en la mamaria interna) y vuelve a localizarse intraoperatoriamente con una sonda manual. Puede combinarse con la inyección de un colorante.

Resultados:

- Identificación del GC: Alrededor del 91% de los casos (68.7-98.7%).
- Falsos negativos: El porcentaje medio es de un 2% (0-16.7%). Son el gran inconveniente que se aduce a esta técnica, explicados en algunos casos por las llamadas "metástasis a saltos" (*skip metastases*) (1.6%).
- Es la mitad ó más de los casos GC+, éste es el único ganglio afecto.
- La inmunohistoquímica da una positividad en alrededor de un 10% de los casos GC-.

Indicaciones:

- Cáncer único, infiltrante, microinvasivo y T₁ (en algunos casos incluyen hasta tumores de <5 cm)
- CDIS (?)
- Lesiones subclínicas (tumorectomía primaria)

Contraindicaciones:

- T grandes: Por encima de 5 cm de tamaño tumoral la posibilidad de metástasis axilares es del 70-80%.
- Presencia de ganglios clínicamente sospechosos.
- Radio y/o quimioterapia previas.
- Tumores en cuadrantes internos.

Complicaciones de la cirugía:

1.- Lesión de estructuras nerviosas de la axila:

- Lesión del plexo braquial:* Es muy rara con una técnica adecuada.
- Lesión del nervio toraco-dorsal:* Inerva el latissimus dorsi. Su lesión es de mínima importancia, condicionando una discreta debilidad a la rotación interna y abducción del brazo.
- Lesión del nervio torácico largo o nervio de Bell:* Inerva el serrato anterior. Su lesión quirúrgica puede producir inestabilidad y prominencia de la escápula, así como dolor de hombro durante bastantes meses tras la intervención. Por todo ello debe procurarse preservarse.
- Lesión de los nervios toraco-anteros laterales y mediales:* Inervan la musculatura pectoral. Dado que la mastectomía radical modificada se basa en preservar la función del pectoral mayor, deben preservarse estos nervios con este fin.

2.- Lesión de estructuras vasculares de la axila:

- Lesión de la vena axilar:* Esta estructura, que debe ser "esqueletizada" en la disección axilar, debe preservarse de toda lesión. No obstante, si se produjera, debe controlarse la hemorragia y evitar el riesgo de embolia gaseosa, con clamps vasculares y suturarla con nylon cardiovascular muy fino. Si estuviera invadida por el tumor puede researse una porción y ligar los extremos, sin que por ello se vea incrementado el riesgo de desarrollar un linfedema.
- Lesión de la arteria axilar:* Por su localización es muy rara, dado que no está indicado en ningún caso la disección a su nivel. No obstante, si se diera, se suturará cuidadosamente.

- 3.- **Linfedema secundario del brazo:** Se da en el 50-70% de las pacientes intervenidas radicalmente, pero sólo en un 10% es verdaderamente grave e incapacitante.

Su *patogenia* radica en la ablación del sistema linfático a nivel axilar, pudiendo agravarse por algunas de las complicaciones antes vistas, por la progresión del tumor, procesos cicatriciales, irradiación, etc.

+Profilaxis: Movilización activa y precoz de brazo y hombro en toda la extensión de su arco de posibilidades. Evitar el exceso de insolación, inyecciones y extracciones de sangre, infecciones y otras injurias potenciales activas o pasivas sobre la extremidad. Cuidado e higiene adecuados de las uñas. En casos precoces masaje compresivo.

+Tratamiento: Expresión mecánica del fluido tisular (manual, mediante vendaje, mediante aparatos de compresión neumática intermitente); tónicos venosos e incluso heparina; si existiera componente de celulitis se añadirá la antibioterapia. En casos extremos, adecuadamente seleccionados y con grandes precauciones puede plantearse el tratamiento quirúrgico.

4.- **Crisis psicológica:** El diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama representan para la paciente una crisis situacional aguda, en que por saberse enferma de cáncer y por la idea de perder su mama con todas las connotaciones de feminidad, erotismo, etc. que acarrea, siente amenazadas su existencia física personal, su identidad social, su seguridad personal y sus posibilidades de satisfacciones básicas en la vida. El adecuado apoyo en la familia, el uso de prótesis y la posibilidad quirúrgica de reconstrucción de la mama, pueden ser tres pilares importantes para la rápida y adecuada superación de la crisis.

5.- **Otras:** Hemorragias, seromas; necrosis tisular; infección de la herida; neumotórax.

RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER DE MAMA:

1) Radioterapia postoperatoria:

a.- **Irradiación de la pared torácica:** Debe realizarse una irradiación desde la línea axilar posterior hasta alcanzar el campo paraesternal. Está indicada en casos de intervenciones de radicalidad reducida o dudosa.

b.- **Irradiación de la mama restante:** Está indicada en la cirugía radical conservadora (tumorectomía o cuadrantectomía con limpieza axilar) practicada en tumores pequeños.

c.- **Irradiación del área paraesternal:** Se irradia el área de los linfáticos paraesternales, uni o bilaterales, desde la clavícula al 5º EIC. Sólo está indicada en casos con evidencia de afectación de la cadena mamaria interna.

d.- **Irradiación de las áreas axilar y supraclavicular:** Está indicada, o al menos entra en discusión en casos de radicalidad quirúrgica limitada tanto en el tiempo de la mastectomía, como en el de la linfadenectomía. La radioterapia de la axila incrementa el riesgo de un edema tardío del brazo.

2) Radioterapia preoperatoria:

Hoy no se recomienda en casos típicamente operables. Cabe indicarla en casos de tumores inoperables, bien por su tamaño excesivo o por su falta de movilidad, pensando en alcanzar la operabilidad en un período de 6 meses.

El carcinoma inflamatorio también debe ser pretratado mediante radioterapia o citotóxicos antes de la intervención.

3) Radioterapia como tratamiento primario:

Hoy se considera muy raramente:

-Algunos irradian tumores primarios muy extensos (T₄) sin metástasis a distancia manifiestas.

-El carcinoma inflamatorio extenso es también una indicación a sopesar en el marco de la radioterapia primaria.

4) Curioterapia intraoperatoria: La colocación de implantes intraoperatorios intersticiales de agujas de radium, que aporten una dosis local en el lecho de una tumorectomía, o como mucho una segmentectomía, es una técnica que ha demostrado buenos resultados en el tratamiento de pequeños carcinomas localizados, con una cirugía mínimamente mutilante y unos excelentes resultados estéticos. No obstante requiere una adecuada experiencia del equipo quirúrgico, del equipo oncológico radiológico y un adecuado seguimiento.

Como **efectos secundarios** de la radioterapia cabe considerar:

-Sobre la mama:

Edema: 12% de casos: 6-17.7% según el nivel de linfadenectomía.

Induración: 9% de los casos.

Telangiectasias: 1.9% de los casos.

Alteraciones de la pigmentación: 1.5% de los casos.

Fibrosis severa: 10% de los casos, sobre todo si han requerido

“boost”.

Alteraciones de la sensibilidad: 1-2% de los casos.

-Linfedema del brazo: 2-10% según el nivel de linfadenectomía.

-Neumonitis < 5% de los casos.

-Efectos secundarios poco frecuentes (<1%):

Pericarditis.

Periartritis.

Necrosis de tejidos blandos.

Plexopatía braquial.

Desarrollo de sarcomas (linfosarcomas), en casos de linfedemas.

QUIMIOTERAPIA DEL CÁNCER DE MAMA:

Quimioterapia adyuvante:

Su meta es la de atacar la enfermedad generalizada, es decir, destruir las micrometástasis o metástasis ocultas, que serían las responsables de la recidiva o extensión de la enfermedad al cabo del tiempo. Con ello se pretende pues incrementar la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad.

Los primeros resultados positivos en el cáncer de mama fueron reportados en 1.975 por dos grupos de investigadores: El NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) con el empleo de la L-PAM, y por otro lado el grupo del *Istituto Nazionale Tumori* de Milán, empleando su ya clásico esquema de poliquimioterapia conocido como CMF oral.

El desarrollo de la misma ha demostrado los superiores efectos de la poli sobre la monoquimioterapia, y, la introducción de los antibióticos antraciclínicos, sobre todo la adriamicina, y recientemente los derivados del tejo (taxol, taxotere), han conducido a esquemas cada vez más complejos y efectivos.

* Selección de pacientes:

La quimioterapia adyuvante requiere para su realización:

a) Una cirugía radical previa y el estudio histopatológico de la pieza.

b) Evaluación exacta del riesgo individual de cada paciente, en función de los diferentes factores pronósticos (afectación ganglionar y marcadores biológicos): A mayor riesgo el grupo será subsidiario de quimioterapia más agresiva.

c) Quimioterapia adyuvante en casos pN₀ (40-45% diagnosticados clínicamente y 70% de los diagnosticados en programas de screening): Existe hoy la tendencia a aplicar este tipo de terapia con axila negativa, si el tumor presenta parámetros que hagan temer un alto riesgo de recaídas, como se comprobó globalmente en un 30% de los casos. Así cabe considerar: Receptores negativos, positividad del HER-2, otros marcadores biológicos de mal pronóstico.

Quimioterapia neoadyuvante: Es la que se utiliza como primera actitud terapéutica, con el fin de facilitar la aplicación posterior de otros tratamientos y mejorar los resultados.

Se suelen emplear los mismos esquemas de la quimioterapia adyuvante, aunque también otros, difiriendo la intervención tras 3 ó 4 ciclos si se observa remisión, para completar la quimioterapia postoperatoriamente. Si se produce la progresión tumoral durante la quimioterapia neoadyuvante, se interrumpe ésta y se practica la cirugía.

Con ello se trata de conseguir:

- Evaluar "in vivo" el efecto de los citotóxicos.
- Evitar el retraso de la quimioterapia, que favorecería las recurrencias, atacando desde un principio las posibles micrometástasis, que ya se darían tras 20 reduplicaciones del tumor (aprox. de 1 mm), según veíamos al hablar de su historia natural.
- Evitar la citemia tumoral que se ha descrito tras la cirugía.
- Favorecer la operabilidad de tumores localmente avanzados.
- En animales de experimentación ha conseguido aumentar el índice de curaciones.

Quimioterapia intensiva:

Para tumores ya avanzados en el momento del diagnóstico y tratamiento primario o tumores metastáticos. Se emplean los quimioterápicos habituales a dosis más altas y esquemas más agresivos.

Hasta hace unos años, los avances en el *transplante autólogo de médula ósea*, permitieron la obtención y cultivo de la célula matriz hematológica, para su reimplante posterior a la paciente, permitieron el empleo de altas dosis de poliquimioterapia de la que pueden beneficiarse determinadas pacientes y que, por su toxicidad, no podrían aplicarse de otra manera. La experiencia en el manejo de los nuevos quimioterápicos y mejor control de su dosificación han hecho que se vaya abandonando este procedimiento.

TRATAMIENTO HORMONAL DEL CÁNCER DE MAMA:

Selección de pacientes:

Hay que atender a los siguientes factores:

- 1) *Receptores hormonales positivos.*
- 2) *Edad:* Sobre todo en postmenopausia. La respuesta es rara antes de los 35 años.
- 3) *Intervalo libre de enfermedad:* A menor intervalo, menor respuesta.

4) *Tipo de metástasis*: Responden mejor las de tejidos blandos que las óseas y las viscerales a penas responden.

5) *Respuesta previa a tratamiento hormonal*: Cabe esperar mejor respuesta que si no la hubo.

Hormonoterapia ablativa: Con interés más histórico:

Castración: Puede ser quirúrgica (ooforectomía) o radiológica.

Adrenalectomía: Destinada a la supresión de esteroides en postmenopáusicas.

Hipofisectomía: Disminuye entre otras hormonas los esteroides sexuales, adrenales y la PRL.

Hormonoterapia aditiva:

Estrógenos: Tiene un efecto paradójico sobre la remisión de algunos cánceres de mama avanzados.

Andrógenos.

Progestágenos: Se pueden usar como terapéutica única o con estrógenos, antiestrógenos o citotóxicos. Se usan en metástasis de tejidos blandos y como terapia de segunda línea cuando han fallado los antiestrógenos.

La MPA (acetato de medroxiprogesterona) se ha llegado a usar como adyuvante en pacientes con cáncer de mama pN-.

Corticoesteroides: Empleados exclusivamente, o sobre todo, con otros agentes hormonales, citotóxicos o irradiación. Terapéutica aditiva de reemplazamiento; adyuvante con quimioterapia (resultados aún no concluyentes si bien pueden prevenir la depresión medular); paliativa en carcinoma metastático.

Antihormonas:

Aminoglucetimida (AG): Introducida como anticonvulsivante, se comprobó que tenía el efecto de una adrenalectomía médica. Requiere siempre la administración de hidrocortisona (AG+HC).

Antiprolactínicos: En el tratamiento del cáncer de mama en la especie humana no parecen tener importancia.

Antigonadotropinas:

El **danazol** no ha evidenciado importantes resultados.

Los **agonistas de la Gn-RH**, se están introduciendo como hipofisectomía médica en carcinomas metastáticos, existiendo en la actualidad estudios randomizados multicéntricos, para evaluar sus resultados.

Antiestrógenos: Son los más empleados. Agentes que reducen la respuesta a los estrógenos en los tejidos diana.

El **tamoxifeno** ha alcanzado una amplia aplicación clínica en el cáncer de mama por sus buenos resultados y escasos efectos secundarios, a dosis de 10-40 mg 2 veces al día, por períodos de 2 a 5 años. Se ha llegado a usar como adyuvante tras cirugía radical (solo o con quimioterapia). Responden mejor las post que las premenopáusicas y, por supuesto, los tumores y metástasis ER+. Se han descrito la aparición de cepas de tumores "resistentes" tras varios años de administración del tamoxifeno.

El **toremifeno** es de características semejantes.

Inhibidores de la aromatasa: Se impide la conversión periférica de andrógenos en estrógenos, así como la producción androgénica a nivel adrenal. Su aplicación e indicaciones son semejantes a las del tamoxifeno, por lo pueden ser útiles en caso de resistencia al anterior. Se pueden administrar por vía oral (**anastrozol**, **letrozol**) o parenteral (**formestano**).

TRATAMIENTO BIOLÓGICO DEL CÁNCER DE MAMA:

El descubrimiento de antígenos tumorales con capacidad de recuperación linfocitaria y de desencadenar una reacción en los tejidos que rodean el tumor, junto con la comprobación de un mejor pronóstico ante el cáncer en general en aquellas pacientes con mayor inmunorreactividad, indujo inicialmente a la búsqueda de terapéuticas complementarias del cáncer de mama dentro del campo de la Inmunología. La inmunoterapia en el cáncer de mama (vacunas, estimulantes de la inmunidad no específicos e inmunizaciones pasivas específica y no específica) ha dado paso hoy a un tratamiento biológico más dirigido a las características biológicas del tumor.

Así desde el año 2000 se introduce el concepto de los “rasgos celulares específicos” para las diferentes clases de los cánceres humanos y, su mayor conocimiento, incrementó las opciones terapéuticas: Actuación sobre receptores plasmáticos y de membrana, sobre receptores de kinasas, sobre mutaciones genéticas que modifican la apoptosis y angiogénesis, etc.

Dentro del cáncer de mama es ya una esperanzadora realidad el empleo de:

Trastuzumab (Herceptin®): Anticuerpo antirreceptores del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) (*erbB1* y *erbB2*): El trastuzumab se une al epítoto HER2/*neu*, bloqueando su sobreexpresión. Produce una reducción del 50% en las recaídas y mejora notoriamente el pronóstico de los casos, hasta ahora de peor pronóstico, con sobreexpresión del HER2/*neu*. Cabe añadir a esto sus relativamente escasos efectos secundarios y buena tolerancia, teniendo como inconveniente sólo su elevado precio.

Bevacizumab: Anticuerpo monoclonal que inhibe el Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (FCVE), principal mediador de la angiogénesis: Asociado al paclitaxel (taxano) prolonga la supervivencia y aumenta el índice de respuesta terapéutica en pacientes con cáncer de mama avanzado.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA SEGÚN EL SUBTIPO MOLECULAR:

El estudio de la biología molecular de los tumores, ha permitido una clasificación de los mismos, de acuerdo con sus elementos diana que harán efectivo un tipo de tratamiento y no otro, en función de lo que hemos venido estudiando. Así el CMI (carcinoma de mama invasor) se subdivide en:

Subtipo luminales: Genéticamente expresan HR (son RE+) y queratinas de bajo peso molecular (CK7, CK8, CK18, CK19):

Luminal A: RE+++ RP+: Buena respuesta a hormonoterapia (tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa) e irregular respuesta a quimioterapia.

Luminal B: De alto grado, expresan genes ligados a la proliferación: RE+ RP- HER2+ (o sobreexpresión de Ki-67 o p53): En general buena respuesta a quimioterapia (con antraciclina o taxanos) y hormonoterapia (mayor beneficio de inhibidores de aromatasa que tamoxifeno) Las terapias angiogénicas (bevacizumab) pueden ser efectivas.

Luminal C: RE+ RP-: Como el anterior pero con estabilidad no clara y mayor agresividad. A los CMI luminal B y C se les conoce también como “Luminal tipo 2”.

Subtipo HER2+: RE- RP- HER2+: El HER2 tiene un agente blanco molecular: El trastuzumab. Buena respuesta a la quimioterapia de nueva generación (antraciclinas y taxanos)

Subtipo basal (triple negativo): RE- RP- HER2-. Expresan queratinas de bajo peso molecular (CK5, CK5/6, CK14, CK17) y P63: El de peor pronóstico, quizás por no tener acciones terapéuticas específicas, destacando la quimioterapia en su tratamiento. En estudio el valor de terapia antiangiogénica e inhibidores del HER1 o tirosín quinasa (lapatinib, erlotinib)

Subtipo “normal-like”: Expresan genéticamente características de tejido adiposo o no epitelial, su expresión de citoqueratinas es más semejante a los basales que a los luminales. Son RE-. Sería un subtipo intermedio entre HER2+ y triple negativo.

ACTUACIONES TERAPÉUTICAS ESPECIALES EN EL CÁNCER DE MAMA:

TRATAMIENTO DE LAS FORMAS HISTOLÓGICAS ESPECIALES:

1. Tratamiento del carcinoma in situ:

Consideremos aquí dos posibilidades:

a) Tratamiento del **carcinoma intraductal** (CDIS=*Intraductal carcinoma in situ*): Para llegar a este diagnóstico se requiere la completa excisión de la lesión y descartar infiltraciones ocultas en secciones seriadas, circunstancia relativamente frecuente y que justificaría ese 1-4% de metástasis linfáticas en estos casos. Por esta posibilidad, aunque mínima, se recomienda la mastectomía simple con extirpación de los nódulos linfáticos proximales, sobre todo en casos con presencia de necrosis o alto grado nuclear. Frente a esta actitud se plantea la posibilidad de la segmentectomía, bajo control clínico, en procesos intraductales <25 mm de extensión.

La radioterapia en estos casos aún no está suficientemente probada.

b) Tratamiento del **carcinoma intralobular** (CLIS=*Intralobular carcinoma in situ*): Hay que tener presente que un 70% son multicéntricos en la misma mama y un 30% bilaterales; pero por otra parte evolucionan lentamente al carcinoma invasor (5-25 años), sin poder especificar el pronóstico particular de cada caso, por lo que tampoco hay una terapia estándar. El margen de las posibilidades oscila entre los procedimientos diagnósticos a la mastectomía bilateral. Estos tratamientos se basarán en: Edad de la paciente, estado endocrino, historia familiar de cáncer y posibilidades de seguimiento.

2. Tratamiento del carcinoma inflamatorio:

Su pronóstico, prácticamente infausto, y el ser considerado como una forma de carcinoma rápida y ampliamente generalizada relegan la cirugía a un segundo plano en su tratamiento.

El tratamiento de elección será la quimioterapia, aunque pudiera entrar en cuestión la irradiación de la mama y sus áreas ganglionares y eventual ooforectomía.

Posteriormente, si este tratamiento de ataque resulta efectivo, puede intentarse una cirugía diferida, o pasar a una quimioterapia de mantenimiento (recordar que la adriamicina tiene dosis limitante reducida tras la irradiación).

CÁNCER DE MAMA DURANTE EL EMBARAZO:

El cáncer de mama durante el embarazo es una rara eventualidad, dado que la gestación es rara por encima de los 35 años, época en la que se incrementa la frecuencia de esta patología. En general la coexistencia de un carcinoma de mama con una gestación es inferior al 1 por mil embarazos (1-3/10.000 embarazos). No obstante es el tumor maligno que con más frecuencia acompaña al embarazo, diagnosticándose entre el 1-3% durante el embarazo y lactancia.

Este problema de su baja frecuencia hace que existan grandes diferencias de criterio en el enfoque terapéutico del problema, basadas en los enfoques personales de experiencias realmente cortas, requiriéndose en la actualidad estudios prospectivos multicéntricos para evaluar adecuadamente el mismo.

En general hoy se acepta que el tratamiento debe ser idéntico al de la no gestante. La única diferencia radica en la consideración que merece el feto y su posible perjuicio por los métodos terapéuticos:

-Se ha demostrado que la interrupción del embarazo no mejora el pronóstico y supervivencia de las pacientes, por lo que el aborto no tiene razón de ser incluido en el tratamiento primario.

-La cirugía en este caso debe ser idéntica a la practicada fuera de la gestación. Una adecuada anestesia general no tiene por que afectar al feto.

-La radio y quimioterapia deben reservarse para después del parto. No obstante puede plantearse una radioterapia con la adecuada protección del feto, considerando su dudoso efecto desde el punto de vista profiláctico.

-También puede aplicarse un tratamiento citostático por encima del primer trimestre (excluyendo del mismo ciertos quimioterápicos como el methotrexate), pero valorando muy bien sus riesgos frente a los beneficios esperados. En todo caso puede plantearse la espera hasta que el feto sea maduro y entonces terminar la gestación y completar el tratamiento.

-La hormonoterapia durante la gestación, considerando la existencia de una placenta endocrinamente funcional, no tiene sentido.

-La lactancia debe inhibirse.

Respecto al pronóstico en estos casos cabe considerar:

a) Las células cancerosas no atraviesan la placenta y no se implantan en el feto.

b) Tienen peor pronóstico los cánceres diagnosticados en fases tardías de la gestación.

c) Hay cánceres de mama cuyo pronóstico se ve favorecido por el embarazo, mientras que otros tienen peor pronóstico durante el mismo. En general el pronóstico es peor, asociado a:

-El peor pronóstico del cáncer de mama en pacientes jóvenes en general.

-El retraso en el diagnóstico.

-Descenso de la inmunidad en el embarazo.

-Mayor tendencia a la rápida diseminación linfática, que a su vez tiene peor pronóstico que fuera del embarazo.

PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA:

Depende de la interrelación de diversos factores a tres niveles:

- El tumor en el momento del diagnóstico.
- El huésped y su inmunocompetencia.
- El tratamiento aplicado.

Son signos de relativo **buen pronóstico**:

1. Tumor de <2cm.
 2. Grado histológico alto de diferenciación, límites tumorales marcados y escasas mitosis
 3. Carcinoma tubular, mucinoso, papilar y medular.
 4. Ausencia de afectación ganglionar o afectación de 1 a 3 nódulos linfáticos.
 5. Crecimiento tumoral lento.
 6. Positividad de los HR (subtipos luminales), diploidía, fase S baja.
 7. Negatividad de receptor del EGF, catepsina D y oncogen Her-2/neu.
 8. Buen estado general (Índice de Karnofsky >70)
 9. >5 años tras la menopausia y premenopausia.
 10. Intervalo libre de enfermedad >2 años.
- homolateral.

Son signos de relativo **mal pronóstico**:

1. Tumor de >2 cm.
2. Indiferenciación histológica, límites tumorales imprecisos y alto índice de mitosis.
3. Crecimiento rápido.
4. Carcinoma inflamatorio.
5. Afectación de >3 ganglios linfáticos.
6. Negatividad de los HR, aneuploidía, fase S alta. Positividad de receptor del EGF, catepsina D y oncogen Her-2/neu. Subtipo "basal-like".
7. Mal estado general, sobre todo pérdida de peso o fiebre.
8. Perimenopausia hasta 5 años tras la menopausia.
9. Intervalo libre de enfermedad <2 años.
10. Metástasis mixtas o viscerales (hígado, SNC)

SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA:

Considerados los controles y seguimiento de las pacientes durante los distintos tratamientos a realizar por un cáncer de mama, nos queda plantear la cuestión del seguimiento de las pacientes a quienes hemos dado de alta tras un tratamiento quirúrgico y/o adyuvante primario, considerándolas en el momento como libres de enfermedad.

El primer control, a los **3 meses**, incluye:

- Anamnesis.
- Control de peso.
- Control de la VSG.
- Inspección y palpación del área intervenida y sus áreas linfáticas de drenaje.
- Medición del perímetro del brazo del lado operado y comparación con el contralateral.
- Palpación de la mama contralateral.

- Palpación hepática.
- Percusión y auscultación pulmonar.
- Percusión vertebral.

A partir de los **6 meses** se inician controles más completos, que incluyen:

- Exploración clínica (como la anterior)
- Radiografía simple de tórax.
- Escintigrafía ósea.
- Ecografía hepática.
- Mamografía y/o termografía contralateral.
- Examen ginecológico.
- Determinación de marcadores tumorales.

Estas exploraciones se repetirán **cada 6 meses durante dos años**, luego una vez **al año hasta los 5 años** (ó 10 años para otros), tras los cuales se practicarán mínimamente una vez **cada dos años, hasta completar al menos 10 años**.

Lógicamente la detección de recurrencias o metástasis modificarán esta sistemática hacia su control y tratamiento.