

Marta Allue Cabañuz

Evaluación de la mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata como tratamiento y profiláxis del cáncer de mama

Departamento
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es
Güemes Sánchez, Antonio

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

EVALUACIÓN DE LA MASTECTOMÍA BILATERAL
CON RECONSTRUCCIÓN INMEDIATA COMO
TRATAMIENTO Y PROFILÁXIS DEL CÁNCER DE
MAMA

Autor

Marta Allue Cabañuz

Director/es

Güemes Sánchez, Antonio

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2020

EVALUACIÓN DE LA MASTECTOMÍA BILATERAL CON RECONSTRUCCIÓN INMEDIATA COMO TRATAMIENTO Y PROFILÁXIS DEL CÁNCER DE MAMA



Universidad Zaragoza

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Tesis Doctoral presentada por

D.ª Marta Allué Cabañuz

Para optar al Grado de Doctor

Zaragoza, 2019

A mis padres

*“Las ideas no duran mucho. Hay que hacer algo con ellas”
Santiago Ramón y Cajal*

AGRADECIMIENTOS

Quisiera dar las gracias a todas las personas que han contribuido a la realización de este trabajo.

Al Dr. Antonio Tomás Güemes Sánchez, director y tutor de esta tesis, por brindarme la oportunidad de haber llevado a cabo este trabajo. Por sus ideas, su capacidad docente y su inagotable espíritu investigador.

A los integrantes de la Unidad de Mama del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Dr. Ramón Sousa Domínguez, Dr. Ismael Gil Romea, Dra. María Pilar Valcarreres Rivera, por su buen hacer como cirujanos, su dedicación a las pacientes y su generosidad para enseñar. Y especialmente a la Dra. María Dolores Arribas del Amo, Lola, por su estímulo, sin el que no hubiese podido finalizar este trabajo, su disponibilidad y su amistad.

A mis compañeros de residencia por hacer de estos años un recuerdo inmejorable, y en especial a Ana y Alba por su amistad y ánimo constante, fundamental para concluir esta tesis.

A mi familia y amigos, por comprender mi dedicación y entender con cariño la ausencia y falta de tiempo en muchas ocasiones. A mis padres, Javier y Merche, por su apoyo incondicional, por inculcarme que con esfuerzo y constancia casi todo es posible y porque hacerles sentir orgullosos es la mejor recompensa.

Y para finalizar, gracias a nuestras pacientes, porque su valentía nos estimula constantemente a mejorar.

ABREVIATURAS

ASCO: American Society for Medical oncology

AVAC: Año de vida ajustado por calidad

CAP: Complejo areola pezón

CDI: Carcinoma ductal infiltrante

CDIS: Carcinoma ductal in situ

CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante

CLIS: Carcinoma lobulillar in situ

DIEP: Deep Inferior Epigastric Perforator flap

DIN: Ductal Intraepitelial neoplasia

EEUU: Estados Unidos de América

ESMO: European Society for Medical Oncology

FDA: U.S. Food and Drug Administration

HER 2: Human epidermal growth factor-2 receptor

IVL: Invasión vasculolinfática

Ki67: Índice de proliferación celular

LIN: Lobulillar intraepitelial neoplasia

MAP: Mastectomía ahorradora de piel

MBRMI: mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata

MCP: Mastectomía contralateral profiláctica

MORE: Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation

NCCN: National Comprehensive Cancer network

NSABP-P1: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno-1

QT: Quimioterapia

QTNA: Quimioterapia neoadyuvante

RE: Receptores estrogénicos

RMD: Reconstrucción mamaria diferida

RMI: Reconstrucción mamaria inmediata

RP: Receptores de progesterona

RPC: Respuesta completa patológica

RT: Radioterapia

SERMs: Modulador selectivo de los receptores estrogénicos

SG: Supervivencia global

SGAP: Superior Gluteal Artery Perforator

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

SLR: Supervivencia libre de recaída

STAR: Study of Tamoxifen and Raloxifen

TA: Terapia adyuvante

TRAM: Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous flap

TILs: Tumor-infiltrating lymphocytes

UTDL: Unidad terminal ductulo-lobulillar

INDICE

1. DECLARACIÓN DE TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES.....	13
2. AUTORIZACIONES.....	16
3. INTRODUCCIÓN.....	23
3.1 Estado actual del cáncer de mama.....	23
3.2 Clasificación del cáncer de mama.....	24
3.3 Cáncer de mama esporádico y familiar.....	27
3.4 Cáncer de mama asociado a mutaciones en genes BRCA 1/2.....	28
3.5 Factores de riesgo de cáncer de mama esporádico.....	28
3.6 Factores pronósticos del cáncer de mama esporádico.....	29
3.7 Profilaxis primaria del cáncer de mama: Cirugía.....	30
3.8 Técnicas quirúrgicas para el tratamiento y prevención del cáncer de mama.....	32
3.9 Opciones quirúrgicas de reconstrucción mamaria inmediata	37
3.10 Reconstrucción inmediata versus diferida.....	43
3.11 Complicaciones de las técnicas quirúrgicas.....	45
3.12 Mastectomía contralateral reductora de riesgo o “profiláctica” en pacientes con un cáncer de mama.....	50
3.13 Mastectomía profiláctica bilateral en pacientes de alto riesgo.....	53
3.14 Consideraciones sobre la mastectomía subcutánea o ahorradora de piel y pezón bilateral como técnica profiláctica.....	56
3.15 Implicaciones éticas de la mastectomía profiláctica.....	62
3.16 Conceptos anatomopatológicos: lesiones pre malignas que justifican la indicación de cirugía profiláctica y hallazgos en piezas de mastectomía.....	64
3.17 Profilaxis primaria del cáncer de mama: Quimoprevención.....	67
3.18 Costes sanitarios de las diferentes estrategias de prevención.....	68
3.19 Impacto de la reconstrucción mamaria inmediata sobre las terapias adyuvantes.....	70
3.20 Relación entre la reconstrucción mamaria inmediata y la radioterapia	71
3.21 reconstrucción mamaria inmediata tras quimioterapia neoadyuvante.....	72

4. TRABAJOS PUBLICADOS.....	75
4.1. Influencia de la radioterapia sobre la reconstrucción mamaria inmediata posmastectomía ahorradora de piel. ¿Afecta igual antes que después?. Cirugía Española, 2019.....	77
4.2. Reconstrucción inmediata mediante implante directo tras quimioterapia neoadyuvante. ¿Es una práctica segura? Cirugía Española, 2019.....	80
4.3. Factores relacionados con la obtención de respuesta patológica completa tras quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama y su efecto sobre la reconstrucción tras mastectomía ahorradora de piel. Cirugía Española, 2019.....	85
4.4. La mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata en pacientes con cáncer de mama ¿retrasa el inicio de terapias adyuvantes?. Revista de Cirugía,2020.....	89
5. MEMORIA.....	93
5.1. Objetivos.....	95
5.2. Metodología y Aportaciones del doctorando.....	97
5.2.1. Diseño.....	97
5.2.2. Métodos analíticos.....	105
5.3. Conclusiones finales.....	109
6. APÉNDICE.....	111
6.1. Criterios de calidad de las publicaciones.....	113
6.2. 6.2. Copia cartas aceptación artículos no publicados.....	115
6.3. Renuncia de otros coautores.....	115
7. BIBLIOGRAFÍA.....	117

1. DECLARACIÓN DE TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

1.DECLARACIÓN DE TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

La tesis doctoral titulada: “EVALUACIÓN DE LA MASTECTOMÍA BILATERAL CON RECONSTRUCCIÓN INMEDIATA COMO TRATAMIENTO Y PROFILÁXIS DEL CÁNCER DE MAMA”, se presenta en la modalidad de **COMPENDIO DE PUBLICACIONES**. La doctoranda Marta Allué Cabañuz es autor principal de las siguientes publicaciones:

Artículo 1:

Título: Influencia de la radioterapia sobre la reconstrucción mamaria inmediata posmastectomía ahorradora de piel. ¿Afecta igual antes que después?.

Autores: **Allué M**, Arribas MD, Navarro A, Güemes A.

Revista: Cirugía Española Volumen. 97. Número 3.Páginas 156-161

DOI: 10.1016/j.ciresp.2018.10.014

ISSN: 0009-739

Editorial: ELSEVIER

Artículo 2:

Título: Reconstrucción inmediata mediante implante directo tras quimioterapia neoadyuvante. ¿Es una práctica segura?

Autores: **Allué.M**, Arribas. MD, Gil.I, Val-Carreres. MP, Sousa. R, Güemes. A

Revista: Cirugía Española. 2019 Sep. 14 (online)

DOI: DOI: 10.1016/j.ciresp.2019.07.003

ISSN: 0009-739

Editorial: ELSEVIE

Artículo 3:

Título: Factores relacionados con la obtención de respuesta patológica completa tras quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama y su efecto sobre la reconstrucción tras mastectomía ahorradora de piel.

Autores: **Allué M**, Arribas MD, Navarro A, Güemes A.

Revista: Cirugía Española (Aceptado no publicado)

ISSN: 0009-739

Editorial: ELSEVIER

Artículo 4:

Título: La mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata en pacientes con cáncer de mama ¿retrasa el inicio de terapias adyuvantes?

Autor: **Allué. M**

Revista: Revista de Cirugía volumen 72, Núm. 2 (2020)

eISSN:2452-4549

ISSN: 2452-4557

Editorial: ELSEVIER

2. AUTORIZACIONES

2. AUTORIZACIONES



ANTONIO TOMÁS GÜEMES SÁNCHEZ, Profesor titular del Área de Cirugía de la Universidad de Zaragoza,

CERTIFICA:

Que D.ªMarta Allué Cabañuz ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, el trabajo de investigación titulado: “Evaluación de la mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata como tratamiento y profilaxis del cáncer de mama”.

Considero que dicho trabajo reúne todos los requisitos necesarios para su presentación y defensa como tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones.

Zaragoza, 7 de octubre de 2019

Antonio Tomás Güemes Sánchez

3. INTRODUCCIÓN

3. INTRODUCCIÓN

3.1 ESTADO ACTUAL DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es, después del cáncer de piel no melanómico, la neoplasia más común y constituye la segunda causa de muerte por cáncer, tras el cáncer de pulmón, entre las mujeres del mundo occidental (1). Cada año mueren más de 100.000 mujeres por cáncer de mama en la UE y en España la mortalidad es de 20 casos por 100.000 habitantes al año (2).

La probabilidad de desarrollar un cáncer de mama durante toda la vida se estima alrededor de un 12.5% en EEUU (3) y un 8% en países de la Unión Europea (4). En 2018, la American Cancer Society estima una incidencia global de 231.840 nuevos casos de cáncer de mama invasivo y 60.290 de carcinomas in situ (3). Las cifras españolas reflejan una incidencia de 25.215 casos y 6.000 muertes anuales (5).

Los programas de detección precoz junto a los avances en cuanto al diagnóstico y el tratamiento multimodal han determinado un aumento en la supervivencia de las mujeres afectadas, que se cifra en torno a un 78% a los 5 años tras el diagnóstico (6).

En la actualidad el cancer de mama es considerado como una “enfermedad sistémica” que requiere un tratamiento multidisciplinario, en el cual la cirugía sigue teniendo un peso específico importante.

Además, la evolución en la cirugía de mama está modificando las previsiones de secuelas secundarias al proceso tumoral que tanto afectan a la integridad estética de la mujer, llegando a afectar solo al 25 % de las mujeres tratadas por cancer de mama (7).

Para un correcto tratamiento e incluso para establecer un pronóstico es necesario realizar una correcta estadificación del mismo.

3.2 CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

CLASIFICACIÓN TNM:

A continuación, se expone la clasificación de estadificación TNM del cáncer de mama según la última edición publicada, actualizada en 2018 (figura 2) (8).

- Tx	El tumor primario no puede ser evaluado.	- Nx	La cadena ganglionar no puede ser evaluada.	- pNix	Los ganglios linfáticos no pueden ser evaluados (no linfadenectomía o linfadenectomía anterior). Ausencia de metástasis ganglionares regionales. Las células tumorales aisladas (CTA) son agrupaciones de menos de 0,2 mm o menos de 200 células en un único corte, por H&E o IHC	- M0	No evidencia clínica ni radiológica de metástasis.
- T0	No evidencia tumoral.	- N0	Ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.	- pN0 (-)	No hay metástasis ganglionares por H&E ni por IHC	- M0 (i)	No evidencia clínica ni radiológica de metástasis, pero con detección de depósitos tumorales por microscopía o por métodos moleculares en sangre, médula ósea u otro tejido regional inferior a 0,2 mm en pacientes asintomáticas.
- Tis	Carcinoma <i>in situ</i> .	- N1	Metástasis axilares homolaterales móviles en niveles I y II de Berg.	- pN0 (i+)	CTA demostradas por H&E o IHC	- M1	Metástasis detectadas por clínica, métodos imagen y/o histología, > 0,2 mm
	Tis (CDIS) Carcinoma ductal <i>in situ</i> .		Metástasis en ganglios axilares fijos o en mama interna homolaterales.	- pN0 (mol-)	Hallazgos moleculares negativos por RT-PCR		
	Tis (CLIS) Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> .		Metástasis en ganglios axilares homolaterales en niveles I y II, fijos entre ellos o a otras estructuras.	- pN0 (mol+)	Hallazgos moleculares positivos por RT-PCR		
- T1	Tis (Paget) Enfermedad Paget sin lesión intramamaria subyacente.	- N2	N2a Metástasis en ganglios axilares homolaterales en niveles I y II, fijos entre ellos o a otras estructuras.	- pN1	Micro o macrometástasis en ganglios axilares y/o cadena mamaria interna, detectadas mediante disección de ganglio centinela.	- Estado 0	Tis N0 M0
	Tumor de 20 mm o menos de diámetro mayor.		N2b Metástasis sólo en ganglios mamaros internos homolaterales, en ausencia de metástasis axilares.	- pN1a	Metástasis en 1-3 ganglios axilares, al menos una > 2 mm	- Estado IA	T1 (incluye T1mic) N0 M0
	T1mi Microinvasión 1 mm o menos de diámetro mayo. Cuando hay más de un foco se clasifica según el de mayor tamaño.	- N3	Metástasis en ganglios axilares, infraclaviculares y mamaria interna o supraclaviculares.	- pN1b	Micro o macrometástasis en cadena mamaria interna, por disección ganglio centinela, no previamente sospechadas.	- Estado IB	T0 T1 (incluye T1mic) N1mic N1mic M0 M0
	T1a Tumor > 1 mm pero < 5 mm en su diámetro mayor.		N3a Metástasis en ganglios infraclaviculares homolaterales (nivel III).	- pN1c	Micro o macrometástasis en ganglios axilares y mamaria interna, por disección ganglio centinela, no previamente sospechadas.	- Estado IIA	T0 T1 (incluye T1mic) T2 N1 N1 M0 M0 M0 M0
T1b Tumor > 5 mm pero < 10 mm en su diámetro mayor.	N3b Metástasis ganglionares en cadena mamaria interna y axilares niveles I y II, homolaterales.		- pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares, al menos una > 2 mm.	- Estado IIB	T2 T3 N1 N0 M0 M0	
T1c Tumor > 10 mm pero < 20 mm en su diámetro mayor.	N3c Metástasis en ganglios supraclaviculares homolaterales.	- pN2a	Metástasis en 4-9 ganglios axilares, al menos una > 2 mm.	- Estado IIC	T0 T1 (incluye T1mic) T2 T3 N2 N2 M0 M0 M0 M0		
- T2	Tumor > 20 mm pero < 50 mm en su diámetro mayor.	La valoración se realizará según exploración clínica o pruebas de imagen.		- pN2b	Metástasis en cadena mamaria interna, previamente sospechadas, en ausencia de metástasis axilares.	- Estado IIIA	T4 T4 N0 N1 N2 M0 M0 M0 M0
- T3	Tumor > 50 mm en su diámetro mayor.			- pN2c	Metástasis en 10 o más ganglios axilares, o en axila y cadena mamaria interna o supraclaviculares.	- Estado IIIB	T4 T4 N1 N2 M0 M0 M0 M0
- T4	Tumor de cualquier tamaño que afecte a pared torácica o piel.			- pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios axilares, al menos una > 2 mm, o en ganglios de nivel III axilar.	- Estado IIIC	Cualquier T N3 M0
	T4a Tumor con invasión de pared torácica (costillas, m. intercostales y serrato anterior, pero no pectorales).			- pN3b	Metástasis en cadena mamaria interna, previamente sospechadas, con 1 o más metástasis axilares de niveles I y/o II.	- Estado IIV	Cualquier T Cualquier N M1
	T4b Edema de piel, ulceración o letáldes ipsilaterales.			- pN3c	Metástasis en más de 3 ganglios axilares y en cadena mamaria interna, no sospechados, por disección de ganglio centinela.		
	T4c T4a + T4b				Metástasis en ganglios supraclaviculares.		
T4d Carcinoma inflamatorio.							

Figura 1. Clasificación de estadificación TNM del cáncer de mama

CLASIFICACIÓN MOLECULAR

En el caso del cáncer de mama, la clasificación TNM ha sido sustituida en la práctica por la clasificación molecular, publicada en la revista Nature por el Dr. Charles Perou en el año 2000 (9) y que actualmente es la más aprobada. Mediante un estudio con microarrays definió 5 subtipos de cáncer de mama: Luminal A, Luminal B, Basal like, HER2 positivo y normal like.

- **Tipo Luminal:**

Constituye alrededor de un 75-80% de los carcinomas de mama y engloba el grupo de tumores que expresan receptores de estrógeno. Dentro de este grupo se han definido subtipos con pronóstico y evolución diferente.

▶ Subtipo Luminal A: RE (+), RP (+), HER2 (-), Ki67 bajo. Constituye un 50-60% de los tumores luminales y se caracteriza por su mejor pronóstico con menor incidencia de recaídas y mayor supervivencia en caso de recaída. Presenta una alta tasa de respuesta a la hormonoterapia y escaso beneficio de la quimioterapia, en este sentido en las guías clínicas NCCN, ESMO viene siendo recomendada la utilización de plataformas genéticas, si están disponibles, para precisar el riesgo y ayudar a la decisión de tratamiento quimioterápicos adyuvante.

▶ Subtipo Luminal B: RE (+), RP (+/-), HER2 (+/-), Ki67 alto. Representa un 10-20% de los tumores luminales. Representa el grupo de tumores luminales de mal pronóstico con mayor tasa de recidivas viscerales y menor supervivencia.

- **Triple negativo:**

Tumores con RE (-), RP(-) y HER2 (-). Se caracteriza por su negatividad a los receptores hormonales de estrógenos y progesterona y la ausencia de amplificación de HER2. Constituye un 10-15% de los cánceres de mama. El tipo basal-like es habitualmente considerado como un fenotipo “triple negativo”. Se asocia con la expresión de BRCA1 y de EGFR y mal pronóstico clínico (16). La quimioterapia es el único tratamiento disponible actualmente para estos tumores que presentan sensibilidad a esquemas con antraciclinas y taxanos y en el subgrupo de pacientes BRCA, las sales de platino pueden tener su indicación.

- **Tipo HER2 (+):**

Tumores RE (-), HER2 (+). Se asocian a un peor pronóstico que los subtipos luminales A y B y son tributarios de un tratamiento diana específico con los anticuerpos monoclonales trastuzumab (herceptin) y pertuzumab. Tienen una alta tasa de respuesta a esquemas de quimioterapia que incluyan antraciclinas y/o taxanos.

Características clínicas	Notas
▸ Triple negativo	· RE, RPg y HER2 negativos
▸ Receptor hormonal negativo y HER2 (+)	
▸ Receptor hormonal positivo y HER2 (+)	
▸ Receptor hormonal positivo y HER2 (-) Luminales	· RE y/o RPg positivos > ó = 1%
▸ Luminal A Alta expresión de receptor, baja proliferación, baja carga tumoral.	· Bajo riesgo en plataforma genética, alta expresión de RH y baja de Ki67 sin o baja afectación ganglionar (N 0-), T1-T2.
▸ Intermedio	· Riesgo intermedio en plataforma genética. · Incertidumbre en la valoración del riesgo y respuesta a tratamiento hormonal y citotóxico.
▸ Luminal B Baja expresión de receptor, alta proliferación, alta carga tumoral.	· Mal pronóstico en plataforma genética. Baja expresión de RE/RPg. · Afectación ganglionar. Ki67 alto. Grado histológico 3. · Invasión linfoscavular extensa. Tamaño tumoral T3.

Valores de RE entre 1-9% son considerados equívocos.
Ki67 debe ser interpretado según los valores del laboratorio.
No todas las plataformas genéticas muestran valor intermedio.
Se recomienda seguir Guías ASCO/CAP para la determinación de RH y HER2.

Figura 2. Clasificación molecular del cáncer de mama. Consenso de St Gallen 2015

3.3 CÁNCER DE MAMA ESPORADICO Y FAMILIAR

La mayoría de cánceres de mama (70-80%) se desarrollan en mujeres sin antecedentes familiares y se consideran por tanto esporádicos. Sin embargo, en un 10-20% existe una asociación con antecedentes familiares y en estos casos hablamos de cáncer familiar.

Se ha demostrado que la agregación de cánceres de mama/ ovario muestra un patrón de herencia autosómica dominante (10) y está asociada a genes determinados.

Tabla 1. Riesgo de cáncer de mama en pacientes con familiares directos afectados	
<i>Familiar</i>	<i>Riesgo relativo</i>
Tía o abuela	1,5
Madre	1,8
Hermana	2,3
Madre y hermana	14,0

Tabla 1. Riesgo de cáncer de mama en pacientes con familiares afectados, con independencia de la presencia de un gen heredado.

Se conocen diversos síndromes hereditarios que se relacionan con un aumento de la incidencia de tumores, entre ellos el de mama, pero la mayoría de los cánceres de mama/ovario se atribuyen a mutaciones en los genes BRCA 1 y BRCA 2.

3.4 CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A MUTACIONES EN GENES BRCA1/2

En 1990, King et al. identificaron el gen denominado BReast CAncer gen 1 (BRCA 1) en el cromosoma 17q y Wooster et al. hicieron lo propio con un segundo gen que al ser mutado provocaba efectos similares, localizado en el cromosoma 13q, y que se denominó BReast CAncer gen 2 (BRCA2). Ambos son genes supresores de tumores (11), así una mutación da lugar a proteínas truncadas que no son capaces de mantener la integridad del genoma.

Se han descrito más de 600 mutaciones para el gen BRCA 1 y casi 450 para el gen BRCA 2 (12) y su prevalencia varía en función de la población a estudio; así, en familias con múltiples casos afectos por cáncer de mama/ovario varía de un 52% para el BRCA1 y 32% para BRCA 2 y en individuos no seleccionados es de un 0.7% y 0.9% respectivamente

3.5 FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA ESPORADICO

En cuanto al cáncer de mama esporádico, los factores de riesgo que han sido demostrados se exponen a continuación. (13).

Dentro de los **mayores** se incluyen la edad mayor de 50 años, familiares de primer grado, menarquia precoz, primer embarazo tardío, biopsia de mama previa con hiperplasia atípica y antecedentes de cáncer de mama in situ o invasivo (14).

Los factores de riesgo **menores** para el desarrollo de cáncer de mama incluyen: Tratamiento sustitutivo con estrógenos, uso de anticonceptivos orales, dieta rica en grasas, exposición a radiaciones antes de los 30 años, antecedentes de enfermedad fibroquística, obesidad, alcoholismo, disminución de la duración de la lactancia, y tabaquismo (que no se asocia a cáncer de mama, aunque si al desarrollo de mastitis periductal o absceso subareolar).

En la siguiente tabla se expone el riesgo relativo de cada factor de los antes citados:

RIESGO RELATIVO < 2	RIESGO RELATIVO 2-4	RIESGO RELATIVO >4
Menarquia temprana	Un familiar 1º grado cáncer de mama	Dos familiares 1º grado cáncer de mama
Menopausia tardía	Exposición a radiación	Mutaciones genéticas
Nuliparidad	Cáncer de mama previo	Carcinoma lobular infiltrante

>35 años 1º parto	Mamas densas	Carcinoma ductal infiltrante
TRH		Hiperplasia ductal atípica
Obesidad		
Alcohol		
Lesiones proliferativas		

Tabla 2. Clasificación de factores de riesgo de cáncer de mama en función del Riesgo relativo.

3.6 FACTORES PRONÓSTICOS DEL CÁNCER DE MAMA ESPORÁDICO

Se distribuyen en tres categorías. La primera; factores pronosticos com importancia comprobada, la segunda y tercera factores bien estudiados clínica y biológicamente, pero pendientes de validar su utilidad.

Categoría 1, Factores pronosticos convencionales de utilidad demostrada en clínica. Importancia pronóstica comprobada.

Dependientes del tumor.

- Tamaño tumoral (T).
- Ganglios linfáticos axilares (N): A pesar de que sabemos que el tamaño tumoral se correlaciona con la afectación axilar, son factores pronósticos independientes. La afectación axilar linfática es el factor pronóstico independiente más potente.
- Grado histológico y grado nuclear.
- Índice de proliferación celular (Ki67).
- Invasión vásculo-linfática (IVL).
- Subtipos histológicos: El más común de cáncer de mama es el carcinoma ductal infiltrante (CDI), que constituye hasta el 80%, siendo el segundo en frecuencia el carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) con un 10%. (15)

- Receptores hormonales: estrogénicos (RE) y de progesterona (RP)
- Human epidermal growth factor-2 receptor (HER2).

Dependientes de la paciente.

- Edad: La edad inferior a 35 años representa un factor pronóstico adverso con mayor posibilidad de recidiva y muerte (16).
- Raza

La SESPM en su última guía de actualización concluye que actualmente los factores predictivos validados son los receptores hormonales y el HER2. Sin embargo, en la práctica clínica diaria, los factores pronósticos y predictivos utilizados son los anatomopatológicos convencionales (tipo histológico, tamaño del tumor, grado histológico, afectación axilar, invasión vascular linfática y perineural, etc.), y los inmunohistoquímicos (RE, RPg, HER2, p53 y Ki67). Es posible que nuevos marcadores biológicos como ciclinas, PAI-1, células circulantes periféricas, micrometástasis medulares, TILs, etc así como la nueva clasificación molecular y los test genéticos puedan, en un futuro próximo permitir una mejor estratificación pronóstica y predictiva (17).

3.7 PROFILAXIS PRIMARIA DEL CANCER DE MAMA: CIRUGÍA

Para las mujeres con elevado riesgo de padecer cáncer de mama la profilaxis primaria, bien sea con cirugía o la quimioprofilaxis, ha demostrado ser efectiva. La cirugía parece prevenir el riesgo a más largo plazo, y por este motivo ante una paciente joven con determinados factores de riesgo, debería considerarse la cirugía profiláctica como una opción más que válida.

En los EEUU existe actualmente un aumento de las mastectomías bilaterales realizadas según datos recientes y esto es debido en muchos casos a los informes acerca de los beneficios generales a la supervivencia con cirugía profiláctica en mujeres de alto riesgo (18,19).

Parece claramente reconocido el empleo de mastectomía bilateral con fines de reducción de riesgo en pacientes portadoras de mutaciones y de alto riesgo de desarrollar cáncer de mama. Por el contrario, en cuanto al resto de las pacientes, numerosos estudios han demostrado la superioridad de la cirugía conservadora asociada a radioterapia frente a la mastectomía, en términos de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y recidiva local (20).

A pesar de este hecho, existe actualmente una tendencia al aumento de la mastectomía como tratamiento del cáncer de mama, en lugar de técnicas conservadoras; incluso, en realizar cirugía bilateral para tratar cáncer unilateral, es decir, realizar mastectomía reductora de riesgo contralateral (21).

Los principales factores que influyen en este hecho son la edad joven, la raza blanca, estadio inicial de la enfermedad, expresión de receptores hormonales, empleo de la resonancia magnética como método diagnóstico y en el seguimiento, nivel educacional alto, acceso a la reconstrucción mamaria y la existencia de factores familiares y / o genético.

Además, los avances en las técnicas quirúrgicas y la posibilidad de reconstrucción inmediata constituyen un factor que podría justificar esta tendencia (22).

Las técnicas quirúrgicas utilizadas para la profilaxis primaria del cáncer de mama pueden utilizarse para el tratamiento con intención profiláctica o no, es decir para las pacientes diagnosticadas de un cáncer de mama que presentan una mutación genética que les confiere un riesgo elevado.

3.8 TECNICAS QUIRÚGICAS PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DEL CANCER DE MAMA

MASTECTOMIAS AHORRADORAS DE PIEL Y PEZON

Las mastectomías ahorradoras de piel (Skin Sparing Mastectomy) y mastectomías ahorradoras de piel y pezón (Nipple Sparing Mastectomy) intentan conservar al máximo la piel envolvente y el surco submamario, para facilitar la reconstrucción de la mama con una forma más natural y con escasos cambios en el color dérmico y en la simetría, consiguiendo así un resultado estético más favorable.

Desde la introducción de la mastectomía ahorradora de piel por Toth et al (23) ha habido pocas variaciones en su técnica. La técnica quirúrgica consiste en resección del tejido mamario dejando finos colgajos de piel. La diferencia fundamental con la mastectomía estándar es que en la ahorradora de piel se limita al máximo la extirpación de piel, con lo que se facilita una reconstrucción inmediata satisfactoria y se consigue una mayor simetría con la mama contralateral lo que evita cirugías adicionales.

Las contraindicaciones incluyen tumores que infiltran la pared, y como contraindicaciones relativas: pacientes fumadoras, obesas, diabéticas o que hayan recibido radioterapia sobre la mama con anterioridad (todo ello en relación al riesgo de necrosis cutánea por fallo en la vascularización de los colgajos).

CLASIFICACIÓN DE CARLSON

Carlson clasificó la mastectomía Skin Sparing en cuatro tipos según el tipo de incisión y la cantidad de piel extirpada (24).

En el tipo I, solamente se extirpa el complejo areola-pezón y se utiliza en las mastectomías profilácticas y en los cánceres diagnosticados mediante biopsia con aguja. Se puede prolongar lateralmente para facilitar el acceso a la axila.

La tipo II se utiliza cuando el tumor o la cicatriz de la biopsia están muy próximos a la areola, con lo que se extirpa el complejo areola-pezón y la piel supratumoral o de la biopsia previa.

En el tipo III, se extirpa el complejo areola-pezón, y por una incisión independiente, debido a la distancia de la areola, la piel supratumoral o de la biopsia previa.

Por último la Tipo IV se utiliza en mamas ptósicas cuando se planea una reducción bilateral simultánea o en un segundo tiempo.

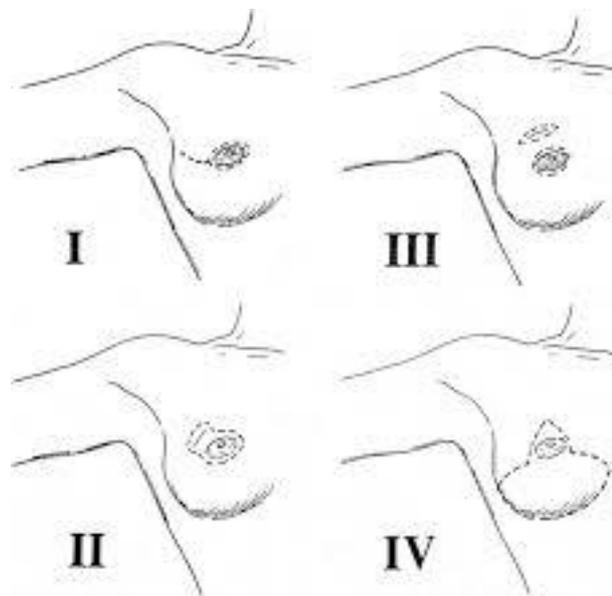


Figura 3. Clasificación de Carlson de las mastectomías ahorradoras de piel.

Algunos **aspectos técnicos** de la mastectomía ahorradora de piel son de capital importancia como la disección de los colgajos dérmicos que ha de ser meticulosa para prevenir la isquemia, la disección glandular suprafascial para conseguir una extirpación lo más completa posible del tejido mamario y llegar a los límites anatómicos de la mama y una cuidadosa disección del borde externo del colgajo dérmico para evitar la lesión de las ramas dérmicas de las perforantes de la arteria mamaria interna que otorgan la vascularización de los colgajos dérmicos mediales.

Puntos de controversia en mastectomía ahorradora de piel

El principal problema desde el punto de vista oncológico está relacionado con la posibilidad de dejar tumor residual en el envoltorio dérmico, que condicionase una recidiva local.

Los paradigmas iniciales sobre el tratamiento del cáncer de mama enfatizaban en realizar resecciones radicales, pero el éxito de la cirugía conservadora estableció la duda sobre la necesidad de extirpar de la piel que no esté afectada por el tumor.

La recidiva está influida por múltiples factores diferentes de la amplitud de resección dérmica y en relación con la recidiva local, la mastectomía ahorradora de piel se ha descrito como un tratamiento seguro en los cánceres de mama en estadios iniciales, pero la mayoría de los estudios publicados tienen un corto seguimiento clínico, pocos son prospectivos y en su mayor parte son experiencias de un solo hospital.

En un metaanálisis publicado hace diez años se notificó un 6,3% de recidiva local a los 5 años de seguimiento después de una mastectomía convencional con linfadenectomía sin radioterapia y un 5,8% en las axilas positivas con radioterapia (25). Esto apuntaba a que en la recidiva local influye más la biología tumoral y el estadio de la enfermedad en el momento de la cirugía que la técnica quirúrgica empleada para la mastectomía pero esta afirmación no está avalada por estudios prospectivos aleatorizados que comparen la mastectomía convencional con la mastectomía ahorradora de piel.

Otro de los puntos de controversia radica en la preservación o no del complejo areola pezón. Tradicionalmente, se incluía en la mastectomía para reducir el riesgo de una recurrencia local sobre el tejido ductal restante bajo el pezón, o incluso se practicaba irradiación del mismo en los casos en los que se conservaba (26). Hoy en día esto está superado, se ha demostrado que la conservación del pezón no influye en el número de recidivas.

Por contra, desde el punto de vista “cosmético” es bien reconocida la importancia de la preservación del complejo areola pezón. Su relevancia dentro del contexto de la imagen corporal femenina se ha abordado en varios estudios.

Didier et al. (27) informan que las pacientes expresan un alto nivel de satisfacción y percibe la mastectomía preservadora del complejo areola pezón (Nipple sparing mastectomy) como beneficiosa para afrontar mejor la experiencia traumática de cáncer de mama (28,29).

Un informe anterior del Centro de Cáncer Memorial Sloan-Kettering clasifica la satisfacción del paciente como buena-excelente en el 78,6% de los casos y moderada en el 42,9%. (30)

Otra opción consiste en realizar la mastectomía incluyendo el complejo areola pezón y tras confirmar mediante biopsia intraoperatoria la ausencia de patología en tejido de la base del pezón realizar un injerto libre del mismo en la misma intervención.

Sin embargo, algunos centros han abandonado el injerto libre del complejo areola pezón por encontrar desarrollo de cáncer en el sitio del autotransplante y pobres resultados estéticos debidos a mala vascularización del injerto (30).

Los modelos de predicción para determinar la probabilidad de recurrencia a partir del complejo areola pezón como el de Lagios et al demuestran que la distancia entre el tumor y el CAP, el tamaño tumoral, el grado de diferenciación, que este sea multicéntrico y afectación axilar aumentan la incidencia (31).

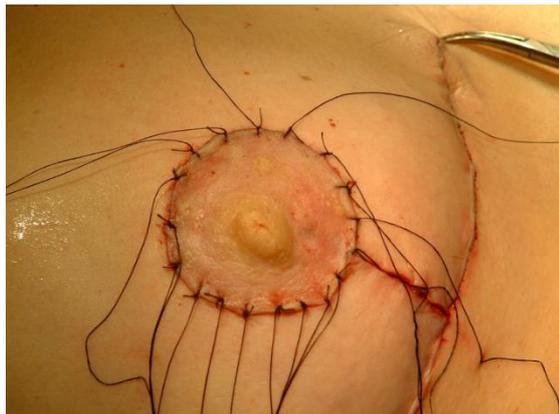


Figura 4. Imagen de injerto libre de pezón tras comprobar ausencia de lesión en base.

Basándonos en las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en su versión del año 2012, las indicaciones de mastectomía con preservación de piel y complejo areola-pezón aceptadas incluyen (32):

- Distancia del tumor al complejo areola-pezón mayor de 2 cm determinado por mamografía o resonancia nuclear magnética.
- Tumor menor o igual a 2.5 cm determinado por clínica, por ecografía, por mamografía o por resonancia nuclear magnética.
- Ausencia de invasión linfo-vascular.
- Ganglios linfáticos axilares clínicamente negativos.
- Subgrupo de pacientes con indicación de tratamiento conservador que prefieren mastectomía.

La mastectomía “subcutánea”

Este término hace referencia a la mastectomía con preservación de piel y del complejo areola pezón y se informó en 1960 por Freeman como una opción limitada para patología benigna dada la creencia de que preservar el complejo areola pezón podría aumentar las tasas de recidiva locoregional (33).

Sin embargo, de forma relativamente reciente se han publicado varios estudios con largo tiempo de seguimiento que describen tasas de recurrencia similares tras Nipple Sparing Mastectomy comparada con mastectomía conservadora de piel (Skin Sparing Mastectomy) y que por tanto demuestran que la técnica no parece poner en peligro la seguridad oncológica, además las tasas de complicaciones, sobre todo isquémicas, se han reducido a niveles aceptables (34,35).

Desde el punto de vista cosmético la mastectomía subcutánea es una técnica adecuada para las mujeres con mamas pequeñas o medianas y ptosis mínima. Realizar este procedimiento en las mujeres con mamas grandes o muy ptósicas constituye un reto.

Para estos otros casos se suele recomendar una mamoplastia de reducción oncoplástica o reducción de la piel sobrante con la mastectomía ahorradora de piel sin preservación del complejo areola pezón, aunque también se puede realizar un patrón de reducción que preserve la vascularización del mismo, permitiendo su conservación.

3.9 OPCIONES QUIRÚRGICAS DE RECONSTRUCCIÓN MAMARIA INMEDIATA

En 1984, W. Shaw ya describió los criterios que debería cumplir el método ideal de reconstrucción mamaria (36), incluyendo seguridad técnica, con resultados satisfactorio en contorno mamario y consistencia, simetría con la mama residual y mínima morbilidad cicatricial y funcional de la zona donante.

Las técnicas de reconstrucción mamaria se pueden dividir en:

- PROCEDIMIENTOS AUTÓLOGOS
- PROCEDIMIENTOS HETERÓLOGOS
- PROCEDIMIENTOS MIXTOS.

RECONSTRUCCIÓN MAMARIA CON MATERIALES HETERÓLOGOS (PROTÉSICOS). TÉCNICAS DE EXPANSIÓN CUTÁNEA

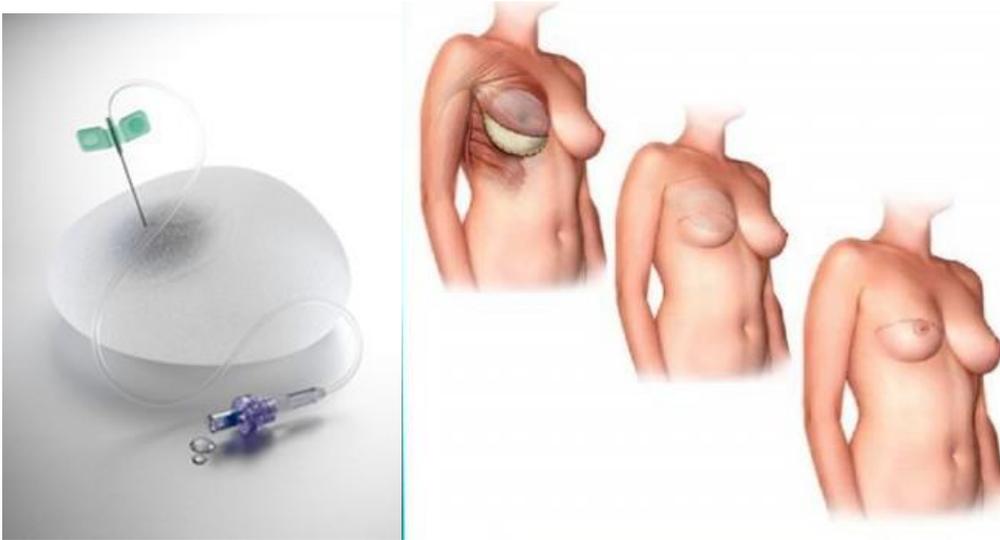
Actualmente se dispone de los siguientes dispositivos implantables: prótesis expansoras tisulares y prótesis de silicona.

Prótesis mamaria

Se puede colocar una prótesis definitiva de gel de silicona cuando hay conservación del músculo pectoral, los tejidos locales son adecuados y existe suficiente espacio para su ubicación en un bolsillo submusculofascial.

Expansor tisular

Cuando la piel tiene buena calidad, pero no hay tejido suficiente se puede colocar un expansor submuscular o subcutáneo. Con la sobreexpansión progresiva conseguimos el tejido suficiente y necesario para llevar a cabo la reconstrucción en un periodo de 2-3 meses, pudiendo reemplazarlo por una prótesis definitiva.



Figuras. 5 y 6. Técnica de expansión cutánea.

RECONSTRUCCIÓN MAMARIA CON MATERIALES AUTÓLOGOS

Cuando existe un déficit de piel o esta es inadecuada se utilizan técnicas de transposición de tejidos propios que consisten en la movilización o el trasplante de tejidos de otras zonas como el abdomen, la espalda o las nalgas. Estos tejidos pueden conservar su vascularización, y son trasladados hacia la mama mediante un túnel subcutáneo, requiriendo en algún caso técnicas de microcirugía.

En la reconstrucción inmediata se utilizan los colgajos musculocutáneos de dorsal ancho (*latissimus dorsi*), colgajo miocutáneo transversal de recto anterior del abdomen (TRAM) y colgajos microquirúrgicos.

Colgajo musculocutáneo de dorsal ancho ('latissimus dorsi')

Indicado principalmente en pacientes sometidas a mastectomía total o radical modificada, con poco tejido o mala calidad de este.

El músculo dorsal ancho presenta una gran superficie y un pedículo vascular largo, aportando suficiente tejido cutáneo y muscular para la reconstrucción. La reconstrucción del complejo areola-pezón normalmente se lleva a cabo en un segundo tiempo operatorio.

Algunas desventajas son la necesidad de insertar una prótesis mamaria en caso de que el relieve mamario obtenido no sea suficiente o la realización de una mastopexia de la mama contralateral y la cicatriz que deja en la zona donante de la espalda.

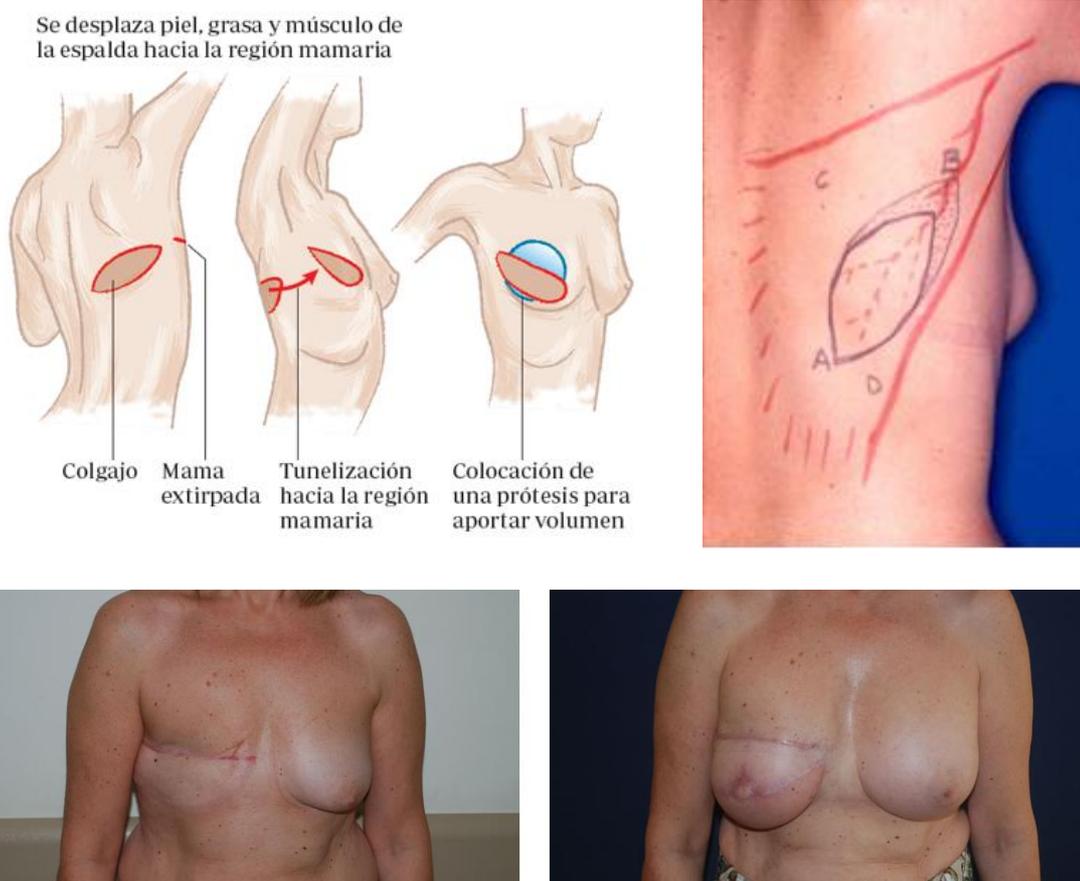


Figura 6-9. Paciente reconstruida con colgajo de dorsal ancho

Colgajo TRAM (colgajo miocutáneo transverso de recto abdominal)

Consiste en la transferencia de tejido dermograso de la parte inferior del abdomen, irrigada por las perforantes musculares del recto anterior, habitualmente del lado contralateral, aunque puede ser también ipsilateral o de pedículo doble, y que se tunelizan hacia la zona mastectomizada.

Este colgajo aporta gran cantidad de tejido para la reconstrucción sin la necesidad de utilizar implantes, y es el colgajo con el que se logra una mayor ptosis mamaria, dando un aspecto muy natural a la mama. Una de las posibles complicaciones de este tipo de colgajo es la posibilidad de necrosis del mismo, y también la aparición de hernias abdominales (37)

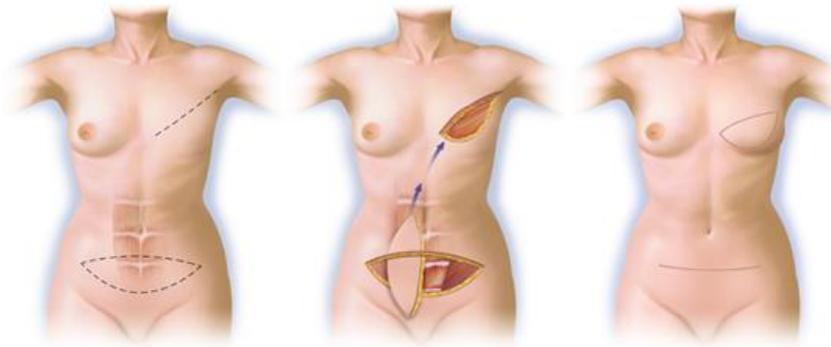
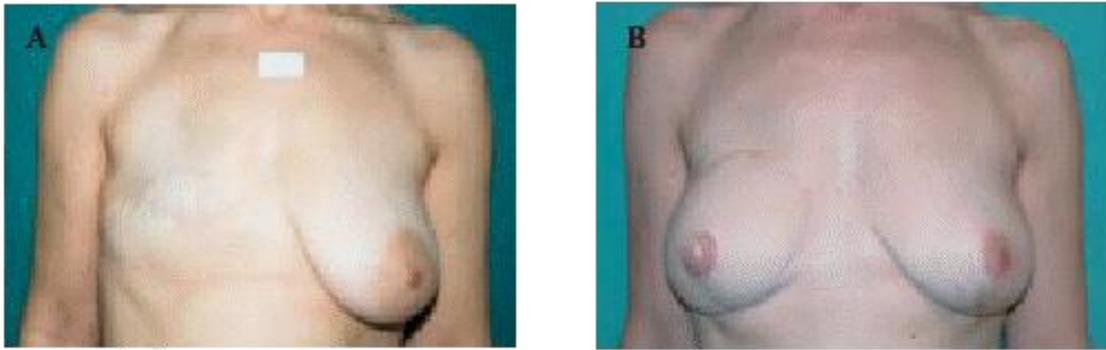


Figura 10. Técnica reconstructiva mediante colgajo TRAM.



Figuras 11 y 12. Diseño de la isla abdominal con su porción muscular y la entrada del pedículo, en reconstrucción mamaria con colgajo TRAM



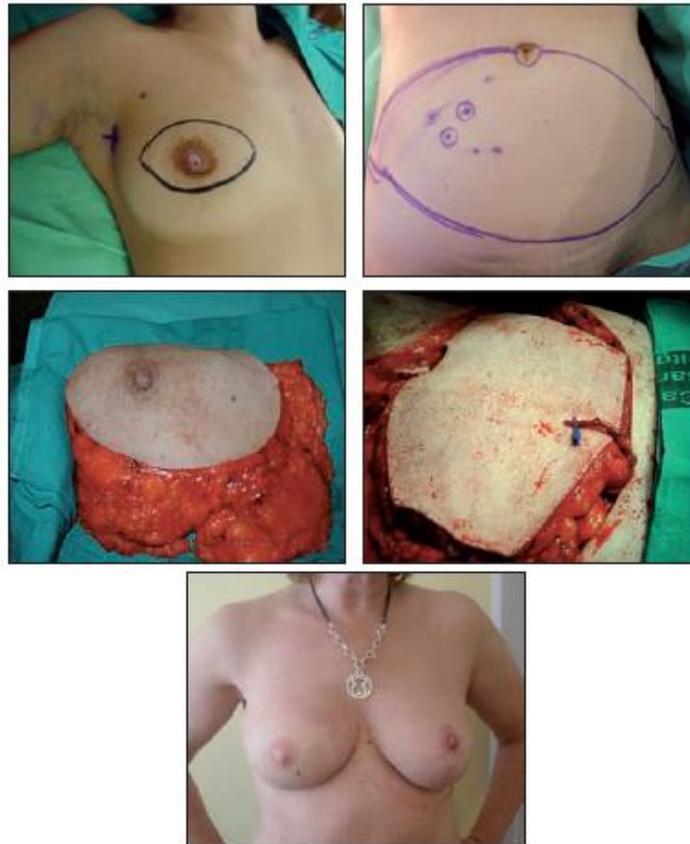
Figuras 13 y 14. Reconstrucción mediante colgajo TRAM pediculado en paciente con mastectomía derecha tipo Madden. Resultado a los 5 años

Colgajos libres microquirúrgicos

Los avances en el conocimiento anatómico de los territorios cutáneos y el perfeccionamiento de la técnica microquirúrgica alcanzados durante los años noventa, nos han llevado a la microcirugía de perforantes, ofreciéndonos nuevas posibilidades de reconstrucción mamaria.

De entre los muchos colgajos de perforantes destacaríamos por su aplicación en cirugía mamaria, el **DIEP** (Deep Inferior Epigastric Perforator) y el **SGAP** (Superior Gluteal Artery Perforator), de los cuales nos centraremos en el DIEP ya que las características propias de la piel y la grasa abdominal lo han convertido en el colgajo de perforantes de primera elección para la reconstrucción mamaria.

Con el **DIEP** únicamente utilizamos la piel y el tejido graso subcutáneo vascularizados a través de unos vasos perforantes que los conectan con la arteria y vena epigástrica inferior profunda. Preservamos la totalidad del músculo con su fascia, su inervación motora y su circulación colateral, manteniendo una buena funcionalidad de la musculatura y conservando íntegra la estructura de la pared abdominal. De esta forma hemos visto superadas las limitaciones del TRAM pediculado y del libre (38).



Figuras 15-19. Cirugía oncoplástica con DIEP. De izquierda a derecha: Diseño de mastectomía preservadora de piel y diseño del DIEP. Pieza de mastectomía y colgajo autonomizado. Abajo, resultado postoperatorio tras 12 meses de radioterapia. (42)

Lipotransferencia y reconstrucción mamaria:

La lipotransferencia consiste en, como su nombre lo indica, transferir grasa de una parte del cuerpo a otra. Se inició en el año 1895 con el Dr. Vincenz Czerny quien tomó un lipoma de región lumbar y lo utilizó para una reconstrucción mamaria después de una mastectomía (39).

Años más adelante, en Nueva York, iniciaron con las técnicas de lipoaspiración y lipotransferencia para el tratamiento de tejidos lesionados por radioterapia. El injerto graso ha tenido bastante controversia, pero en los últimos años, ha cobrado fuerza por los buenos resultados estéticos conseguidos (40).

3.10 RECONSTRUCCIÓN INMEDIATA VS DIFERIDA

Se ha probado que la reconstrucción inmediata comparada con la diferida, mejora la relación coste/efectividad (eficiencia) ya que requiere una única intervención y un único ingreso hospitalario, y disminuye las bajas laborales por enfermedad (41).

No obstante, existen pocos datos sobre el impacto de la reconstrucción inmediata en la supervivencia, en el diagnóstico precoz de las recidivas y su influencia en los tratamientos adyuvantes, así como el número de complicaciones y el resultado estético y el grado de satisfacción de las pacientes. Como en otros tipos de tratamientos quirúrgicos, la mejora en los resultados estéticos ha sido significativa y, en parte, se ha debido a la demanda de las propias pacientes (42).

Desde el punto de vista económico, se han publicado varios estudios de costes comparando la reconstrucción mamaria inmediata (RMI) versus la diferida (RMD). En un estudio de 1999 (43) que incluía datos procedentes de un registro de 50 hospitales con un tamaño muestral de 592 pacientes se incluyeron los costes de las cirugías secundarias (reconstrucción de areola-pezones, retoques en la mama contralateral, retirada de implante, y otras) a diferencia del estudio anterior.

Sin embargo, no analizan los resultados ajustando por la morbilidad de los procedimientos ni detalla características de los dos grupos de comparación RMI vs RMD, asumiendo igual efectividad entre los diferentes procedimientos analizados, por lo que el análisis económico se basa sólo en diferencia de costes, tratándose de un análisis coste-minimización.

Así pues, se han establecido indicaciones y contraindicaciones para la reconstrucción inmediata, tratando de individualizar cada caso y hacer una correcta selección de las pacientes.

Indicaciones de Reconstrucción Mamaria Inmediata

- Indicación de mastectomía por carcinoma de mama estadios I y II.
- Indicación de mastectomía en casos de recaída local de tratamiento conservador que no se presenten con características de carcinoma agudo.
- Indicación de mastectomía en algunos casos seleccionados de estadios III (T3 N1) con buena respuesta a los tratamientos de inducción (44)

En todas las indicaciones es posible conservar la piel de la mama si con esto no se comprometen los márgenes oncológicos de resección y considerando factores que puedan incrementar las complicaciones como cicatrices previas, radioterapia previa o antecedentes de tabaquismo.

- En las indicaciones de RMI por recaídas locales del tratamiento conservador o en los estadios III (pacientes previamente irradiadas) es aconsejable utilizar técnicas reconstructivas con tejido autólogo (TRAM y sus variedades) para disminuir las tasas de complicaciones y mejorar los resultados cosméticos (45)
- Pacientes que tienen tumores localmente avanzados con o sin compromiso de la pared torácica en donde el procedimiento reconstructivo inmediato es necesario para reparar defectos de las resecciones costales o esternales y de partes blandas.
- Pacientes con indicación de mastectomías de reducción de riesgo.

Contraindicaciones de Reconstrucción Mamaria Inmediata (45)

- Decisión de la paciente de no reconstruirse.
- Ciertas condiciones psicológicas evaluadas y diagnosticadas por un especialista como, por ejemplo: psicopatología grave que impida al paciente la comprensión adecuada del procedimiento, síndrome dismorfofóbico, etc.
- Falta de seguridad de lograr tener unos márgenes oncológicamente adecuados posterior a terapia sistémica primaria.
- Radioterapia adyuvante que implique alteración de la estética o RMI que dificulte la realización de la radioterapia.
- Presencia de enfermedades concomitante

3.11 COMPLICACIONES DE LAS TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

A continuación, se exponen algunas de las complicaciones más frecuentes en cirugía mamaria, ampliamente descritas que varían en incidencia y presentación en función de las técnicas empleadas (46).

Hemorragia/ Hematomas:

La glándula mamaria está ricamente vascularizada a través de los dos pedículos principales a cargo de la mamaria interna y externa, así como los vasos intercostales.



Figura 20. Hematoma postoperatorio en paciente con colgajo de dorsal ancho

Seromas. Abscesos e infecciones de la herida:

Consideraremos como Seroma a una colección de líquido seroso dentro de una cavidad residual postquirúrgica. Es la complicación más frecuente en este tipo de cirugía, con una incidencia de hasta el 60%. Se debe a la extensa sección de vasos sanguíneos, conductos linfáticos, ganglios linfáticos y a la formación de una cavidad virtual entre la pared torácica y los colgajos cutáneos.



Figuras 21 y 22. Seroma postoperatorio. Drenaje mediante punción aséptica

En el caso de sobreinfección del seroma y aparición de un absceso, es conveniente la apertura, desbridamiento y drenaje del mismo.



Figura 24. Infección postquirúrgica

Necrosis cutáneas:

En las mastectomías ahorradoras de piel las complicaciones necróticas de la piel no se producen con más frecuencia que en la mastectomía estándar (47). En una de las series publicadas la epidermólisis y la necrosis dérmica que requirieron desbridamiento ocurrió en el 10,7% en las MAP y en el 11,2% en las otras mastectomías. En las incisiones de la MAP tipo IV fue más frecuente este tipo de complicación.

La viabilidad de los colgajos dérmicos suele determinarse mediante apreciación clínica, aunque se han utilizado métodos más o menos sofisticados que no han logrado una amplia aplicación, como los colorantes fluorescentes, la termografía, la fotopleetismografía y la flujometría mediante Doppler (48).



Figura 25. Necrosis en paciente intervenida en nuestro centro mediante mastectomía ahorradora de piel bilateral con reconstrucción inmediata según técnica de SPIRA



Figura 26. Necrosis en paciente intervenida en nuestro centro mediante mastectomía ahorradora de piel bilateral con reconstrucción inmediata según técnica de SPIRA. En este caso a nivel del injerto libre de complejo areola pezón

Asimetría:

Las mamas implantadas son asimétricas en términos de nivel, tamaño o forma.



Figura 27. Asimetría mamaria tras cirugía de reconstrucción

Dolor en el pezón o las mamas

Atrofia del tejido de las mamas:

Adelgazamiento y retracción de la piel

Calcificación / Depósitos Calcio:

Se pueden identificar nódulos bajo la piel alrededor del implante: que podrían confundirse con un tumor maligno durante la realización de una mamografía.

Contractura capsular:

La presión de la cápsula de tejido que se forma alrededor del implante produce un endurecimiento de la mama e incluso puede comprimir el implante. Existen diferentes grados, según la clasificación de Baker (Tabla 4).

Grado I	La mama está normalmente blanda y parece totalmente natural.
Grado II	La mama está algo firme pero parece normal.
Grado III	La mama está firme y parece anormal (distorsión visible).
Grado IV	La mama está firme, existe gran distorsión en su forma y es dolorosa a la palpación.

Tabla 3. Grados de la contractura capsular según clasificación de Baker



Figura 29. Paciente con contractura capsular de Baker grado II en mama derecha y grado IV en mama izquierda

Deflación: La fuga de solución salina del implante protésico produce el colapso parcial o completo del mismo

Extrusión protésica: A través de una solución de continuidad en la piel el implante sale al exterior.

Malposición / Desplazamiento: Cuando el implante no está en la posición correcta. Esto puede ocurrir durante la cirugía o después debido a factores tales como la gravedad, el trauma o la contractura capsular.

Cambios en la sensibilidad: Se puede producir un aumento o disminución en la sensibilidad en el pezón y / o en la mama. Puede variar en grado y puede ser temporal o permanente. También puede afectar a la respuesta sexual o la lactancia.

Arrugas / Rippling: Las arrugas del implante que puede sentirse o verse a través de la piel.

3.12 MASTECTOMIA CONTRALATERAL REDUCTORA DE RIESGO O “PROFILACTICA” EN PACIENTES CON UN CANCER DE MAMA

Se ha evidenciado un aumento de las mastectomías profilácticas contralaterales en los últimos 10 años de un 150% en EE.UU. (10.000 pacientes al año), como observamos en la siguiente gráfica (49).

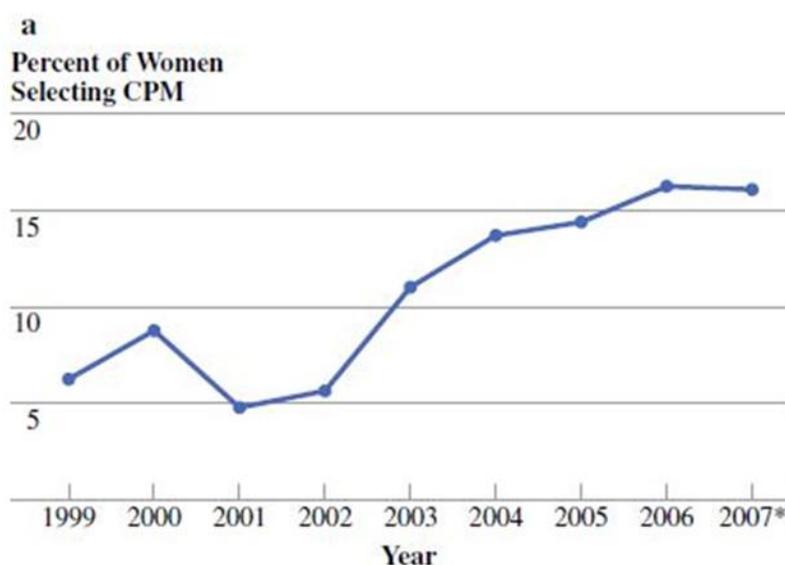


Gráfico 1. Aumento de las mastectomías profilácticas contralaterales en las últimas décadas en EE.UU.

En un estudio de la Universidad de Minnesota publicado en 2009 que abarcaba 51.030 pacientes con diagnóstico de CDIS unilateral se observaron tasas de cirugía conservadora del 69.9% frente a mastectomía en 26.1%, y se realizó mastectomía contralateral profiláctica en 2072 mujeres (4.1%).

Se concluyó que a pesar de la baja tasa de mortalidad por cáncer de mama las mujeres con CDIS se sometían de forma creciente a mastectomía contralateral profiláctica (50).

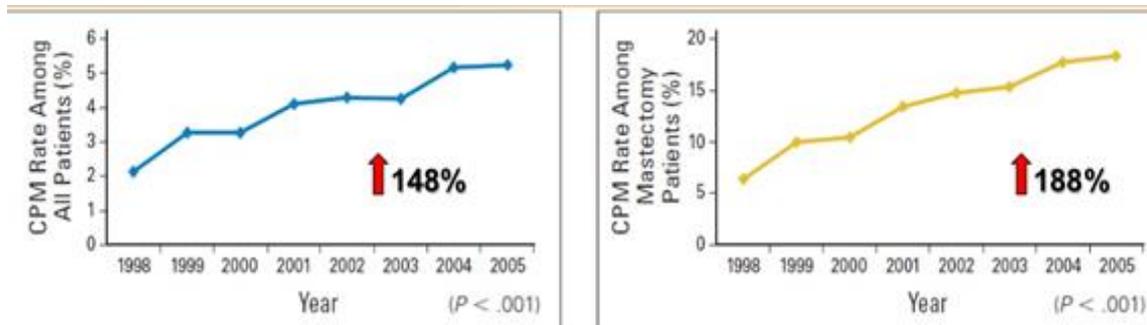


Gráfico 2. Aumento de la mastectomía contralateral profiláctica

Las **indicaciones** que conocemos para llevar a cabo una mastectomía contralateral con fines profilácticos en el transcurso del tratamiento de un cáncer de mama unilateral son: (51)

- Reducción del riesgo (con las mismas indicaciones que la cirugía bilateral): Riesgo absoluto acumulado > 25% a lo largo de la vida o riesgo absoluto anual > 1% en mujeres menores de 45 años, fundamentalmente en portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2 y/o historia familiar de cáncer de mama.

- Dificultades en el seguimiento de la paciente por tener microcalcificaciones o unas mamas densas

- Como método para obtener simetría

Por otro lado, se ha observado una reducción de la incidencia de cáncer contralateral (intervalo libre de enfermedad), sin encontrar modificaciones en la mortalidad.

Además, conocemos el hecho de que las mujeres portadoras de mutaciones en genes BRCA presentan un 3% de riesgo absoluto anual de recidiva (riesgo acumulable) con un aumento del riesgo relativo de 1.7 independientemente de otros factores y por otro lado estos segundos tumores son de peor pronóstico, ya que en un 82% de los casos se tratan de

tumores con receptores hormonales negativos (y este porcentaje aumentan en mujeres jóvenes) y hasta un 90% de estos segundos tumores son de grado histológico III (52).

Algunos estudios han evaluado factores como la satisfacción de las pacientes con respecto a la decisión de realizarse la mastectomía bilateral, demostrando que hasta un 81 % de las pacientes se sentían muy satisfechas y un 91 % volverían a operarse, ya que refieren un aumento en la calidad de vida percibida.

También se ha valorado el papel del cirujano como profesional que informa de las alternativas y explica los pros y contras a las pacientes. Así, se ha visto que las mujeres cirujanas indican más la cirugía contralateral profiláctica que cirujanos varones.

Por otra parte, el perfil de pacientes que escogen cirugía contralateral suelen ser más activas e informadas, por lo general mujeres más educadas, jóvenes y que presentan tumores en estadios iniciales (gráficos 3 y 4) (52).

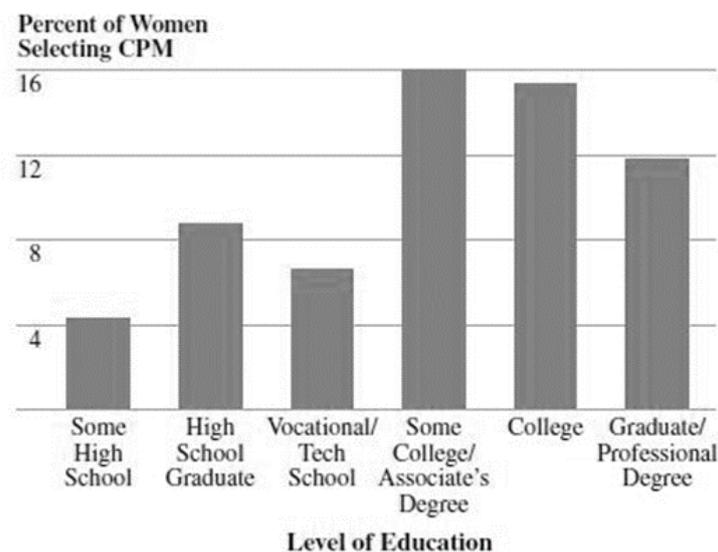


Gráfico 3. Influencia del nivel educacional en la tasa de MCP.

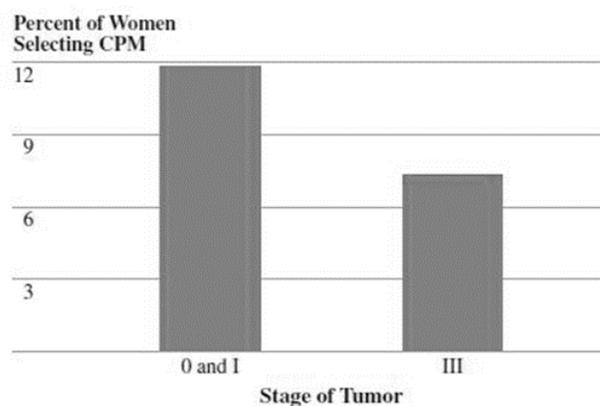


Gráfico 4. Influencia del estadio tumoral en la decisión de someterse a MCP. Las tasas de MCP son mayores en estadios 0-1 comparadas con mujeres con enfermedad localmente avanzada (estadio 3) ($p=0.038$)

3.13 MASTECTOMÍA PROFILÁCTICA BILATERAL EN PACIENTES DE ALTO RIESGO

Durante la última década diferentes estudios han analizado el impacto de la mastectomía profiláctica en la incidencia del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo, concluyendo que podría constituir una técnica eficaz para alcanzar este objetivo (53).

En un estudio retrospectivo realizado por la Clínica Mayo entre 1960-1993 que estudió a 639 mujeres a las que se les realizó mastectomía profiláctica (con un periodo de seguimiento de 14 años) se observaron 4 casos de cáncer en pacientes que correspondían al grupo de riesgo moderado, estableciéndose una reducción del riesgo del 89.5% (siendo este resultado estadísticamente significativo, con una $p<0.001$).

Además, se comparó a 214 mujeres de alto riesgo sometidas a mastectomía con 403 hermanas de dichas pacientes que no se sometieron a cirugía profiláctica. En este último grupo, 156 mujeres desarrollaron cáncer de mama (38.7%), mientras que entre las sometidas a cirugía solo 3 de las 214 desarrollaron un cáncer (1.4%).

Por tanto, se concluyó que la mastectomía profiláctica llevo a una reducción del 90% en el grupo de riesgo comparado con un grupo control hipotético según el modelo de predicción de Gail (54).

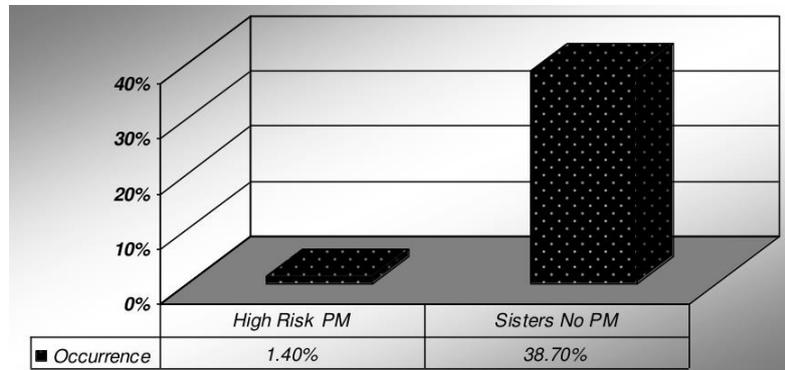


Gráfico 5. Incidencia de cáncer de mama en mujeres de alto riesgo mastectomía profiláctica y sus hermanas no operadas (vigilancia)

Rebbeck et al describe en 2004 en el estudio de cohorte prospectiva más grande realizado hasta la fecha, una reducción del 90% de riesgo en una muestra de 105 pacientes sometidas a mastectomía bilateral profiláctica (un 28 % realizándose mastectomía subcutánea y un 46% mastectomía total) frente a 378 pacientes con seguimiento, con un seguimiento de 6,4 años. Solo un 2% de las mastectomizadas presentaron un cáncer de mama frente a un 49% entre las pacientes sometidas a seguimiento (53)

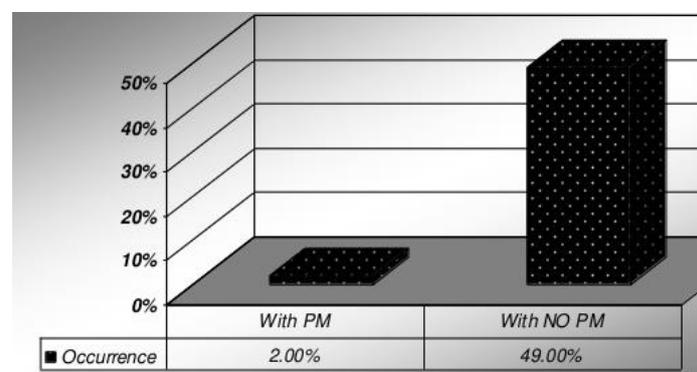


Gráfico 6. Incidencia de cáncer de mama en mujeres con mastectomía profiláctica vs seguimiento

Posteriormente la Cochrane (55) publicó una revisión de la literatura (1974-2006) incluyendo pacientes con riesgo de cáncer de mama a los que se les realizase mastectomía profiláctica (incluyendo todos los tipos de mastectomía). Se incluyeron 39 estudios, todos ellos observacionales, con un total de 7384 pacientes.

Los estudios reportaron reducción de la mortalidad específica por cáncer de mama tras mastectomía bilateral profiláctica en portadoras BRCA 1 y 2.

En mastectomía profiláctica contralateral los estudios fueron consistentes en demostrar reducción en la incidencia de cáncer en mama contralateral pero inconsistentes acerca de la mejoría de la supervivencia específica por cáncer de mama, como se ha comentado en el apartado anterior.

Las **pacientes de alto riesgo candidatas** serían las que presentasen riesgo familiar o histológico (56).

Riesgo familiar:

- 2 familiares de 1º grado con cáncer de mama
- 1 familiar de 1º grado con cáncer bilateral y otro de 2º grado
- 1 familiar de 1º grado con cáncer < 45 años y otro de 2º grado

Riesgo histológico

- Biopsia previa de Carcinoma ductal “in situ” multicéntrico
- Biopsia previa de Carcinoma lobulillar “in situ”
- Biopsia previa de hiperplasia ductal o lobulillar atípica
- Carcinoma lobulillar infiltrante

Un dato importante a valorar son los estudios que demuestran los hallazgos anatomopatológicos en las piezas de mastectomías “profilácticas”. Hasta en un 18% de los especímenes se encontraron lesiones (3% con cánceres invasivos, 8% con cánceres in situ y 7% con hiperplasia atípica).

Las pacientes portadoras de mutaciones en genes BRCA ½ eran más propensas a presentar hiperplasia ductal atípica o hiperplasia lobulillar atípica en comparación con las no portadoras, con significación estadística ($p = 0.01$)

Además, estos hallazgos fueron más frecuentemente encontrados en mujeres por debajo de 40 años sin cáncer de mama previo (57)

3.14 CONSIDERACIONES SOBRE LA MASTECTOMIA SUBCUTANEA O AHORRADORA DE PIEL Y PEZON BILATERAL COMO TECNICA PROFILACTICA

La controversia sobre la validez de la mastectomía subcutánea nace de tres argumentos fundamentales. De una parte, que, siendo una técnica para la prevención del cáncer de mama, puede considerarse excesivamente agresiva y de dudosa indicación.

Por otro lado, la existencia de dificultades diagnósticas clínico-mamográficas coincidente con una historia familiar de cáncer de mama, especialmente de riesgo genético y/o la existencia de lesiones proliferativas con atipias o incluso carcinoma in situ, especialmente en mamas densas con imágenes de difícil valoración, obligan en ocasiones a proponer esta opción terapéutica.

En muchos de estos casos el seguimiento intensivo puede correr el riesgo de un fallo en la detección precoz de un cáncer de mama, especialmente en mujeres jóvenes, con historia familiar y en particular en las portadoras de mutaciones de BRCA (58,59).

La mayor velocidad de crecimiento del tumor mamario en la mujer joven y una mayor densidad radiológica de la mama en estas edades, hacen que el screening, que es claramente efectivo en mujeres mayores de 45-50 años, lo sea mucho menos en estas mujeres jóvenes (60).

Hartmann en su estudio de cirugía profiláctica sobre mujeres con historia familiar de cáncer de mama, tras un seguimiento de 14 años, calcula que de esta forma se logra una reducción del riesgo del 90 % en las mujeres consideradas como de "riesgo moderado", y de un 90-94 % en las de "riesgo alto".

En varios estudios se ha evaluado el impacto de la mastectomía profiláctica en la supervivencia en pacientes de riesgo alto, intermedio, bajo o normal como vemos en la siguiente imagen (61).

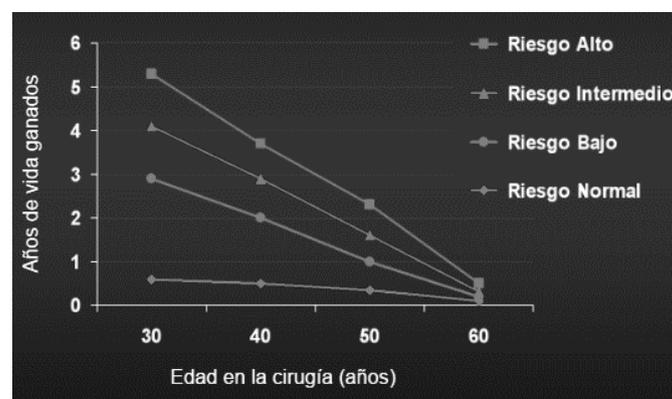


Gráfico 8. impacto de la mastectomía profiláctica en la supervivencia en pacientes de riesgo alto, intermedio, bajo o normal

En una revisión realizada por Alice P.Chung et al (62) se observan diferencias en cuanto al porcentaje de recurrencia local tras mastectomía subcutánea (Nipple sparing) en pacientes con unos criterios de selección equiparables.

Así, algunos autores reportan un 1% de recurrencia local a los 13 meses de seguimiento mientras otros muestran tasas de recurrencia local de hasta el 28.4% a los 156 meses de seguimiento.

Study	No. of cases	Local recurrence (%)	Follow-up (month)
Gerber et al. [25]	112	5.4	52
Caruso et al. [26]	50	12	66
Sacchini et al. [27]	123	2	24.6
Petit et al. [28]	106 (IORT)	1	13
Benediktsson and Perbeck [29]	47 (RT)	8.5	156
Benediktsson and Perbeck [29]	169 (no RT)	28.4	156

IORT, intraoperative radiation therapy; RT, radiation therapy.

Tabla 7. Seguridad oncológica de la mastectomía Nipple-sparing. Estudios con similares criterios de selección de pacientes.

La eficacia en la reducción del riesgo depende de la habilidad para extirpar todo el tejido mamario, en el supuesto de que el riesgo posterior sea proporcional al tejido mamario residual. Es posible que la mastectomía subcutánea sea una técnica insuficiente en estos casos, ya que requiere controles repetidos, físicos y mamográficos, siendo en opinión de Hugues es preferible la mastectomía simple, ya que logra extirpar el 90-95 % de tejido glandular mamario.

Este dato pone de manifiesto el segundo punto de controversia respecto de la mastectomía subcutánea y es el de la insuficiente limpieza del tejido glandular logrando por esta técnica, en especial a nivel areolar y de colgajos cutáneos.

Goldman (63) en 1973 en un estudio sobre cadáver en el que efectúa 12 mastectomías subcutáneas, al analizar posteriormente los bordes de resección y los colgajos de la piel, encontraron tejido mamario residual en el 83 % de los casos.

Rosen (64) estudia la pieza en 101 casos de cáncer encontrando restos glandulares a nivel areola-pezón en el 17 %, e incluso carcinoma en el 13 % de los casos, y advierte que la afectación retroareolar está asociada a factores como: tumor central, mayor de 2 cm, afectación axilar y permeación linfática.

Posteriormente Laronga (65) efectúa un estudio retrospectivo sobre piezas de mastectomía, analizando la afectación del complejo areola-pezones y encuentra tumor oculto en el 5,6 %, estando su presencia relacionada con la localización del tumor principal (subareolar o multicéntrico frente a periférico) y con positividad axilar, concluyendo que el complejo areola-pezones se puede conservar en el caso de pacientes con tumores pequeños, únicos, periféricos y sin afectación axilar.

En la serie de Palmer (66) sobre 111 pacientes intervenidas de cáncer de mama mediante mastectomía subcutánea y tras un seguimiento de 30 meses, se presentaron 19 recidivas locales (17 %). En el 83 % de los casos habían recibido radioterapia complementaria. En nuestra serie existían 13 casos de carcinoma infiltrante, todos ellos de tamaño < 2 cm y 7 con carcinoma intraductal, sin que tras un período medio de seguimiento de 5 años se hayan detectado recidivas tumorales a nivel local.

Como se ha expuesto anteriormente, algunos autores como Rubin (67) proponen como alternativa a la mastectomía, la opción de la extirpación del complejo areola-pezones, estudio histológico intraoperatorio y colocación como injerto libre. En nuestra serie y de forma general, en el caso de que la mastectomía subcutánea se efectúe sobre una mama con carcinoma, se procede a la sección independiente de los últimos milímetros de tejido glandular retroareolar para estudio anatomopatológico intraoperatorio.

Pennisi (68) en una serie de casos sobre 1.500 mastectomías subcutáneas, tras un seguimiento de 9 años, observó en el 0,6 % de los casos el desarrollo posterior de un carcinoma (debe recordarse que en su serie se incluyen un número importante de casos en los que no puede hablarse de pacientes portadoras de lesiones de alto riesgo). A su vez, Nemecek (69) en una serie de 500 mastectomías profilácticas observó 9 carcinomas durante un período de 5 años de seguimiento.

A pesar de que se había señalado que la conservación del pezón no es adecuada cuando la mastectomía se plantea por carcinoma; por el contrario, Cheung (70) presenta una serie de 323 casos de carcinoma infiltrante o in situ, tratados con mastectomía subcutánea comparándolos con los resultados de la mastectomía simple y no observa diferencias en el porcentaje de recidivas locales (16 y 14 %, respectivamente), tras un seguimiento de 20 años, concluyendo que la mastectomía subcutánea es una alternativa válida.

Finalmente debe tenerse presente que el objetivo de la conservación de la envoltura mamaria en la mastectomía subcutánea es la reconstrucción de la mama procurando obtener las mejores cualidades cosméticas.

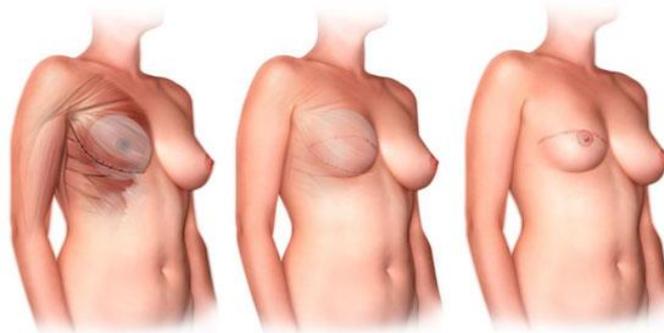


Figura 46. Mastectomía subcutánea



Figura 47. Técnica quirúrgica de la mastectomía subcutánea. Es posible la realización simultánea del ganglio centinela.

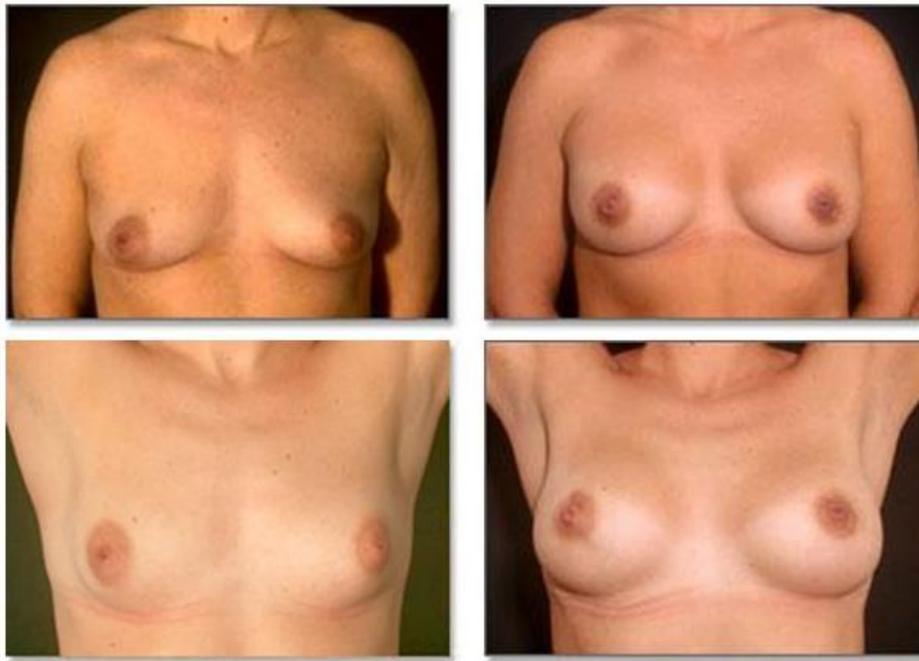


Figura 48. Resultados de 2 pacientes intervenidas mediante mastectomía subcutánea.

Junto a este objetivo debe resaltarse la alta incidencia de complicaciones surgidas en el postoperatorio inmediato (hematoma, seroma, necrosis de piel, dehiscencia de sutura, extrusión de la prótesis, etc.) o con posterioridad (contractura capsular periprotésica, dolor crónico, deformidad o desplazamiento).

La incidencia de complicaciones es muy superior en el caso de reconstrucciones posmastectomía o mastectomía subcutánea que la observada tras implantes cosméticos de aumento.

Se han descrito tras mastectomía subcutánea profiláctica (71) un índice de complicaciones inmediatas del 21,8 % muy similar al observado después de reconstrucción posmastectomía.

La aparición de un hematoma-seroma, la necrosis-dehiscencia de piel y la infección son las complicaciones inmediatas más frecuentes; la aparición de una contractura capsular periprotésica es la más frecuente de las tardías.

En aquellos casos en los que existe cierto compromiso de la vascularización de la piel puede ser de gran ayuda la colocación de una prótesis-expansora o incluso de un simple expansor, ya que con ello se evitará la presión inicial sobre la piel; esta medida junto a la colocación de la prótesis en posición subpectoral, ayudan a reducir las complicaciones inmediatas.

3.15 IMPLICACIONES ETICAS DE LA MASTECTOMIA PROFILACTICA

A pesar de los resultados acerca del aumento de supervivencia anteriormente citada, la mastectomía reductora de riesgo constituye una opción controvertida debido fundamentalmente a la incertidumbre en los criterios de inclusión, la necesidad de una técnica reconstructiva y, especialmente, porque afecta al contexto de la femineidad y sexualidad de la mujer.

Por estos motivos es necesaria una reflexión en torno al conocimiento científico actual y a las implicaciones éticas de la técnica con el fin de establecer criterios objetivos para su implantación.

Si bien es cierto, el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama ha evolucionado durante las últimas décadas (desde la mastectomía radical a la cirugía conservadora como objetivo alcanzable) y paralelamente se han establecido avances en las técnicas de reconstrucción mamaria, permitiendo conseguir unos buenos resultados estéticos.

Es fundamental destacar que la decisión de la actitud y técnica a emplear dependerá de la paciente teniendo en cuenta que la actitud de las mujeres a las medidas preventivas cambiará dependiendo de la sociedad a la que pertenezcan, tal como demuestra el estudio de Julian y Col. (72) en el que las mujeres francesas son más favorables al control mamográfico, y las británicas son más decididas hacia la cirugía profiláctica y quimioprevención y será fundamental el proceso informativo en donde debe incluirse información sobre la evidencia actual, las complicaciones postoperatorias y el impacto de la reconstrucción sobre la imagen corporal.

Otra implicación ética se relaciona con el proceso informativo donde debemos incluir información sobre el estado actual de las pruebas, las limitaciones de la mastectomía profiláctica como procedimiento reductor de riesgo, la irreversibilidad de la decisión, las complicaciones postoperatorias y el impacto de la reconstrucción sobre la imagen corporal.

Existen estudios que valoran la satisfacción de las pacientes con la decisión de realizarse la mastectomía bilateral profiláctica y hasta un 95% se encuentran satisfechas, solo un 5% se arrepienten de la decisión que tomaron.

En cuanto al resultado estético obtenido entre un 64 % y 70% se encuentran satisfechas o muy satisfechas, un 9-11% se muestran neutrales en la valoración y de un 16 a un 27% están insatisfechas (73).

Este estudio también reporta datos relativos a la disminución de la inquietud emocional que se cifra en torno al 74 %, disminución de la ansiedad y la preocupación por el cáncer de mama, observada en el 100 % de las pacientes. En lo relativo a cambios en la imagen corporal/sexualidad, entre el 12 – 55 % refieren haberlos experimentado.

En otros estudios se reportan cifras de satisfacción de hasta un 84% tras mastectomía profiláctica, y sorprendentemente existe una satisfacción muy alta aun en pacientes con riesgo moderado (74).

Por otro lado, conocemos que la prevención del cáncer de mama a través de una cirugía profiláctica supone un incremento del gasto sanitario y por ello debe establecerse un equilibrio entre los beneficios esperados y la inversión económica necesaria.

La solución a este conflicto pasa por la identificación de criterios objetivos que permitan seleccionar a mujeres de alto riesgo y que en el momento actual se centran en las portadoras de una alteración genotípica del BRCA, la existencia de una predisposición familiar (cáncer hereditario) o la presencia de lesiones histológicas de alto riesgo, especialmente al carcinoma lobulillar in situ (75).

Debemos realizar una selección estricta de las candidatas mediante la utilización de criterios objetivos para la estimación de riesgos con la finalidad de mantener un equilibrio entre prestación y recursos.

3.16 CONCEPTOS ANATOMOPATOLOGICOS: LESIONES PREMALIGNAS QUE JUSTIFICAN LA INDICACION DE CIRUGIA PROFILACTICA Y HALLAZGOS EN PIEZAS DE MASTECTOMIA

Las lesiones premalignas mamarias son un grupo heterogéneo con un riesgo de malignidad diverso. En 1932 Broders (76) definió el término carcinoma in situ como la lesión constituida por células malignas que no atraviesan la membrana basal, pero no fue hasta 1990 en que Tavasoli (77) diferenció la hiperplasia ductal atípica del carcinoma ductal in situ, considerando que este último debe tener un diámetro agregado mayor a 2 mm.

Además, como consecuencia de la generalización de la mamografía de cribado, la prevalencia de estas lesiones premalignas ha aumentado considerablemente.

El lugar donde se originan la mayoría de las lesiones es en la Unidad Terminal Ductal Lobulillar (TDLU), formada por un ducto terminal y varios acinos.

Para unificar criterios y establecer conductas terapéuticas en las lesiones premalignas y preinvasoras, Tavasoli (78) ha realizado la clasificación Neoplasia Mamaria Intraepitelial (MIN), que incluye la clasificación Ductal Intraepitelial Neoplasia (DIN), Lobular Intraepitelial Neoplasia (LIN), y Lesiones Papilares tipo Papilar.

La clasificación DIN del 2003 excluye la hiperplasia intraductal siendo (54):

- DIN 1a: Hiperplasia intraductal atípica aplanada.
- DIN 1b: Hiperplasia intraductal atípica no aplanada.
- DIN 1c: CDIS Grado 1.
- DIN 2: CDIS Grado 2.
- DIN 3: CDIS Grado 3.

Según esto, "las pacientes con hiperplasia tienen dos veces más riesgo de desarrollar un cáncer de mama, si la hiperplasia es atípica el riesgo es cuatro veces mayor".

El LIN indica un riesgo de desarrollar un cáncer infiltrante en la mama ipsilateral y contralateral, no es necesario obtener un margen quirúrgico libre, excepto en el LIN 3, CLIS pleomórfico, que se comporta como un CDIS (79).

El LIN se clasifica en (80):

- LIN 1: Hiperplasia lobulillar y LCIS, Grado Nuclear 1. Una proliferación que llena parcial o totalmente los acinos sin distenderlos.
- LIN 2: CLIS con o sin necrosis, Grado Nuclear 2. Llena y distiende los acinos pero preserva los contornos.
- LIN 3: CLIS pleomórfico, Grado Nuclear 3. Pleomorfismo nuclear. Grado Nuclear 3.

Las lesiones histológicas reconocidas que pueden suponer un aumento del riesgo histológico son las siguientes

- Hiperplasia atípica:

La hiperplasia ductal atípica es la lesión de riesgo (premaligna) de la mama más común. Lesión que muestra algunos, pero no todos los rasgos morfológicos del carcinoma ductal in situ (CDIS). Difiere de la hiperplasia usual en la presencia de hechos citológicos propios del CDIS de bajo grado y que no se califica como carcinoma o bien porque está mezclada con la Hiperplasia usual o retiene hechos arquitecturales de esta o bien porque aun siendo cualitativamente idéntica al CDIS, es una lesión cuantitativamente limitada.

- Carcinoma ductal in situ (CDIS):

No es una entidad biológica homogénea; diferentes subgrupos de CDIS requieren diferente tratamiento. Hasta recientemente, estos tumores se clasificaban en base a patrones arquitecturales (comedo, cribiforme, papilar, sólido y micropapilar) y presencia o ausencia de necrosis, pero con el mejor conocimiento de esta enfermedad se ha observado la gran heterogeneidad arquitectural existente, el alto componente subjetivo en su valoración y sobre todo el predominio de las formas mixtas, además de la escasa significación clínica de las diferentes formas, ya que cualquier subtipo arquitectural puede presentar cualquier grado nuclear, con necrosis o sin ella y es que los rasgos citonucleares, y también la necrosis, son de considerable importancia en el CDIS. Todos los estudios demuestran mayor frecuencia de recidiva local, tras la extirpación tumoral, en los carcinomas con alto grado nuclear o con necrosis de tipo comedo, por lo que en toda descripción de un CDIS deben figurar ambos datos, pues reflejan su potencial biológico.

- Carcinoma lobulillar in situ (CLIS) :

Neoplasia lobulillar que tiene el mismo lugar de origen que la mayoría de los CDIS, la unidad terminal dúctulo-lobulillar (UTDL), pero en él la diferenciación neoplásica se produce hacia estructuras acinares más que ductales.

La diferencia básica de ambas enfermedades se refiere a su consideración biológica: el CDIS es una lesión preinvasiva, que si desarrolla un carcinoma infiltrante tiende a producirse en su vecindad. Por el contrario, el CLIS más que una lesión preinvasiva, se considera una lesión de riesgo para carcinoma infiltrante, que de producirse va a asentar en cualquier lugar tanto de la mama ipsilateral como de la contralateral.

El CLIS es una neoplasia detectada incidentalmente por lo que su frecuencia es difícil de estimar. Enfermedad generalmente bilateral y muchas veces multicéntrica, no presenta rasgos mamográficos distintivos y tampoco es susceptible de diagnóstico citológico cierto mediante punción-aspiración.

3.17 PROFILAXIS PRIMARIA DEL CANCER DE MAMA: QUIMOPREVENCIÓN

La quimioprevención consiste en la utilización de determinados fármacos con la finalidad de impedir, o revertir la carcinogénesis, evitando así, el desarrollo de una neoplasia maligna. Para la prevención del cáncer de mama se han utilizado diferentes fármacos, que se exponen a continuación:

- **Tamoxifeno:**

Fármaco modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERMs), que tiene efectos estrogénicos y antiestrogénicos simultáneamente sobre varios tipos de tejidos. Su uso con fines de prevención, a pesar de datos contradictorios en la literatura (81), ha sido aprobado por la FDA tras presentarse los resultados del ensayo clínico NSABP-P1 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) (82) que mostró una reducción del 50% en la incidencia del cáncer de mama en el grupo intervención frente al grupo control (placebo) tras 5 años de tratamiento ($p < 0,001$). A pesar de esto, no se recomienda un uso generalizado de este fármaco como agente preventivo, por presentar efectos secundarios graves como son aumentar el riesgo de cáncer de endometrio y los fenómenos tromboembólicos

- **Raloxifeno:**

Pertenece al mismo grupo que el tamoxifeno pero a diferencia de este, no estimula el endometrio y se comporta en el útero como antagonista estrogénico. Demostró que se reducía la incidencia de cánceres invasivos en el ensayo MORE (83) cuyo objetivo inicial era demostrar la eficacia del fármaco en la osteoporosis, y esto dio lugar a la realización de estudios que comparaban el tamoxifeno frente al raloxifeno para la prevención del cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas (STAR). Se demostró igualdad en la efectividad para reducir el riesgo del cáncer de mama invasivo con menor riesgo de efectos secundarios tromboembólicos pero se observó un aumento del riesgo de cáncer de mama no invasivo con el raloxifeno, aunque las diferencias no fueron significativas (84)

- **Otros fármacos:**

Anastrozol, Letrozol y Exemestano, todos inhibidores no esteroideos de la aromatasa.

De todos estos fármacos solo el tamoxifeno ha sido autorizado por la FDA para su uso con fines preventivos, sin embargo, no se puede extrapolar hipótesis procedentes de ensayos de quimiprevención para mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2, dadas las características específicas del cáncer de mama en esta población como, por ejemplo, el porcentaje de tumores con receptores de estrógenos negativos

3.18 COSTES SANITARIOS DE LAS DIFERENTES ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

La prevención del cáncer de mediante la mastectomía profiláctica supone un aumento del gasto sanitario y por ello debe establecerse un equilibrio entre los beneficios esperados y la inversión económica necesaria (85).

La solución pasa por identificar criterios objetivos que permitan seleccionar a mujeres de alto riesgo y que en el momento actual se centran en las portadoras de una alteración genotípica del BRCA, la existencia de una predisposición familiar (cáncer hereditario) o la presencia de lesiones histológicas de alto riesgo, especialmente al carcinoma lobulillar in situ.

En cuanto a la mastectomía profiláctica contralateral conlleva un ahorro de costes en lo relativo a la prevención de cáncer de mama contralateral en mujeres menores de 50 años con cáncer de mama esporádico, unilateral y estadio precoz, pero los resultados son insuficientes para considerarla una medida coste efectiva (86).

Otros estudios determinan que la mastectomía contralateral ahorradora de riesgo es coste efectivo comparado con vigilancia en pacientes menores a 70 años, fundamentalmente para pacientes portadoras de mutación en genes BRCA (87).

Se sugiere que entre los portadores de mutaciones en BRCA1 / 2 la cirugía profiláctica podría ser rentable en comparación con la quimioprevención.

Sin embargo, el cribado anual con la RM y la mamografía constituye la estrategia más eficaz, ya que se asocia con la supervivencia más larga ajustada a la calidad de vida, aunque tiene un elevado coste (88).

Otro estudio sobre estrategias preventivas en mujeres sin cáncer y portadoras de mutaciones en los genes BRCA (quimioprofilaxis, cirugía profiláctica y vigilancia) las intervenciones con mejor ratio coste-efectividad, con y sin ajuste por AVAC fueron la ooforectomía aislada o combinada con mastectomía profiláctica.

Sin embargo, el porcentaje de mujeres de alto riesgo que deciden someterse a cirugía oscila entre 9 y 17%.

3.19 IMPACTO DE LA RECONSTRUCCIÓN MAMARIA INMEDIATA SOBRE LAS TERAPIAS ADYUVANTES

Como se ha mencionado anteriormente la reconstrucción mamaria inmediata puede condicionar un aumento de las complicaciones postoperatorias, lo que podría afectar al correcto escalamiento de los tratamientos adyuvantes, fundamentalmente el retraso en el inicio de la quimioterapia y/o radioterapia adyuvante.

Varios estudios concluyen que no existen retrasos significativos en el inicio de la terapia adyuvante (TA) en las pacientes sometidas a mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata (MBRMI), sin embargo, hasta un 39% de especialistas en oncología médica piensan que la reconstrucción interfiere negativamente (89), de hecho, estudios basados en grandes poblaciones sugieren que la adición de la RMI al tratamiento quirúrgico retrasa la planificación del mismo una media de 12 días (90).

Un metaanálisis reciente indica que retrasos mayores a 30 días pueden influir negativamente, incrementando las tasas de recidivas locales, a distancia y de mortalidad (91).

La mayoría de estudios no encuentran diferencias significativas en el inicio del TA tras mastectomía simple vs mastectomía con reconstrucción inmediata (21-60 días vs 29-61 días respectivamente) (92). Sin embargo, algunos autores si encontraron retrasos significativos cuando asociaban reconstrucción (93).

Un estudio reciente afirma que el grupo de pacientes que presentó complicaciones presentó retrasos en el inicio de la QT (56 versus 45 días; $p = 0,017$) y además las pacientes diabéticas, de mayor edad y con reconstrucción autóloga inmediata se asociaban con mayores retrasos (94).

En los estudios que realizan un análisis multivariante corrigiendo diversos factores clínicos, terapéuticos y diagnósticos se encontraron tiempos más cortos en el inicio del TA en las pacientes menores de 40 años (95) y cuando no se asociaba reconstrucción inmediata (96).

Kontos et al. encuentran un retraso significativo en la RMI con colgajo autólogo en comparación con mastectomía simple debido a complicaciones relacionadas con la reconstrucción (97).

En esta serie la única técnica que asocia una mayor tasa de complicaciones es el patrón corto de Wise, aunque se realizan pocos casos con esta técnica y en la actualidad ya apenas se utiliza.

Diversos estudios han tratado de identificar las diversas variables que correlacionan las características del paciente y la intervención quirúrgica con el efecto negativo en la supervivencia. No se encuentra esta relación entre la supervivencia libre de recaída (SLR) y libre de enfermedad (SLE) o supervivencia global (SG) en pacientes no metastásicos, siempre que la QT se iniciase dentro de los 3 primeros meses tras la cirugía (98). Aunque existen algunos estudios que obtienen conclusiones opuestas.

En lo que sí están de acuerdo la mayoría de autores es que la SLR y la SG disminuían significativamente si la QT se retrasaba más de 3 meses tras la cirugía (99).

3.20 RELACION ENTRE LA RECONSTRUCCION MAMARIA INMEDIATA Y LA RADIOTERAPIA

La radioterapia ha demostrado aumentar las tasas de complicación incluyendo infección, necrosis cutánea, contractura capsular, asimetría y la pérdida del implante (100), sin embargo los criterios para realizar mastectomías ahorradoras de piel que permitan una reconstrucción inmediata se han ido ampliando y parece seguro realizarlo incluso en pacientes sometidas previamente a radiación como parte del tratamiento conservador del cáncer de mama o las que precisan radioterapia adyuvante post-mastectomía (101,102).

En general, las tasas publicadas de complicaciones precoces en las pacientes sometidas a mastectomía ahorradora de piel tras radiación previa o posterior a la reconstrucción son superiores a las de las pacientes no radiadas, pudiendo superar el 30% de los casos (103).

En el estudio publicado recientemente por Sosin et al (104) se analizan tanto complicaciones precoces como secuelas y necesidad de cirugía de revisión en las dos cohortes de pacientes. En dicho estudio tanto la tasa de complicaciones preoperatorias precoces como el porcentaje de secuelas que requieren reintervenciones después del primer mes es superior en la cohorte de pacientes que recibe radioterapia adyuvante (33,3% versus 26,3% y 28,6% versus 10,5% respectivamente).

Spear (105) encuentra que la contractura capsular ocurre más frecuentemente en aquellas pacientes que reciben radioterapia adyuvante (40% de los casos versus 7,8% de las pacientes con radiación previa).

Además de la radioterapia, se han descrito algunos predictores específicos de las complicaciones tras mastectomía ahorradora de piel y pezón como son un IMC elevado, el tabaquismo activo y o el tipo de incisión realizada, siendo utilización la periareolar aquella asociada a mayor riesgo de necrosis del complejo areola-pezón (106).

La mayoría de autores concluyen que si bien la radioterapia, ya sea previa (107) o posterior a la mastectomía (108), sea causa de un mayor número de complicaciones estas no contraindican la realización de reconstrucción inmediata, justificado por unos adecuados resultados estéticos y a la satisfacción de las pacientes.

3.21 RECONSTRUCCIÓN MAMARIA INMEDIATA TRAS QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La terapia sistémica neoadyuvante basada en quimioterápicos (QTNA) en el cáncer de mama se administra antes del tratamiento quirúrgico para lograr una serie de objetivos clínicos (109). En tumores grandes, si se consigue una respuesta adecuada permite aumentar las tasas de cirugía conservadora al disminuir el tamaño tumoral, evitando la realización de mastectomía en algunas pacientes (110).

Además, las pacientes con axila clínicamente positiva al diagnóstico que responden a la QTNA se pueden beneficiar de la realización de biopsia selectiva del ganglio centinela tras el tratamiento, evitando el vaciamiento axilar en caso de resultar negativo (111).

Por otra parte, la respuesta a la QTNA es un importante indicador pronóstico que permite evaluar la respuesta del tumor durante el tratamiento (112). Esta respuesta está muy influenciada por el subtipo histológico. Los no luminales (con receptores hormonales negativos) y los tumores que sobreexpresan HER2 presentan las mayores tasas de respuesta patológica completa (RPC), en torno al 33-45%, mientras que los tumores luminales y HER2 negativos responden en un 15-23% (113).

Sin embargo, y a pesar de los avances terapéuticos incluyendo la QTNA, hasta un 45% de pacientes con cáncer de mama serán sometidas a mastectomía (114) y hasta un 20-40% asociarán alguna técnica reconstructiva con objeto de mejorar la calidad de vida y disminuir el impacto sociopsicológico de la mastectomía (115).

Aunque varios estudios aseguran viable realizar la reconstrucción inmediata tras mastectomías ahorradoras de piel en pacientes previamente sometidas a quimioterapia neoadyuvante (QTNA) (116), todavía resulta controvertido (117).

Muchos cirujanos dudan en realizar RMI tras QTNA porque podría aumentar la tasa de complicaciones, lo que se traduciría en un retraso en la administración de los tratamientos adyuvantes, como la radioterapia o trastuzumab (118).

Aurilio et al (119) informó tasas de recurrencia local significativamente altas en comparación con el grupo de mastectomía simple sin reconstrucción en pacientes con receptores estrogénicos negativos. Sin embargo, muchos otros estudios no mostraron un aumento significativo en las complicaciones en pacientes sometidas a RMI tras QTNA (120,121). Song et al (122) informaron que un metanálisis que incluyó 11 estudios demostró que la QTNA no aumenta la tasa de complicaciones en pacientes con RMI.

En un estudio prospectivo publicado por Donker et al (123) no solo no se demostró aumento de las complicaciones a corto plazo, sino que estas fueron significativamente inferiores (15% frente a 29%; $p = 0,042$) en las pacientes con RMI tras QTNA comparadas con las que recibieron QT adyuvante tras la RMI.

4. TRABAJOS PUBLICADOS

4. TRABAJOS PUBLICADOS

4.1. Cirugía Española, 2019

Influencia de la radioterapia sobre la reconstrucción mamaria inmediata posmastectomía ahorradora de piel. ¿Afecta igual antes que después?

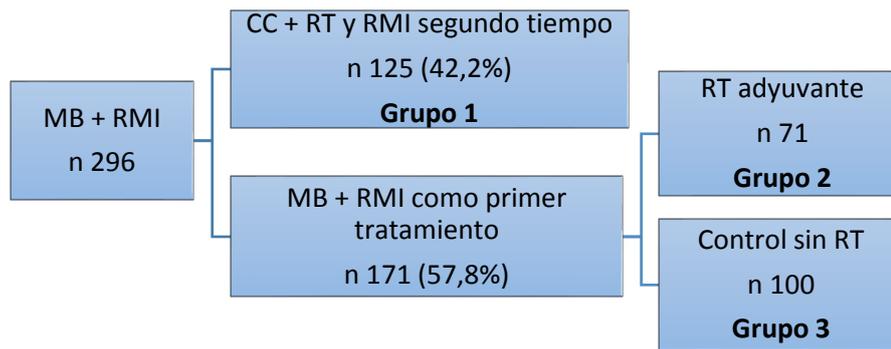
Marta Allué Cabañuz, María Dolores Arribas del Amo, Ana Navarro Barlés, Antonio Tomás Güemes Sánchez

Cir. Esp. 2019 Mar; 97(3):156-61. DOI: 10.1016/j.ciresp.2018.10.014

Objetivo: Evaluar las tasas de complicaciones y secuelas de la reconstrucción mamaria inmediata en pacientes con radioterapia previa o adyuvante, realizando un análisis comparativo con una cohorte sin radioterapia.

Métodos: Análisis observacional analítico de cohortes retrospectivo de pacientes sometidas a MB como tratamiento de cáncer de mama con RMI entre 2000-2016. Se evalúan tres grupos: Grupo 1: Pacientes previamente tratadas con cirugía local y radioterapia y MBRMI posterior, grupo 2 pacientes con MBRMI y radioterapia posterior por un cáncer de novo y grupo 3 pacientes con MBRMI sin radioterapia previa ni posterior.

Evaluamos variables demográficas, técnicas quirúrgicas y morbilidad postoperatoria.



Resultados: Se intervinieron un total de 296 pacientes con MBRMI.

- **Resultados Grupo 1. Pacientes con cirugía conservadora y radioterapia previa a la mastectomía con reconstrucción**

Desde la RT previa a la MBRMI paso una media de 21,69 meses (rango 3-180 meses) en este grupo de pacientes.

La tasa general de complicaciones postoperatorias fue del 28,8% (36 de 125 casos) y de secuelas y mal resultado cosmético a largo plazo del 33,6% (42/125) con una tasa de reintervención pasado el primer mes postoperatorio del 33,6% (42/125).

- **Resultados Grupo 2. Pacientes con reconstrucción inmediata y radioterapia adyuvante**

Se realizó radioterapia adyuvante tras mastectomía con reconstrucción con una media de 134,2±126,9 días tras la intervención (rango 19-344 días).

La tasa general de complicaciones postoperatorias en fue del 29,6% (21 de 71 casos) y de secuelas y mal resultado cosmético a largo plazo del 16,9% (12/71) y la tasa de reintervención pasado el primer mes postoperatorio fue de 16,9 % (12/71).

- **Resultados del Grupo 3. Cohorte control. Pacientes con mastectomía y reconstrucción inmediata sin radioterapia.**

Las pacientes sometidas a mastectomía bilateral y reconstrucción sin indicación de radioterapia adyuvante presentaron una tasa general de complicaciones del 30% (30/100) y de secuelas del 21% (21/100) y la tasa de reintervención pasado el primer mes postoperatorio fue de 20% (20/100).

Encontramos más secuelas en el grupo 1 con casi el doble de reintervenciones que en el grupo 2 (33,6 % vs 16,9% P =0. 067)

	GRUPO 1 n 125	GRUPO 2 n 71	GRUPO 3 n 100
COMPLICACIONES			
Necrosis cutánea	8 (6,4%)	6 (8,4%)	7 (7%)
Infección	6 (4,8%)	4 (5,6%)	5 (5%)
Seroma mantenido	7 (5,6%)	6 (8,4%)	6 (6%)
Hematoma	7 (5,6%)	2 (2,8%)	8 (8%)
Reintervención primer mes postoperatorio	8 (6,4%)	3 (4,2%)	4 (4%)
CAUSAS DE REINTERVENCIÓN POR SECUELAS			
Contractura capsular III/IV	16(12,8%)	9 (12,6%)	9 (9%)
Rotura implante	8 (6,4%)	1 (1,4%)	6 (6%)
Reconstrucción CAP	5 (4%)		
Resección pliegues cutáneos	5 (4%)		4 (4%)
Extrusión protésica	4 (3,2%)	1 (1,4%)	
Asimetría prótesis desplazada	2 (1,6%)		1 (1%)
Infección mantenida	2 (1,6%)	1 (1,4%)	1 (1%)

Conclusiones

La tasa de complicaciones a largo plazo y la tasa de reintervenciones es mayor en el grupo MBRMI con radioterapia previa que en los grupos MBRMI con radioterapia posterior o MBRMI sin radioterapia.

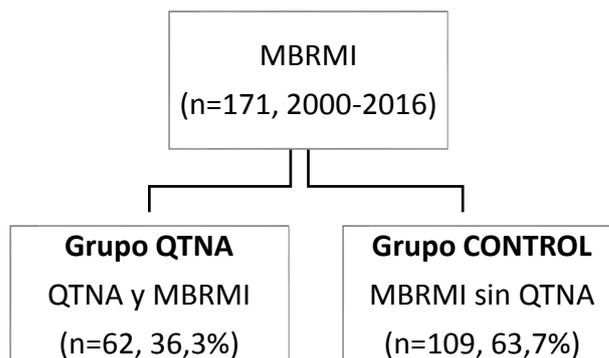
4.2. Cirugía Española, 2019

Reconstrucción inmediata mediante implante directo tras quimioterapia neoadyuvante. ¿Es una práctica segura? Cirugía Española, 2019.

Objetivo: Analizar y comparar las tasas de complicaciones, secuelas y reintervención, así como los resultados oncológicos entre las pacientes sometidas a QTNA y mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata (MBRMI) y las que no la precisaron

Métodos: Análisis observacional retrospectivo de casos-controles. Pacientes con cáncer de mama intervenidas de MBRMI mediante prótesis directa durante el periodo 2000-2016. Grupo que recibió QTNA emparejadas máximo 1:5 a las pacientes sin QTNA (Grupo control).

Evaluamos diferencias entre grupos mediante test Chi 2 o Fisher (variables cualitativas), U de Mann Whitney o T Student (variables cuantitativas). Análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan–Meier y test de log-rank. Programa estadístico SPSS 22.0.



Resultados

Un total de 171 pacientes con MBRMI, 62 pacientes (36,3%) tras QTNA y 109 pacientes (63,7%) en grupo control sin QTNA. Mediana de seguimiento de 52,0 (RIQ:23,0-94,0) meses.

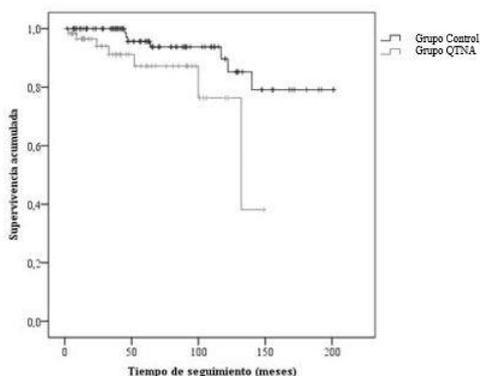
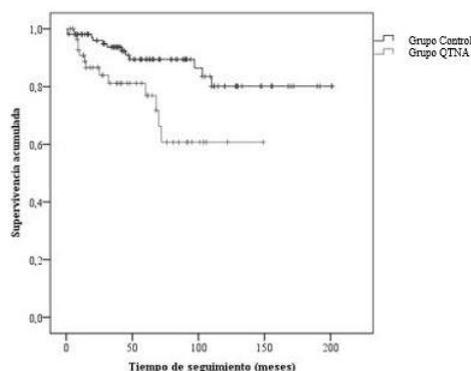
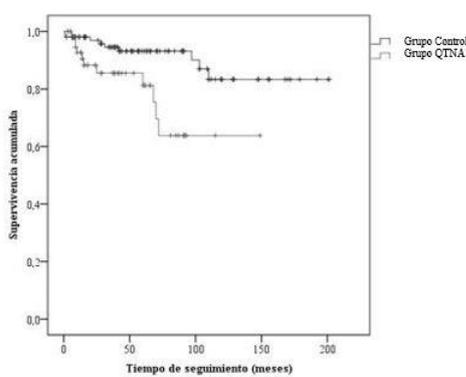
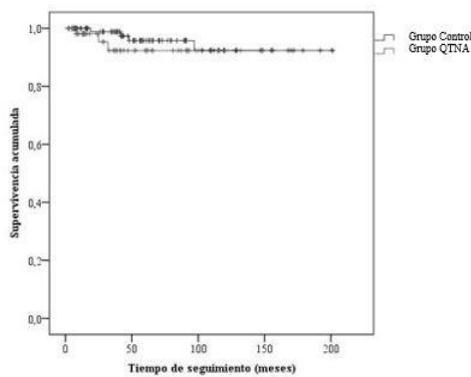
La indicación para practicar una MBRMI más frecuente en ambos grupos es la elección de la paciente (32,7%). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a tasa de complicaciones [24,2% en el grupo QTNA y 19,3% en grupo control ($p=0,44$)].

Sí existen diferencias en resultados oncológicos.

Resultados oncológicos

Un 8,2% de las pacientes fallecieron a causa de cáncer de mama durante el estudio, 7 pacientes fallecieron en el grupo de QTNA (11,3%) y 7 en el grupo control (6,5%).

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para SG (test de log-rank, $p=0,016$), SLE (test de log-rank, $p=0,005$), SLMD (test de log-rank, $p=0,004$) y SLRLR (test de log-rank, $p=0,368$) se exponen en la siguiente figura.

A. Exitus**B. Recidiva****C. Recidiva distancia****D. Recidiva local****Grupo QTNA:**

El tiempo medio de supervivencia global fue de 46,1 (IC95%: 36,2-55,9) meses, el tiempo medio de supervivencia libre de enfermedad fue de 40,6 meses (IC95%: 31,7-49,5), el tiempo medio de supervivencia libre de metástasis a distancia 39,8 meses (IC95%: 31,2-48,5) y el tiempo medio de supervivencia libre de recurrencia locorregional fue de 43,0 meses (IC95%: 33,5-52,5).

Grupo CONTROL:

El tiempo medio de SG fue de 75,9 (IC95%: 65,8-86,1) meses, el tiempo medio de SLE fue de 72,5 meses (IC95%: 62,4-82,6), el tiempo medio de SLMD 70,8 (IC95%: 60,7-80,9) y el tiempo medio de SLRLR fue de 71,3 (IC95%: 61,4-81,2) meses.

Existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para todas las variables excepto recidiva local. Se observa en las curvas de supervivencia y el análisis univariante muestra que las pacientes del Grupo QTNA tienen tres veces más riesgo que las pacientes del grupo control de presentar recidiva en un momento determinado del tiempo 3,009 (1,349-6,713).

Resultados oncológicos	Serie completa N 171 (%)	Grupo QTNA n 62 (%)	Grupo CONTROL n 109 (%)	p valor*
Recurrencia locoregional	7 (4,1)	3 (4,8)	4 (3,7)	0,705
Metástasis a distancia	21 (12,3)	11 (17,7)	10 (9,2)	0,144
Exitus	14 (8,2)	7 (11,3)	7 (6,5)	0,384
Recidiva	25 (14,6)	13 (21,0)	12 (11,0)	0,113

*Test de Fisher

Variabes	Univariante	HR	95% IC
QTNA sí/no			
Grupo CONTROL	Ref		
Grupo QTNA	0,007	3,009	1,349-6,713
Edad			
<35	Ref.		
35-50	0,547	0,637	0,146-2,771
>50	0,376	0,491	0,102-2,371
Estadío tumoral al diagnóstico			

I	Ref		
II	0,543	1,891	0,242-14,749
III-IV	0,092	5,788	0,749-44,737
Multifocalidad			
No	Ref.		
Sí	0,350	0,600	0,206-1,751
Status RE			
Negativo	Ref		
Positivo	0,481	0,753	0,343-1,656
HER2			
Negativo	Ref		
Positivo	0,176	1,721	0,785-3,774

Análisis Uni y Multivariante para recurrencia

Conclusiones

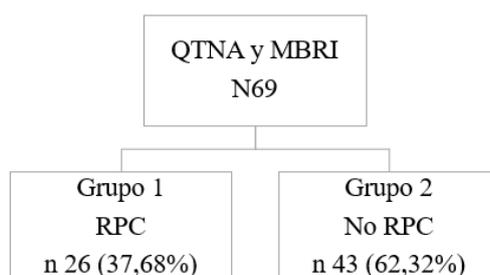
La RMI mediante prótesis directa tras mastectomías ahorradoras de piel es una opción viable de tratamiento para pacientes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia neoadyuvante

4.3. Cirugía Española, 2019

Factores relacionados con la obtención de respuesta patológica completa tras quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama y su efecto sobre la reconstrucción tras mastectomía ahorradora de piel.

Objetivo: Determinar factores relacionados con downstaging axilar y respuesta patológica completa (RPC), y como esta, condiciona la decisión de someterse a mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata (MBRMI).

Pacientes y Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes con cáncer de mama sometidas a QTNA y MBRMI entre 2000-2018. Se compararon dos grupos; 1) RPC y 2) no RPC. Se analizaron datos demográficos, anatomopatológicos y el estadio clínico inicial y final. Análisis estadístico descriptivo y comparativo.



Resultados

- Respuesta a QTNA

De toda la serie, 26 pacientes (37.68%) (Grupo 1) obtuvieron una RPC, mientras que 43 (62.32%) no la alcanzaron (Grupo 2).

Las pacientes del grupo 1 presentaban menor tamaño tumoral (T) al diagnóstico ($P = 0.006$) y eran más frecuentemente subtipo HER 2 ($P < .001$), pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al estado ganglionar (N) al diagnóstico ($P = 0.177$).

○ Downstaging axilar

De las 69 pacientes, 42 (60.8%) presentaban afectación axilar al diagnóstico y de ellas, 28 (66.8%) se negativizaron tras la QTNA. De las 42 pacientes con N positiva, 15 correspondían al grupo 1 con RPC y 27 al grupo 2.

En el grupo de RPC la tasa de negativización fue del 80% (12 de las 15 pacientes con N positiva), siendo en un 41.6 % tumores luminal B (5/12), 41.6% HER 2 (5/12) y 16.6% Triple negativo (2/12).

En el grupo 2, sin RPC la tasa de negativización axilar fue del 59.3% (16 de las 27 pacientes con N positiva) correspondiendo en 37.5% a tumores luminales B (6/16), 37.5% a HER2 (6/16) y 12.5% triple negativo (2/16).

Downstaging axilar	N positiva al inicio en la Serie completa (N 42)	N positiva al inicio en Grupo 1 (n 15)	N positiva al inicio en Grupo 2 (n 27)
Negativización N	28/42 (66.7%)	12/15 (80%)	16/27 (59.3%)
Luminal B	12/28 (42.8%)	5/12 (41.6%)	6/16 (37.5%)
HER2	12/28 (42.8%)	5/12 (41.6%)	8/16 (50%)
Triple negativo	4/28 (14.3%)	2/12 (16.6%)	2/16 (12.5%)

Las tasas de linfadenectomía axilar fueron similares [73.1% (19/26) en el grupo 1 y 83.72 % (36/43) en el grupo 2], sin embargo, las tasas de biopsia de ganglio centinela positivo que obligaron a la realización de un vaciamiento axilar fueron diferentes en ambos grupos [0% (0/19) en grupo 1 y 16.27% (7/36) en grupo 2], sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en función de si habían alcanzado la RPC o no ($p=0.12$).

- Decisión de someterse a MBRMI

En general, las pacientes de este estudio sometidas a mastectomía bilateral en lugar de cirugía conservadora no eran candidatas para esta, atendiendo a las propias características del tumor. Sin embargo, la decisión de realizar mastectomía bilateral en pacientes con un tumor unilateral, es decir, realizar la mastectomía profiláctica contralateral fue en un gran porcentaje de casos (31,8%) por elección de las propias pacientes.

La RPC no se asoció con la decisión de someterse a MBRMI, dado que de las pacientes que eligieron someterse a esta intervención sin tener otra indicación clínica de las expuestas en la Tabla II [22 de 69 pacientes (31,8%)] solo un 31,8% (7/22) presentaban RCP, el restante 68,1% (15/22) eran pacientes sin RPC.

Las indicaciones en las pacientes con RPC (grupo 1) fueron similares a las pacientes sin RPC (Grupo 2), a la elección de la paciente le siguen la multifocalidad y/o multicentricidad y el carcinoma inflamatorio, como vemos en la Tabla II, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,07$).

Indicaciones MBRI	Serie completa (N 69)	Grupo 1. RPC (n 26)	Grupo 2. No RPC (n 43)
<i>Cáncer bilateral</i>	2 (2,9%)	1 (3,8%)	1 (2,3%)
<i>Cáncer unilateral</i>	67 (87,1%)	25 (96,1%)	42 (97,7%)
• Elección de la paciente	22 (31,8%)	7 (26,9%)	15 (34,8%)
• Multifocalidad y/o Multicentricidad	20 (28,9%)	9 (34,6%)	11 (25,6%)
• Carcinoma lobulillar infiltrante (elección de la Pac.)	7 (10,1%)	2(7,7%)	5 (11,6%)
• Riesgo histológico	6 (8,7%)	2 (7,7%)	4 (9,3%)
• Mutaciones de los genes BRCA1 y 2	5 (7,2%)	3 (11,5%)	2 (4,6%)
• Carcinoma inflamatorio	4 (5,8%)	1 (3,8%)	3 (6,9%)
• Carcinoma ductal in situ extenso	3 (4,3%)	1 (3,8%)	2 (4,6%)

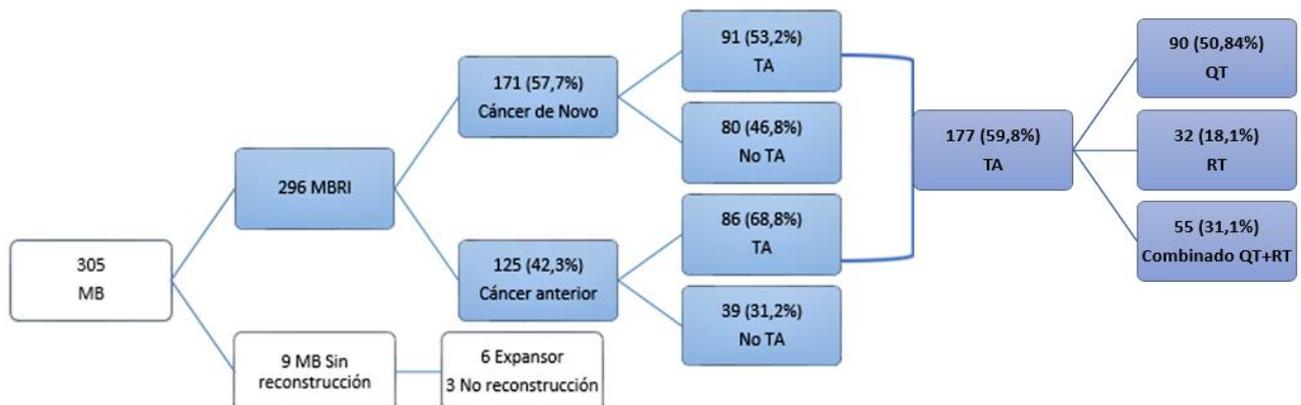
Conclusión: La RPC tras la QTNA no parece ser un factor de peso en la decisión de realizar la MBRMI

4.4. Revista de Cirugía, 2020

La mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata en pacientes con cáncer de mama ¿retrasa el inicio de terapias adyuvantes?

Objetivo: Revisar si la mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata (MBRMI) supone un retraso en el inicio del tratamiento adyuvante (TA).

Métodos: Análisis retrospectivo de pacientes con MBRMI como tratamiento de cáncer. Variables principales: tiempo transcurrido entre la cirugía y el inicio de la TA, definiendo retraso como más de 90 días. Otras variables: datos del paciente, tipo de intervención, complicaciones. Se analizan datos por tipo de intervención y si presentaban cirugía conservadora previa.



Resultados: Se intervinieron 296 pacientes con MBRMI, de ellas, 171 (57,7%) por cáncer de novo y 125 (42,3%) por neoplasia recidivada o un segundo primario (ipsi o contralateral).

La tasa general de complicaciones fue del 21% y no difirió entre los grupos con y sin radioterapia previa (p 0,05).

La técnica quirúrgica asociada a una tasa mayor de complicaciones fue el patrón corto de Wise. No hubo diferencias en el resto de técnicas quirúrgicas empleadas.

Las complicaciones en el postoperatorio inmediato se exponen a continuación.

Complicaciones	Toda la serie N 296 (%)
Necrosis cutánea	21 (7,1)
Seroma mantenido	19 (6,4)
Infección	15 (5,1)
Hematoma	17 (5,7)
Re intervención	15 (5,1)

- Retraso en el inicio de la TA

Se administró QT adyuvante a 145 pacientes (49,0%), sola o combinada con RT. La media de tiempo desde la cirugía al inicio de la TA fue de $70,3 \pm 117,1$ días desde la cirugía (rango 0- 948 días). Mediana (RIQ) = 38,0 (30,0-54,8).

Se realizó RT adyuvante como tratamiento único en 55 pacientes (18,6%) con una media de tiempo transcurrido desde la cirugía de $134,2 \pm 126,9$ días (rango 19-244 días). Mediana (RIQ) = 112,5 (53,0-159,0).

- Efecto de la reconstrucción inmediata en el retraso en el inicio de la TA

De las 296 pacientes sometidas a una MBRI, 171 (57,7%) recibieron TA. Comparando las pacientes sometidas a MBRI un 14,2% sufrió retraso frente al 12,5% que sufrieron las pacientes sin reconstrucción inmediata (9 pacientes incluidas en Figura 1), no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=1,000$).

- Efecto de la técnica quirúrgica en el retraso del inicio de la TA

Las diferentes técnicas influyen en el retraso del inicio de la TA como se expone en la tabla 4.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre realizar la mastectomía ahorradora de piel o no ($p=0,030$).

El 7,6% de las pacientes sometidas a mastectomía ahorradora de piel y adyuvancia la recibieron con retraso frente al 19,4% de las pacientes que se intervinieron mediante otra técnica.

Se observaron complicaciones en el 28% de pacientes con retraso y el 15,8% de pacientes sin retraso ($p=0,157$) pero las tasas de complicación no fueron diferentes significativamente.

Complicaciones según técnica reconstructiva	n/total (%)	Retraso > 90 días	p valor
Colgajos miocutáneos	21/96 (21,9)	6 (9,2)	0,184
Incisión lateral externa	34/167 (20,5)	6 (7,6)	0,030
Spira	54/242(22,3)	14 (19,7)	0,122
Patrón de Wise corto	3/17 (17,1)	4 (20,0)	0,492
Incisión radial externa	3/15 (20)	0 (0,0)	1,000

Retraso de >90 días en función de la técnica quirúrgica empleada. Los porcentajes se obtienen sobre el total de 592 procedimientos.

- Efecto de la radioterapia anterior en el retraso del inicio de la TA

Un total de 125 pacientes con un cáncer de mama anterior fueron tratadas con una MBRI, de las cuales 86 recibieron TA. (86/125, 68,8 %)

En la serie de pacientes que recibieron TA (n=177), comparando las pacientes con cáncer de novo (no radiadas previamente) con las pacientes radiadas por un cáncer anterior no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,151$) en cuanto al retraso en el inicio de la TA. [(51,41 \pm 65,9 días (rango 10-564). Vs. 65,38 \pm 78,8 días (rango 12-532)].

Intervalo días Cirugía- TA (D.S)(Rango)	Pacientes Cáncer de novo n 91	Pacientes Cáncer anterior n 86
Colgajos miocutáneos	32,6 \pm 13,8 (10-72)	58,45 \pm 56,01 (20- 296)
Incisión lateral externa	39,4 \pm 29,27 (10-194)	47,2 \pm 28,27 (12-151)
Spira	63,9 \pm 92,12 (18-564)	88,3 \pm 114,69 (13- 532)
Patrón Wise corto	37 \pm 30,8 (10-112)	54 \pm 25,9 (21-92)
Incisión radial externa	70,6 \pm 58 (25- 136)	86,5 \pm 99,3 (21-234)

Media de días entre la Cirugía y el inicio de la terapia adyuvante según los grupos de pacientes no radiados o radiados por Cáncer anterior, y la técnica empleada.

5. MEMORIA

5. MEMORIA

5.1. Objetivos

Objetivo principal:

- Analizar la efectividad y seguridad de la reconstrucción mamaria inmediata tras mastectomías ahorradoras de piel.

Objetivos secundarios:

- Establecer la incidencia de complicaciones y secuelas de la técnica en nuestra serie, y también según la técnica reconstructiva empleada
- Analizar la influencia de la radioterapia sobre la reconstrucción mamaria inmediata
- Evaluar el impacto de la reconstrucción mamaria inmediata en el inicio de los tratamientos adyuvantes
- Conocer los resultados de la reconstrucción inmediata tras quimioterapia neoadyuvante
- Determinar las indicaciones de mastectomía reductora de riesgo contralateral en pacientes con cáncer de mama y mastectomía bilateral profiláctica en pacientes sanas.
 - Establecer los hallazgos anatomopatológicos de las piezas de mastectomía y la incidencia de cáncer oculto
 - Conocer los resultados oncológicos en pacientes sometidas a mastectomía contralateral profiláctica o mastectomía bilateral profiláctica.

5.2. Metodología y Aportaciones del doctorando

5.2.1. Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional analítico de cohortes retrospectivo obteniendo información de la base de datos del servicio de Cirugía General del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza y mediante la revisión de historias clínicas de las pacientes intervenidas en este periodo que cumplieran los criterios de inclusión posteriormente expuestos.

El periodo seleccionado de recogida de datos incluye pacientes intervenidas desde el 1 de enero del año 2000 al 31 de diciembre de 2016. Se recogieron datos de seguimiento hasta diciembre de 2016, por lo que no todas las pacientes tienen un seguimiento mínimo de 5 años, pero si la mayor parte, incluso seguimientos superiores a 10 años.

POBLACION A ESTUDIO

Criterios de inclusión

Se incluye a todas las pacientes intervenidas de mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata en nuestro centro durante el periodo 2000-2016.

Se distinguen tres grupos de pacientes:

1. Pacientes con un cáncer de mama de diagnóstico reciente (cáncer de novo) en las que realizamos mastectomía bilateral como primer tratamiento quirúrgico.
2. Pacientes ya tratadas anteriormente por un cáncer de mama en las que realizamos la mastectomía bilateral (por ejemplo, pacientes con cirugía conservadora en las que los márgenes resultan afectos y realizamos la totalización de la mastectomía asociando

mastectomía reductora de riesgo contralateral) o mastectomía contralateral reductora de riesgo (pacientes que tienen realizada una mastectomía previamente).

3. Mujeres sin cáncer de mama que presentan factores familiares o genéticos de riesgo en las que realizamos una mastectomía bilateral puramente profiláctica o mastectomía reductora de riesgo.

Criterios de exclusión

Se excluyen pacientes con reconstrucción mamaria diferida y pacientes con reconstrucción en dos tiempos mediante la utilización de expansores.

No se excluyen pacientes en función de técnica quirúrgica empleada, edad u otros factores.

VARIABLES DE ESTUDIO

Se han identificado las siguientes variables de estudio:

Datos epidemiológicos (preoperatorios)

- Fecha de nacimiento
- Fecha de intervención quirúrgica
- Comorbilidades: HTA, DM, obesidad, vasculopatías

Categoría

- Grupo 1: Mastectomía bilateral como tratamiento primario de un cáncer de mama.
- Grupo 2: Mastectomía bilateral en pacientes con intervención previa por cáncer de mama. En este grupo se incluyen mastectomías unilaterales contralaterales en pacientes con una mastectomía realizada (bien por tumor contralateral de nueva aparición, necesidad de simetrización y otras indicaciones que se exponen más adelante), mastectomías como totalización de tumorectomías por recidiva o márgenes próximos, etc.
- Grupo 3: Mastectomía bilateral reductora de riesgo.

Indicación de la mastectomía bilateral como tratamiento primario del cáncer de mama en el grupo 1.

- Tumores bilaterales.
- Tumores unilaterales
- Carcinoma lobulillar infiltrante.
- Riesgo histológico (hiperplasia atípica, carcinoma in situ, clinging).
- Carcinoma multicéntrico o multifocal no susceptible de cirugía conservadora.
 - Multicentricidad como la presencia de 2 o más focos tumorales en distintos cuadrantes de la misma mama o a más de 5 centímetros del foco primario.
 - Multifocalidad se define como la presencia de 2 o más focos tumorales en un mismo cuadrante y a menos de 5 centímetros del foco primario.
- Gran componente in situ del tumor infiltrante encontrado en la biopsia diagnóstica preoperatoria.
- Alto riesgo por historia familiar (sin mutación conocida). Definido por dos o más familiares (al menos uno de ellos de primer grado afectados de cáncer de mama u ovario a edades tempranas, antes de los 50 años).
- Mutación conocida en genes BRCA 1y2 u otras mutaciones responsables del incremento del riesgo
- Elección de la paciente.

Indicación de la mastectomía bilaterales en el grupo 2

Los criterios de inclusión para el grupo de pacientes con diagnóstico de recidiva local o nuevo tumor primario fueron además de las expuestas para el grupo 1 las siguientes:

- Deseo de la Paciente de completar la mastectomía tras una cirugía conservadora primaria
- Imposibilidad de completar radioterapia tras cirugía conservadora y radioterapia previa.
- Necesidad de simetrización contralateral

En ambos grupos se excluyeron las pacientes con edad avanzada (más de 70 años) y carcinoma inflamatorio, así como las MBRI sin enfermedad oncológica presente o pasada (mastectomía profiláctica pura).

Indicación de la mastectomía bilateral reductora de riesgo en el grupo 3.

- Alto Riesgo por historia familiar (sin mutación conocida). Definido por dos o más familiares (al menos uno de ellos de primer grado afectados de cáncer de mama u ovario a edades tempranas, antes de los 50 años).
- Mutación conocida en genes BRCA 1y2 u otras mutaciones responsables del incremento del riesgo

Técnica quirúrgica. Tipo de reconstrucción mamaria inmediata:

La técnica quirúrgica utilizada fue similar en todas las pacientes, resección del tejido mamario, dejando finos colgajos de piel, variando la incisión cutánea y la preservación completa de CAP o utilizando un injerto libre de CAP.

Las incisiones varían según el tamaño y configuración de la mama afecta y la contralateral, del tamaño y localización del tumor, cicatrices previas y de la preferencia del cirujano, y deben planearse con vistas a la reconstrucción mamaria inmediata.

- Mastectomía subcutánea por incisión lateral externa.
- Mastectomía ahorradora de piel según patrón de Wise corto: se trata de un patrón típico de mamoplastia de reducción donde, además de la incisión periareolar, hay una prolongación vertical hacia el surco submamario con una extensión lateral y medial a lo largo del surco. De elección en mamas hipertrofiadas y ptósicas.
- Colgajos miocutáneos (habitualmente referido a colgajo de musculo dorsal ancho)
- Mastectomía ahorradora de piel subcutánea por incisión lateral externa
- Técnica de Spira modificada: prótesis con doble cubierta mediante un colgajo desepitelizado unido al músculo pectoral mayor e injerto libre del CAP tras biopsia intraoperatoria negativa de la base del pezón.
- Mastectomía ahorradora de piel y pezón por incisión radial externa.

La reconstrucción inmediata se realizó mediante implante directo de silicona de perfil anatómico en la mayoría de pacientes, excepto los casos en que se utilizó colgajo miocutáneo sin prótesis.

- Reconstrucción mediante tejido autólogo (con o sin prótesis asociada). Se emplearon dos técnicas, utilizando en la mayoría de casos el colgajo de Lattisimus Dorsi y en dos casos Colgajo de musculo recto abdominal.

Si es en el transcurso de un cáncer de mama:

- Ganglio centinela: si/no
- Linfadenectomía axilar: si/no

Complicaciones postoperatorias (durante el primer mes tras la intervención)

- Necrosis cutánea
- Infección
- Seroma mantenido (más de 7 días)
- Hematoma
- Re intervención antes de 30 días
- Causa de la reintervención
- Días hospitalización

Secuelas (pasado el primer mes tras la intervención)

- Mal resultado estético: pliegues cutáneos, contractura capsular, asimetría, etc.
- Reintervención más de un mes tras la cirugía: si/no
- Causa de la reintervención
- Fecha de la reintervención
- Retirada de prótesis si/no y causa

Hallazgos histológicos tras mastectomía profiláctica pura

- Ningún hallazgo patológico
- Hiperplasia atípica
- Carcinoma in situ ductal
- Carcinoma in situ lobulillar
- Hiperplasia plana (clinging)
- Carcinoma infiltrante

Hallazgos histológicos del tumor

- Tamaño tumoral en centímetros
- Ganglio centinela positivo: si/no
- Numero de ganglios centinelas
- Linfadenectomía axilar: si/no
- Número total de ganglios positivos tras la linfadenectomía axilar

Se categorizan cuatro subtipos tumorales:

- Luminal A (ER/PR+, HER2- y KI67 < 15%)
- Luminal B (ER/PR+, HER2- y KI67 > 15%)
- Her2 like (ER-, PR-, HER2+)
- Triple negativo (ER-, PR-, HER2-)

Administración de terapia neoadyuvante

- Si/no
- Tamaño tumoral inicial (T)
- Estado axilar inicial (N)
- Fecha de administración (inicio y finalización)
- Tipo de quimioterapia recibida
- Respuesta patológica completa: si/no
- Downstaging axilar: si/no

La respuesta patológica completa (RPC) fue definida como ausencia de enfermedad invasiva o in situ en mama y axila y la No RPC como todo lo que no se incluyese en la categoría anterior, incluyendo ausencia de respuesta o la respuesta parcial.

La evaluación axilar al inicio fue clínica, mediante exploración física, ecografía y punción con aguja fina clasificándolos en negativos o positivos. Tras la QTNA los ganglios fueron reevaluados mediante exploración física.

Las pacientes con ganglios positivos persistentes fueron sometidas a vaciamiento axilar (niveles I-II de Berg).

Las pacientes con ganglios positivos de inicio que se negativizaron fueron sometidas a biopsia selectiva del ganglio centinela y si el resultado fue positivo se realizó el vaciamiento axilar mientras que si fue negativo no se actuó sobre la axila.

Los regímenes de QTNA incluían antraciclina, taxano o una combinación de ambos. En las pacientes con sobreexpresión de HER2 se añadió Trastuzumab solo o combinado con Pertuzumab dependiendo del momento en que se administró el tratamiento.

Las indicaciones para recibir radioterapia adyuvante fueron Estadio III al diagnóstico o Estadio 2 con enfermedad residual tras QTNA.

Administración de terapia adyuvante

- Quimioterapia adyuvante si/no
- Fecha inicio Quimioterapia adyuvante

- Radioterapia adyuvante si/no
- Fecha de inicio Radioterapia adyuvante

Los criterios para considerar la necesidad de TA con QT y/o RT siguieron las guías y recomendaciones actualizadas en el momento del tratamiento de estas pacientes teniendo en cuenta que han variado durante los años del estudio.

Las indicaciones de RT son T3-T4, márgenes afectos/próximos, carcinoma in situ si margen afecto que no puede ser ampliado, N2 e individualizando los casos en tumores G3, Her 2+ o Triple negativo.

Los regímenes de QTNA incluyen antraciclina, taxano o una combinación. En pacientes con sobreexpresión de HER2 se añade Trastuzumab solo o combinado con Pertuzumab dependiendo del momento en que se administró el tratamiento.

Los criterios para considerar la necesidad de tratamiento adyuvante con radioterapia siguieron las guías y recomendaciones actualizadas en el momento del tratamiento de estas pacientes, así como las pautas y duraciones de los mismos, teniendo en cuenta que han variado durante los años del estudio.

En las pacientes sometidas a mastectomía ahorradora de piel con RMI las indicaciones han sido las mismas que tras una mastectomía estándar, es decir irradiación de pared costal en Tumores de gran tamaño T3-T4, Márgenes afectos o próximos, Carcinoma in situ si margen afecto que no puede ser ampliado. Irradiación de Pared costal y cadenas axiloclavicular si más de 1 ganglio afecto, tumores T4, e individualizando los casos en tumores G3, Infiltración linfovascular, Her 2 (+) o Triple negativo.

Status actual

- Recidiva tumoral: si/no
- Local si/no
- A distancia si/no
- Fecha detección de recidiva (radiológica o histológica)
- Última fecha de visita en consulta de paciente viva sin recidiva
- Última fecha visita en consulta de paciente viva con recidiva
- Fecha ultima RMN normal

5.2.2. Métodos analíticos

DESARROLLO DEL ESTUDIO

Los datos del estudio han sido obtenidos mediante la revisión de las historias clínicas de las pacientes, que se ha realizado durante el periodo 2015-2017.

Asimismo, una única persona ha revisado toda la información para asegurar tener los mismos criterios.

La doctorando se ha encargado del diseño de la base de datos, revisión de historias clínicas y recogida de datos, cumplimentación de la base, análisis de resultados e interpretación de los mismos. Asimismo, redacción de los artículos, bajo la supervisión y tutela del Director de la tesis.

- Control de Sesgos

Para evitar un sesgo de información de las pruebas por parte del equipo investigador, se realizó un enmascaramiento en la aplicación de las técnicas, es decir que las técnicas evaluadas arrojaron sus resultados sin que se conociera el resultado del evaluado

- Control de errores

Se realizó control de calidad de la información recolectada. Para verificar la exactitud de las anotaciones en la base de datos, se tomó una muestra al azar (10%) las cuales se confrontaron con la información obtenida de las historias clínicas. En caso de inconsistencias o datos incompletos, se revisó la historia clínica del paciente. Convenientemente, se asoció a la base de datos un libro de códigos en el que se detallaron los nombres de las variables utilizadas, su tipo y rango de valores, su significado.

Durante el estudio se verificaron las omisiones y los errores importantes:

- Ausencia de errores o transposiciones con los datos de identificación, fecha.
- Que se hayan llenado todos los datos de manera correcta de las variables precodificadas.
- Que los valores de las variables claves estén dentro del intervalo permisible.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis descriptivo de la población en estudio se realizó un análisis exploratorio de las variables cuantitativas a través de los estadísticos de rango, media, mediana y desviación estándar y las variables cualitativas se describieron por medio de frecuencias y porcentajes.

Se aseguró la calidad de los datos previo al análisis estadístico

Para identificar posibles relaciones en ambos grupos se realizaron pruebas de significancia entre cada una de las variables de exposición y la presencia o no de una recaída local o sistémica.

Las variables categóricas fueron analizadas con χ^2 y aquellas que tenían valores en la celda inferiores a 5, con test de Fisher. La significancia se consideró en $p < 0,05$.

Se calculó la supervivencia como el tiempo desde la intervención quirúrgica de mastectomía bilateral hasta la aparición de recaída local o sistémica durante el período de estudio. Se presentó un tipo de censura (C) que fue la falta de ocurrencia del evento al finalizar el período de observación.

Se estableció la incidencia acumulada basada en el enfoque de Kaplan Meier del evento de recaída local, como se muestra en la ecuación 1. Este cálculo está basado en la probabilidad de recaída local en el momento en que se evidencia medicamente las mismas.

Para cada tiempo medido en meses en que se presentó recaída en la población de estudio se calculó la incidencia acumulada por medio de la cual se establecieron las curvas de supervivencia. Para las observaciones previamente censuradas no se realizaron cálculos de probabilidad ya que no representaron ningún evento pero fueron contabilizadas en el denominador de la ecuación 1.

Para la realización de los cálculos se emplearon dos paquetes estadísticos. En el contraste de hipótesis se utilizó la versión 21 del SPSS para Windows. En los cálculos epidemiológicos se empleó el programa Excel de Microsoft Office 2013.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En todo momento se ha conservado la confidencialidad de la información contenida en las historias clínicas de las pacientes y la identidad de las pacientes en la matriz de datos fue codificada.

Este estudio fue aprobado por el comité ético del Centro y por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (C.P. - C.I. PI16/002)

5.3. Conclusiones finales

Primera: La reconstrucción inmediata mediante colocación de prótesis directa tras mastectomía ahorradora de piel es una técnica segura con buenos resultados en términos de complicaciones y secuelas tanto en pacientes con un cáncer de mama como en pacientes sanas en las que se realiza como método de reducción de riesgo.

Segunda: La tasa de complicaciones a largo plazo y la tasa de reintervenciones es mayor en el grupo de pacientes que ha recibido radioterapia previa que en los grupos con radioterapia posterior o sin radioterapia.

Tercera: La reconstrucción inmediata tras mastectomía ahorradora de piel en pacientes intervenidas por un cáncer de mama no condiciona un retraso significativo en el inicio de la terapia adyuvante.

Cuarta: La RMI tras mastectomías ahorradoras de piel puede ser una opción viable de tratamiento para pacientes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia neoadyuvante.

Quinta: La respuesta patológica completa tras el tratamiento neoadyuvante no parece ser un factor de peso en la decisión de realizar la MBRMI.

6. APÉNDICE

6. APÉNDICE

6.1. Criterios de calidad de las publicaciones

Artículo 1:

Título: Influencia de la radioterapia sobre la reconstrucción mamaria inmediata posmastectomía ahorradora de piel. ¿Afecta igual antes que después?.

Autores: Allué M, Arribas MD, Navarro A, Güemes A.

Revista: Cirugía Española Volumen. 97. Número 3. Páginas 156-161

DOI: 10.1016/j.ciresp.2018.10.014. Fecha de publicación: 10 Dic 2018

Editorial: ELSEVIER

Categoría de JCR® (2018): Factor de Impacto: 0,835. Cuartil en la categoría: Q4

Artículo 2:

Título: Reconstrucción inmediata mediante implante directo tras quimioterapia neoadyuvante. ¿Es una práctica segura?

Autores: Marta Allué Cabañuz, María Dolores Arribas del Amo, Ismael Gil Romea, María Pilar Val-Carreres Rivera, Ramón Sousa Domínguez, Antonio Tomás Güemes Sánchez

Revista: Cirugía Española. 2019 Sep. 14 (online)

DOI: DOI: 10.1016/j.ciresp.2019.07.003

ISSN: 0009-739

Editorial: ELSEVIER

Categoría de JCR® (2018): Factor de Impacto: 0,835. Cuartil en la categoría: Q4

Artículo 3:

Título: Factores relacionados con la obtención de respuesta patológica completa tras quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama y su efecto sobre la reconstrucción tras mastectomía ahorradora de piel.

Autores: Allué M, Arribas MD, Navarro A, Güemes A.

Revista: Cirugía Española (Aceptado no publicado)

ISSN: 0009-739

Editorial: ELSEVIER

Categoría de JCR® (2018): Factor de Impacto: 0,835. Cuartil en la categoría: Q4

Artículo 4:

Título: La mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata en pacientes con cáncer de mama ¿retrasa el inicio de terapias adyuvantes?

Autores: Marta Allué Cabañuz

Revista: Revista de Cirugía volumen 72, Núm. 2 (2020)

eISSN:2452-4549

ISSN: 2452-4557

Editorial: ELSEVIER

6.2. Copia cartas aceptación artículos no publicados

Cirugía Española <em@editorialmanager.com>
Lun 23/09/2019 15:56
Usted

↩ ↶ → ...

Apreciada Mrs. Allue:

Nos es grato comunicarle que el Comité Editorial de Cirugía Española ha aceptado el artículo "Factores relacionados con la obtención de respuesta patológica completa tras quimioterapia neoadyuvante en cáncer de mama y su efecto sobre la reconstrucción tras mastectomía ahoradora de piel. Effect of Complete pathological response related factors after neoadjuvant chemotherapy on skin-sparing mastectomy and breast reconstruction." (Ref. CIRES-19-338R2) que tuvo la gentileza de remitirnos para su publicación en la misma.

Recuerde, asimismo, que en su momento le remitiremos las pruebas de autor en formato *.pdf a la dirección electrónica que nos proporcionó.

Agradecemos por su colaboración, aprovechamos para saludarle muy cordialmente,

Comité editorial
Cirugía Española

6.3. Renuncia de otros coautores

ANTONIO TOMÁS GÜEMES SÁNCHEZ, Profesor Titular del Área de Cirugía de la Universidad de Zaragoza,

CERTIFICA:

Que todos los coautores firmantes de dichas publicaciones están de acuerdo en que se presenten como parte de la tesis doctoral por compendio de publicaciones de Doña Marta Allué Cabañuz y renuncian a que se puedan presentar como parte de otras tesis doctorales en esta modalidad.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Chang-Claude J. BRCA ½ and the prevention of the breast cancer. En: Khoury MJ, Little J, Burke W, editors. Human Genome Epidemiology. Oxford University Press; 2004. P.451-74
2. Asociación Española contra el cáncer (AECC). Cáncer de mama: Incidencia (actualizado 2018)
3. López-Abente G, Pollán.M, Aragonés.N, Pérez. B, Hernandez. V, Suárez.B et al. Plan integral del Cáncer. Situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo.
4. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta
5. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. Lancet Oncol.2013 Nov;14(12):1165-74.
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC. <http://globocan.iarc.fr>
7. Val Gil JM, Lopez MF, Rebollo FJ, Utrillas AC, Minguillón A. Cáncer de mama y mastectomía. Estado actual. Cir Esp 2001;69:56-64
8. Giuliano.A, Connolly.J, Edge.S, Mittendorf.E, Rugo.H, Solin.L et al. Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual.Updates to the AJCC Breast TNM Staging System: The 8th Edition 2017; 67 (4)
9. Perou C, Sorlie T, Eis van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CAen M, et al. Molecular portraits of human tumors. Nature 2000;406:747-52.
10. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(11):CD002748.
11. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck- Eidens D, Neuhausen S, et al. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. Nature Genet 1996;12:333-7
12. Holt JT, Thompson ME, Szabo C, Robinson-Benion C, Arteaga CL, King MC et al. Growth retardation and tumour inhibition by BRCA1. Nat Genet 1996; 12:298-302
13. Gomez F. Evaluación Cuantitativa del riesgo de cáncer de mama. Rev Med Clin Condes. 2006;17(4):149-63:
14. Izquierdo Sanz M., Sabadell Mercadal D. Estilo de vida y cáncer de mama. Manual de práctica clínica en Senología y Patología mamaria. ISBN 978-84-608-1664-5.
15. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer 1989;63:181-7.

16. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, e Gelman R, Connolly JL, Schnitt St al. Relationship of patient age to pathological features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cáncer. *J Clin Oncol* 1994;12:888-94.
17. Sabadell.MD, Izquierdo. M, Prats. M, Modollel. A. Factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama. *Fundación española de Senología y Patología mamaria*.2017
18. Kummerow KL, Du L, Penson DF, Shyr Y, Hooks MA. Nationwide trends in mastectomy for early-stage breast cancer. *JAMA Surg.* 2015 Jan;150(1):9-16. doi: 10.1001/jamasurg.2014.2895.
19. Garcia-Etienne CA, Tomatis M, Heil J, Friedrichs K, Kreienberg R, Denk A et al.Mastectomy trends for early-stage breast cancer: a report from the EUSOMA multi-institutional European database. ; *Eur J Cancer.* 2012 Sep;48(13):1947-56.
20. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11):CD002748.
21. Balch CM. Mastectomies on the rise for breast cáncer: “the tide is changing”. *Ann Surg. Oncol* 2009
- 22.Kuerer.HM. Is the rising use of bilateral mastectomy for unilateral breast cancer advantageous? reviewing Kurian AW et al. *JAMA* 2014 Sep 3 Newman LA. *JAMA* 2014 Sep 3
23. Toth BA, Forley BG, Calabria R. Retrospective study of the skinsparing mastectomy in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.*1999;104:77-84.
24. Carlson GW, Bostwick J 3rd, Styblo TM, Moore B, Bried JT, Murray DR, et al. Skin sparing mastectomy, oncologic and reconstructive considerations. *Ann Surg.* 1997;225:570-5
25. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al.E. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005;366:2087-106.,
26. Rusby JE, Smith BL Gui GP. Nipple-sparing mastectomy.*Br J Surg.*2010;97:305–16.
27. Didier F, Radice D, Gandini S, Bedolis R, Rotmensz N, Maldifassi A, et al. Does nipple preservation in mastectomy improve satisfaction with cosmetic results, psychological adjustment, body image and sexuality? *Breast Cancer Res Treat.* 2009;118: 623–33
28. Eldor L, Spiegel A. Breast reconstruction after bilateral prophylactic mastectomy in women at high risk for breast cancer. *Breast J.* 2009;15:S819.

29. Morrow M, Mehrara B. Prophylactic mastectomy and the timing of breast reconstruction. *Br J Surg.* 2009;96:1–2.
30. Garcia-Etienne CA, Cody HS, III, Disa JJ, Cordeiro P, Sacchini V. Nipple-sparing mastectomy: initial experience at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center and a comprehensive review of literature. *Breast J.* 2009;15:440–9.
31. Lagios MD, Gates EA, Westdahl PR, Richards V, Alpert BS. A guide to the frequency of nipple involvement in breast cancer. A study of 149 consecutive mastectomies using a serial subgross and correlated radiographic technique. *Am J Surg.* 1979;138:135–42.
32. National Comprehensive Cancer Network. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. TM Breast Cancer. V.1.2012
33. Freeman BS. Subcutaneous mastectomy for benign breast lesions with immediate or delayed prosthetic replacement. *Plast Reconstr Surg Transplant Bull.* 1962;30:676–82.
34. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, Rey P, Martella S, Didier F, et al. Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO). *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117:333–8.
35. Gerber B, Krause A, Dieterich M, Reimer T, Kundt G. The oncological safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study. *Ann Surg.* 2009;249:461–8.
36. Shaw WW. Microvascular free flap breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 11:333-41, 1984
37. Lozano.A, Roldán.P, Escudero.F. Breast reconstruction with the transverse rectus abdominis musculocutaneous (TRAM) flap. *Anales Sis San Navarra* 2005; vol.28 supl.2
38. Gomes.T.A, Chavarria.F. A, Dewever, M; López. AB; Muñoz.J; Palacin.J. A et al. Role of Plastic Surgeon in Breast Unit: 20 years review. *Cir. plást. iberolatinoam.* vol.39 no.2 abr./jun. 2013
39. Goldwyn RM. Vincenz Czerny and the beginnings of breast reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 1978; 61: 673-681.
40. Rigotti G, Marchi A. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2007. Apr 15, 119(5): 1409-22.
41. Khoo A, Kroll SS, Reece GP, Miller MJ, Evans GR, Robb GL, et al. A comparison of resource costs of immediate and delayed breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1998;101:964-8.

42. Mandrekas AD, Zambacos GJ, Katsantoni PN. Immediate and delayed breast reconstruction with permanent tissue expanders. *British Journal of Plastic Surgery* 1995; 48(8):572-8.
43. Desch CE, Penberthy LT, Hillner BE, McDonald MK, Smith TJ, Pozez AL et al. A sociodemographic and economic comparison of breast reconstruction, mastectomy, and conservative surgery. *Surgery* 1999; 125(4):441-7.
44. Ramos. M. Skin-sparing mastectomy: an alternative to conventional mastectomy sparing mastectomy: an alternative to conventional mastectomy. *Cirugía española* 2008; 84 (4):181-7.
45. Reza.M, Andradas.E, Blasco JA. Reconstrucción mamaria inmediata. Revisión sistemática y evaluación de resultados en una unidad de RMI de la Comunidad de Madrid. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS), Agencia Lain Entralgo; Noviembre 2005
46. Sierra García. A. Complications in breast surgery. *Cirugia Española* 2001; 69(3):211-216
47. Aitken DR, Minton JP. Complications associated with mastectomy. *Surg Clin North Am* 1983;24: 1331-1352
48. Hultman.CS, Daiza.S. Skin-sparing mastectomy flap complications after breast reconstruction: review of incidence, management, and outcome. *Ann Plast Surg.* 2003;50:249-55.
49. Abenaa M. Brewster A Parker P. Current knowledge on contralateral prophylactic mastectomy among women with sporadic breast cáncer. *The oncologist* 2011;16:935-941
50. Tuttle TM, Jarosek S, Habermann EB, Arrington A, Abraham A, Morris TJ et al. Increasing rates of contralateral prophylactic mastectomy among patients with ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009; 27(9):1362-7.
51. Giuliano AE, Boobol S, Degnim A, Kuerer H, Leith AM, Morrow M. Society of surgical oncology: position statement on prophylactic mastectomy. Approved by the Society of Surgical Oncology Executive Council. March 2007. *Ann Surg Oncol.* 2007;14 (9):2425-7
52. Nekhyudov L, Bower M, Herrinton LI, Altschuler A, Greene SM, Rolnick S, et al. Women's decision-making roles regarding contralateral prophylactic mastectomy. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005; (35):55-60
53. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods LE. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340: 77-84.
54. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, Neuhausen SL, van 't Veer L, Garber JE et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 15;22(6):1055-62.

55. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11):CD002748.
56. Risk reducing mastectomy breast reconstruction and patient satisfaction in Norwegian. *The Breast*, volumen 23, issue 1, february 2014, pages 38-43
57. Histopatological findings and follow-up after prophylactic mastectomy .*European Journal of surgical oncology (EJSO)*, Volume 34, Issue 10, October 2008, pages 1148-1154
58. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer genetics study Consortium. *JAMA* 1997;277(12): 997-1003.
59. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium. Lancet* 1994;343: 692-5.
60. Grann VR, Panageas KS, Whang W, Antman KH, Neugut AI. Decision analysis of prophylactic mastectomy and oophorectomy in BRCA1-Positive or BRCA2-Positive patients. *J Clin Oncol* 1998;16: 979-85. Medline
61. Schrag D, De Kuntz KM, Garber JE, Weeks JC. Decision analysis--effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 1997; 336:1465-71
62. Chung. A, Sacchini.V. Nipple-sparing mastectomy: Where are we now? *Surgical Oncology.*2008;17(4):261-6
63. Goldman LD, Goldwyn RM. Some anatomical considerations of subcutaneous mastectomy. *Plast Reconst Surg* 1973;51: 501-5.
64. Rosen PP, Tench W. Lobules in the nipple: frequency and significance for breast cancer treatment. *Pathol Ann* 1985;20: 317-22
65. Laronga C, Kemp B, Johanston D, Robb GL, Singletary SE. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 1999;6: 609-13.
66. Palmer Palmer BV, Mannur KR, Ross WB. Subcutaneous mastectomy with immediate reconstruction as treatment for early breast cancer. *Br J Surg* 1992;79: 1309-11.
67. Rubin LR. Prophylactic mastectomy with immediate reconstruction for the high-risk woman. *Clin Plast Surg* 1984;11: 369-81.
68. Pennissi VR, Capzzi A. Subcutaneous mastectomy data: A final statistical analysis of 1500 patients. *Aesth Plast Surg* 1989;13: 15-21.

69. Nemecek JR, Young VL, Lopez MJ. Indications for prophylactic mastectomy. *Mo Med* 1993;90: 136-40.
70. Cheung KL, Blamey RW, Robertson JFR, Elston CW, Ellis IO. Subcutaneous mastectomy for primary breast cancer and ductal carcinoma in situ. *J Surg Oncol* 1997;343-7.
71. Gabriel SE, Woods JE, O'Fallon M et al. Complications leading to surgery after breast implantation. *N Engl J Med* 1997;336: 677-82
72. Julian-Reynier C, Bouchard L, Gareth D, Eisinger F, Foulkes W, Kerr B, et al. Women's attitudes toward preventive strategies for hereditary breast or ovarian carcinoma differ from one country to another. Differences among English, French and Canadian women. *Cancer* 2001; 92: 959-968.
73. Josephson U, Wickman M, Sandelin K. Initial experiences of women from hereditary breast cancer families after bilateral prophylactic mastectomy: a retrospective study. *Eur J Surg Oncol*. 2000 Jun;26(4):351-6
74. Tercyak KP, Peshkin BN, Brogan BM, DeMarco T, Pennanen MF, Willey SC et al. Quality of life after contralateral prophylactic mastectomy in newly diagnosed high-risk breast cancer patients who underwent BRCA1/2 gene testing. *J Clin Oncol*. 2007 Jan 20;25(3):285-91.
75. Kuerer H, Shelley E, Anthony J, Adams R, Crawford B, Aubry W, et al. National health insurance coverage policies breast and ovarian cancer prophylactic surgery. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(5): 325-332.
76. Broders A.C. Carcinoma in situ contrasting with benign infiltrating epithelium. *JAMA* 1932; 99:1670-4.
77. Tavassoli F.A., Norris H.J. A comparison of the results of long term follow up of atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. *Cancer* 1990; 65:518-29
78. Tavassoli, F.A., Hoeffler H., Rosai J. et al. Intraductal proliferative lesions. In: Tavassoli F.A, Devilee P. (eds). *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and genetics of Tumor of the breast* 978-3-540-45120-4 .
79. Liebens F., Cardinael S., Schillings A.P., Mendez V, Demoulin C, Cusumano P et al. Current management of Lobular in situ neoplasia. *JBR-BTR* 2008; 91(4):166-7.
80. Apple S.K., Martin M., Moatamed N.A. Significance of lobular intraepithelial neoplasia at margins of breast conservation specimens: a report of 38 cases and literature review. *Diagnostic Pathology* 2010;5:54.
81. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian

randomized trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. Lancet 1998; 352(9122):93-7

82. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, Baum M, Cawthom S, Coates A, et al. First results from the international Breast Cancer intervention Study (IBIS-I): a randomized prevention trial. Lancet 2002; 360:817-24

83. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. Breast Cancer Res Treat. 2001; 65(2):125-34

84. Vogel VG, Constantino JP, Wickerhama DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN. Effects of tamoxifen vs raloxifen on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. JAMA 2006; 295;23:2727-39

85. Elkowitz A, Colen S, Slavin S, Seibert J, Weinstein M, Shaw W. Various methods of breast reconstruction after mastectomy: an economic comparison. Plast Reconstr Surg. 1993;92:77-83

86. Deshmukh AA, Cantor SB, Crosby MA, Dong W, Shen Y, Bedrosian I et al. Cost of contralateral prophylactic mastectomy. Ann Surg Oncol. 2014;21(9):2823-30

87. Zendejas B, Moriarty JP, O'Byrne J, Degnim AC, Farley DR, Boughey JC. Cost-effectiveness of contralateral prophylactic mastectomy versus routine surveillance in patients with unilateral breast cancer. J Clin Oncol. 2011;29(22):2993-3000.

88. Grann VR, Patel PR, Jacobson JS, Warner E, Heitjan DF, Ashby-Thompson M et al. Comparative effectiveness of screening and prevention strategies among BRCA1/2-affected mutation carriers. Breast Cancer Res Treat. 2011;125(3):837-47

89. Wanzel KR, Brown MH, Anastakis DJ, Regehr G. Reconstructive breast surgery: referring physician knowledge and learning needs. Plast Reconstr Surg 2002; 110(6):1441-50

90. Bleicher RJ, Sigurdson ER. Breast cancer. Introduction. Curr Probl Cancer. 2012;36(5):232-3.

91. Raphael M, Biagi JJ, Kong W, Mates M, Booth CM, Mackillop WJ et al. The relationship between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2016;160(1):17-28

92. Hamahata A, Kubo K, Takei H, Saitou T, Hayashi Y, Matsumoto H et al. Impact of immediate breast reconstruction on postoperative adjuvant chemotherapy: a single center study. Breast Cancer. 2013;22:1-5

93. Lee J, Lee SK, Kim S, Koo MY, Choi MY, Bae SY et al. Does immediate breast reconstruction after mastectomy affect the initiation of adjuvant chemotherapy? *J Breast Cancer*. 2011;14:322–27.
94. Cohen O, Lam G, Choi M, Ceradini D, Karp N. Risk factors for delays in adjuvant chemotherapy following immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2018;142(2):299-305.
95. Alderman AK, Collins ED, Schott A, Hughes ME, Ottesen RA, Theriault RL, et al. The impact of breast reconstruction on the delivery of chemotherapy. *Cancer*. 2010;116:1791–800.
96. Vandergrift JL, Niland JC, Theriault RL, Edge SB, Wong YN, Loftus LS et al. Time to adjuvant chemotherapy for breast cancer in National Comprehensive Cancer Network institutions. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105:104–12
97. Kontos M, Lewis RS, Lüchtenborg M, Holmberg L, Hamed H. et al. Does immediate breast reconstruction using free flaps lead to delay in the administration of adjuvant chemotherapy for breast cancer? *EJSO*. 2010;36:745-49.
98. Sanchez J, Ruiz A, Martin M, Anton A, Munarriz B, Plazaola A et al. Influence of timing of initiation of adjuvant chemotherapy over survival in breast cancer: a negative outcome study by the Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM). *Breast Cancer Res Treat* 2007;101(2):215–23.
99. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(30):4888-94.
100. Clemens M, Steve K. Current perspectives on radiation therapy in autologous and prosthetic breast reconstruction. *Gland Surg*. 2015;4:222-231
101. Sbitany H, Wang F, Peled AW, et al. Immediate implant-based breast reconstruction following total skin-sparing mastectomy: defining the risk of preoperative and postoperative radiation therapy for surgical outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134:396-404.
102. Tang R, Coopey S, Colwell A, et al. Nipple-sparing mastectomy in irradiated breasts: selecting patients to minimize complications. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:3331-3337.
103. Foster RD¹, Esserman LJ, Anthony JP, Hwang ES, Do H. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: a prospective cohort study for the treatment of advanced stages of breast carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:462-6
104. Sosin M et al. Timing of radiation therapy in nipple-sparing mastectomy influences outcomes and patient-reported quality of life. *Breast J*. 2018

105. Spear S, Shuck J, Hannan L, Albino F, Patel K. Evaluating long-term outcomes following nipple-sparing mastectomy and reconstruction in the irradiated breast. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133:605e-614e
106. Endara M, Chen D, Verma K, Nahabedian MY, Spear SL. Breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy: a systematic review of the literature with pooled analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132:1043-1054.
107. Colwell A, Tessler O, Lin A, et al. Breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133: 496-506.
108. Cordeiro et al. Irradiation after immediate tissue expander/implant breast reconstruction: outcomes, complications, aesthetic results, and satisfaction among 156 patients. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113:877-81.
109. 1. Teshome M, Hunt KK. Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014;23:505-523.
110. Killelea BK, Yang VQ, Mougalian S, Horowitz NR, Puztai L, Chagpar AB et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer increases the rate of breast conservation: Results from the National cancer database. *J Am Coll Surg.* 2015;220:1063- 1069.
111. Boileau JF, Poirier B, Basik M, , Holloway CM, Gaboury L, Sideris L et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: The SN FNAC study. *J Clin Oncol.* 2015;33:258-264.
112. Colleoni M, Viale G, Goldhirsch A. Lessons on responsiveness to adjuvant systemic therapies learned from the neoadjuvant setting. *Breast.* 2009;18:S137-S140.
113. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:25-32.
114. Berry MG, Gomez KF. Surgical techniques in breast cancer: an overview. *Surgery (Oxford).* 2013; 31(1):32–36
115. Yang X, Zhu C, Gu Y. The prognosis of breast cancer patients after mastectomy and immediate breast reconstruction: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10:e0125655.
116. Park SH, Han W, Yoo TK, et al. Oncologic Safety of Immediate Breast Reconstruction for Invasive Breast Cancer Patients: A Matched Case Control Study. *J Breast Cancer* 2016; 19:68-75.
117. Santoro S, Loreti A, Cavaliere F, et al. Neoadjuvant chemotherapy is not a contraindication for nipple sparing mastectomy. *Breast* 2015; 24:661-6.

118. Cortazar P, Kluetz PG. Neoadjuvant breast cancer therapy and drug development. *Clin Adv Hematol Oncol* 2015; 13:755-61.
119. Aurilio G, Bagnardi V, Graffeo R, et al. Does immediate breast reconstruction after mastectomy and neoadjuvant chemotherapy influence the outcome of patients with nonendocrine responsive breast cancer? *Anticancer Res* 2014; 34:6677-83.
120. Prabhu R, Godette K, Carlson G, et al. The impact of skin-sparing mastectomy with immediate reconstruction in patients with Stage III breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82:e587-93.
121. Frey JD1, Choi M, Karp NS. The Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Compared to Adjuvant Chemotherapy in Healing after Nipple-Sparing. *Plast Reconstr Surg*. 2017;139(1):10e–19e
122. Song J, Zhang X, Liu Q, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on immediate breast reconstruction: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9:e98225
123. Donker^aM. et al. Surgical complications of skin sparing mastectomy and immediate prosthetic reconstruction after neoadjuvant chemotherapy for invasive breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* Volume 38, Issue 1, January 2012, Pages 25-30

