REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

Julio - Agosto 2013

Año LXXII
729

EDITORIAL

Riesgos de preservar la fertilidad en oncología ginecológica
Zapardiel I.

REVISIÓN

El riñón pélvico en ginecología. Experiencia de 5 casos
López-Olmos J.

ARTÍCULO ORIGINAL

Especificidad cribado mamográfico en usuarias de terapia hormonal sustitutiva durante cinco años
Carmona E., Cuadros J.L., Cuadros A.M.,Perez-Roncero G., González A.R., Jerónimo I.

Incidencia de cáncer de mama y cambios en la densidad mamográfica en usuarias de terapia hormonal sustitutiva
Carmona E., Cuadros J.L., Cuadros A.M.,Perez-Roncero G., González A.R., Amaya Navarro F.

CASO CLÍNICO

Revisión de exenteración pélvica en cáncer de cérvix. Descripción de nuestra casuística
Garrido Sánchez M.C., Tello Jiménez E., Liberal Vinagre M.L., Müller Bravo A., Mestanza Garrido J.A.

Tumor neuroendocrino primario de mama
Díaz-Miguel V., Zancajo Benito A., Gago Gago I., Escribano Tórtola J.J.

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

Revista de Formación Continuada. Fundada en 1936 por el Sr. F. García Sicilia y el Dr. F. Luque Beltrán. Es propiedad de los profesores Bajo Arenas y Cruz y Hermida.

DIRIGIDA A:
Especialistas en Ginecología y Obstetricia.

INDEXADA EN:
IME, EMBASE/Excerpta Medica, Bibliomed, Embase Alert, Biosis, Sedbase

CORRESPONDENCIA CIENTÍFICA Y CRÍTICA DE LIBROS:
Hospital Universitario Santa Cristina
Cátedra de Obstetricia y Ginecología
1ª planta. Edificio A.
C/ Maestro Vives, 2
28009 Madrid

Correo electrónico:
tokoginecologia@gmail.com

Perioricidad:
6 números al año

Disponible en Internet:
www.tokoginecologia.org

EDICIÓN

Avda. Alfonso XIII, 158 - 28016 Madrid
Telf: 91 353 39 92
Fax: 91 345 13 13

PUBLICIDAD
91 353 39 92
miguel@equium.es

SUSCRIPCIONES
91 353 39 92
tokoginecologia@equium.es

TARIFAS DE SUSCRIPCIÓN ANUAL

Profesionales	52,75€
Instituciones	81,49€
MIR y estudiantes	41,55€

IVA incluido. Precios válidos para España

Extranjero (sin IVA)	91,39€

PUBLICACIÓN AUTORIZADA
como soporte válido:
Ref. SVR núm 117-R-CM

ISSN: 0040-8867

DEPÓSITO LEGAL: M. 3.873-1958

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRECTOR HONORÍFICO
J. Cruz y Hermida

DIRECTOR CIENTÍFICO
J. M. Bajo Arenas

EDITOR ASOCIADO
I. Zapardiel Gutiérrez

SECRETARIO DE REDACCIÓN
F. J. Haya Palazuelos

COMITE CIENTÍFICO

Acién Álvarez, P.
Álvarez de los Heros, J.I.
Balagueró Lladó, L.
Balasch Cortina, J
Barri Ragué, P. N.
Barrio Fernández, P. del
Becerro de Bengoa, C.
Bonilla Musoles, F.
Bruna Catalan, I.
Castelo-Branco, C.
Carrasco Rico, S.
Carreras Moratonas, E.
Cabero Roura, A.
Comino Delgado, R.
Cortés Bordoy, J.
Criado Enciso, F.
Cristóbal García, I.
Cuadros López, J.L.
Díaz Recasens, J.
Ezcurdia Gurpegui, M.
Espuña Pons, M.
Ferrer Barriendos, J.
Florido Navío, J.
Fuente Pérez, P. de la
Fuente Ciruela, P. de la
Fuente Valero, J. de la
García Hernández, J. A.
González González, A.
Hernández Aguado, J.J.
Huertas Fernández, M.A.
Iglesias Guiu, J.
Lailla Vicens, J. M.
Lanchares Pérez, J. L.
Lazon Lacruz, R.
López García,G.
López de la Osa, E.
Manzanera Bueno, G.
Martínez Pérez, O.
Martínez-Astorquiza, T.
Miguel Sesmero, J. R. de
Montoya Videsa, L.
Novo Domínguez, A.
Palcios Gil-Antuñano, S.
Pérez - López, F. R.
Pérez-Medina, T.
Sabatel López, R.
Sánchez Borrego, R.
San Frutos Llorente, L.
Tejerizo López, L. C.
Troyanno Luque, J.
Usandizaga Calpasoro, M.
Usandizaga Elio, R.
Vidart Aragón, J. A.
Xercavins Montosa, J.
Zamarriego Crespo, J.

COMITÉ CIENTÍFICO DE HONOR

Abad Martínez, L.
Berzosa González, J.
Cabero Roura, L.
Dexeus Trías de Bes, J.M.
Dexeus Trías de Bes, S.
Escudero Fernández, M.
Fabre González, E.
Fernández Villoria, E.
Garzón Sánchez, J.M.
González Gómez, F.
Parrilla Paricio, J. J.
Usandizaga Beguiristain, J. A.

SUMARIO

AÑO LXXII ✦ JULIO - AGOSTO 2013 ✦ NÚMERO 729

EDITORIAL

Riesgos de preservar la fertilidad en oncología Ginecológica
Zapardiel I.

REVISIÓN

El riñón pélvico en ginecología. Experiencia de 5 casos
López-Olmos J. 95

ARTÍCULO ORIGINAL

Especificidad cribado mamográfico en usuarias de terapia hormonal sustitutiva durante cinco años
Carmona E., Cuadros J.L., Cuadros A.M.,Perez-Roncero G., González A.R., Jerónimo I. 99

Incidencia de cáncer de mama y cambios en la densidad mamográfica en usuarias de terapia hormonal sustitutiva
Carmona E., Cuadros J.L., Cuadros A.M.,Perez-Roncero G., González A.R., Amaya Navarro F. 104

CASO CLÍNICO

Revisión de exenteración pélvica en cáncer de cérvix. Descripción de nuestra casuística
Garrido Sánchez M.C., Tello Jiménez E., Liberal Vinagre M.L., Müller Bravo A., Mestanza Garrido J.A. 111

Tumor neuroendocrino primario de mama
Díaz-Miguel V., Zancajo Benito A., Gago Gago I., Escribano Tórtola J.J. 116

CONTENTS

LXXII YEARS ✦ JULY - AUGUST 2013 ✦ NUMBER 729

EDITORIAL

Fertility-sparing risk in gynecologic oncology
Zapardiel I.

REVIEW ARTICLES

The pelvic kidney in gynecology. Experience of 5 cases.
López-Olmos J. 95

ORIGINAL ARTICLE

Specificity mammographic screening in users of hormone replacement therapy for five years
Carmona E., Cuadros J.L., Cuadros A.M.,Perez-Roncero G., González A.R., Jerónimo I. 99

Breast cancer incidence and mammographic density changes in hormonal replacement therapy users
Carmona E., Cuadros J.L., Cuadros A.M.,Perez-Roncero G., González A.R., Amaya Navarro F. 104

CASE REPORTS

Review pelvic exenteration in cervical cáncer. Description of our cases
Garrido Sánchez M.C., Tello Jiménez E., Liberal Vinagre M.L., Müller Bravo A., Mestanza Garrido J.A. 111

Primary breast neuroendocrine tumor
Díaz-Miguel V., Zancajo Benito A., Gago Gago I., Escribano Tórtola J.J. 116

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

Los manuscritos enviados a TOKO-GINECOLOGIA PRÁCTICA deben hacer referencia a aspectos novedosos de la especialidad de Obstetricia y Ginecología y especialidades adyacentes que puedan suscitar el interés científico de los lectores. Pueden incluirse aspectos de la anatomía, fisiológia, patología clínica (diagnóstica o terapeútica), epidemiología, estadística, análisis de costes, cirugía siempre dentro de la índole gineco-obstétrica.

Como **normas generales**, todos los manuscritos deberán presentarse en formato electrónico, confeccionados con el editor de textos Word (.doc), con espaciado 1,5 líneas, tamaño de letra 12 puntos tipo Arial o Times New Roman, y todos los márgenes de 3 cms. en los 4 bordes de la página. Todas las páginas del manuscrito deberán ir numeradas en su ángulo superior derecho.
Todos los trabajos se estructurarán de la siguiente forma:

- 1ª Página: Título, Title (en inglés), Autores (primer apellido y nombre) separados por comas y con un máximo de 5 en cualquier tipo de artículo (a partir de 5 no se incluirán en la publicación), Filiación (centro de trabajo de los autores), Correspondencia (dirección completa y persona de correspondencia incluyendo un email válido que será el que se use para la comunicación con el comité editorial de la revista). Por último se debe indica el TIPO de articulo (ver tipos más abajo).

- 2ª Página: Resumen (máximo 200 palabras, será claro y conciso. No se emplearán citas bibliográficas ni abraviaturas.), Palabras clave (mínimo 3 y separadas por puntos), Abstract (en inglés) y Key words (en inglés).

- 3ª Página: Comienzo del cuerpo del artículo

Los trabajos deben contener material original, aunque se contemple la posibilidad de reproducción de aquellos que, aún habiendo sido publicados en libros, revistas, congresos, etc., por su calidad y específico interés merezcan se recogidos en la Revista, siempre y cuando los autores obtengan el permiso escrito de quién posea el *Copyright*.

Los trabajos serán enviados por correo electrónico a **tokoginecologia@gmail.com** , que acusará el recibo del artículo para su valoración editorial. Tras la recepción, se comunicará la aceptación o rechazo del mismo al autor de correspondencia por email, así como los potenciales cambio o correcciones a realizar si fuese menester.En caso de aceptación en un tiempo adecuado se le enviará al mismo autor las galeradas del artículo para su corrección y subsanación de errores, que deberá realizar en 48 horas, antes de la impresión del mismo.

Tipos de artículos

- ORIGINALES: El resumen y abstract se dividirá en los siguientes apartados: Objetivos, Material y Métodos, Resultados y Conclusiones. El texto se dividirá en las siguientes: Introducción (Exposición de los objetivos de la investigación y la literatura al respecto, es una puesta al día del tema investigado), Material y Métodos (describir el tipo de estudio, pacientes, metodología empleada, el material y el análisis estadístico de los datos), Resultados (describir objetivamente los resultados obtenidos), Discusión (se debe comentar los resultados y relacionarlo con el estado del arte, explicar los por qué y llegar a conclusiones que respondan a los objetivos planteados inicialmente. No dar conclusiones no respaldadas por los resultados. Proponga recomendaciones o alternativas. Máximo 2500 palabras.

- REVISIONES: El resumen no es necesario que tenga estructura determinada, si bien puede estructurarse como un original. Del mismo modo el cuerpo del artículo en caso de ser una revisión sistemática irá estructurado como un original y en caso de ser una revisión de un tema concreto narrativa se estructurará como convenga al autor siempre con Introducción al inicio y Conclusiones o Discusión al Final. La intención es realizar una puesta al dia de un tema determinado, con cierto carácter didáctico. Máximo 4000 palabras.

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

- CASOS CLÍNICOS: El resumen no tendrá estructura determinada. El artículo se estructurará del siguiente modo: Introducción, Caso Clínico (descripción concisa del caso), Discusión. Además debe contener entre 1-4 figuras que ilustren el caso. Máximo 1500 palabras.

- TRIBUNA HUMANISTICA: Se admitirán trabajos y ensayos, dentro de un contexto histórico, filosófico, social antropológico, artístico, etc., relacionado singularmente con las disciplinas obstétrico-ginecológicas, con la intención de enriquecer culturalmente las páginas de la revista. Máximo 3000 palabras.

Agradecimientos

Se colocarán tras la Discusión, al acabar el cuerpo del texto. Aquí se deben incluir a las personas que han colaborado en algún aspecto del trabajo pero no en la redacción del manuscrito.

Bibliografía

Seguirán las **Normas de Vancouver** para las citas. Las referencias en el texto se colocarán con números arábigos entre paréntesis y por orden de aparición. Sirvan los ejemplos siguientes:

a) Revista, artículo ordinario:
De Maria AN, Vismara LA, Millar RR, Neumann A, Mason DT. Unusual echographic manifestations of right and left Heratmyxomas. Am J Med 1975;59:713-8.
Las abreviaturas de la revistas seguirán las características del Index Medicus.

b) Libros:
Feigenbaum H. Echocardiography. 2ª Ed. Filadelfia: Lea and Febiger, 1976:447-59

Tablas y Figuras

Se añadirán a continuación de la Bibliografía empezando una página nueva. En cada página se colocará una Tabla o Figura con su respectivo pie de Tabla o Figura, numerados según el orden de aparición en el texto (que es obligatorio) e indentificando las abreviaturas empleadas en las Tablas o las Figuras.
En caso de que la calidad o tamaño de las figuras haga que el manuscrito ocupe demasiado espacio para ser enviado por email, podrán enviarse las Figuras en archivos independientes, permaneciendo los pies de figuras en el manuscrito principal.
Deben tener una calidad suficiente para poder verse con claridad una vez impresas. Los formatos admitidos para las fotos son JPG (preferible) o GIF. Si es conveniente se puede añadir a la figura una flecha para indicar un aspecto relevante de la imagen.

Quienes deseen que las ilustraciones de sus trabajos se impriman a color (en condiciones normales se imprimirán en escala de grises), una vez aceptado el artículo, deberán ponerse en contacto con la Editorial para presupuestar el cargo que ello conlleva.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA y no podrán se reproducidos total o parcialmente, sin permiso de la Editorial de la Revista. El autor cede, una vez aceptado su trabajo, los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo, en todas aquellas modalidades audiovisuales e infomáticas, cualquiera que se au soporte, hoy existen y que puedan creaese en el futuro.

EDITORIAL

RIESGOS DE PRESERVAR LA FERTILIDAD EN ONCOLOGIA GINECOLOGICA

Actualmente, parece que con más frecuencia nos encontramos casos de pacientes jóvenes que se encuentran súbitamente con la afección por un cáncer genital sin haber cumplido en ese momento con sus deseos gnésicos. Esto nos hace plantearnos tratamientos y actitudes que no hubiésemos contemplado en una paciente "estándar", asumiendo ciertos riesgos que parecen de momento más teóricos que empíricos.

La realidad es que a pesar de que cada vez son más los tratamientos conservadores que se proponen, los resultados de la bibliografía acompañan parcialmente, y en ocasiones desaconsejan la preservación de la fertilidad, por supuesto con evidencia en ambos casos de baja calidad.

Esto unido a la insistencia de algunas pacientes que a toda costa parecen querer conseguir su gestación provoca que en algunas series veamos que los resultados son desalentadores con una alta tasa de recidivas comparadas con lo que se esperaría encontrar por tipo histológico y estadio tumoral.

La preservación de la fertilidad debe plantearse cuando la paciente joven lo desee, debidamente informada de los riesgos y posibilidades de embarazo, y siempre que no se sobrepasen unos límites de seguridad que debemos ser los ginecólogos oncólogos los responsables de acotar basándonos en la literatura actualizada.

A pesar de esto se nos plantea otro interrogante y es saber cómo afectarán los tratamientos e fertilidad a las enfermedades que padecen las pacientes. En esta área la bibliografía es aún más escasa si cabe, pero merece la pena reflexionar sobre estos aspectos antes de ofertar a nuestras pacientes preservar su fertilidad ya que quedan muchas preguntas sin responder en el aire, que la paciente debe conocer y asumir en caso de seguir adelante.

Dr. Ignacio Zapardiel
Unidad de Ginecología Oncológica
Hospital Universitario La Paz

Revisión

El riñón pélvico en ginecología. *Experiencia de 5 casos*

The pelvic kidney in gynecology. Experience of 5 cases.

Lopez-Olmos J.

Unidad de Ginecología. Centro de Especialidades de Monteolivete, Valencia

RESUMEN

Presentamos 5 casos de riñón pélvico en 5 años. Sobre 28182 consultas, la prevalencia es 0,01 %. La edad media fue 46,6 años. El diagnóstico se hace por ecografía, en 3 casos era conocido y en dos de novo. En el diagnóstico diferencial de la masa anexial, hay que tener presente la posibilidad de que sea un riñón pélvico.

PALABRAS CLAVE

Riñón pélvico, Ecografía vaginal

ABSTRACT

We present 5 cases of pelvic kidney in 5 years. Over 28182 consults the prevalence is 0,01 %. The mean age was 46,6 years. The diagnostic is by sonography, in three cases was wellknown, but in two cases was anew. In the differential diagnosis of anexial mass, there is a possibility that was a pelvic kidney.

KEY WORDS

Pelvic kidney, Vaginal sonography

CORRESPONDENCIA:

Dr. Jorge López-Olmos
Unidad de Ginecología (Dr. Lopez-Olmos)
Centro de Especialidades de Monteolivete
Avda. Navarro Reverter, 4, 13ª
46004 – Valencia (España)
Tlf.: 607213220
E-mail: jlopezo@sego.es

INTRODUCCIÓN

El riñón pélvico (RP), es el riñón ectópico más frecuente. Se da en 1/1200 nacimientos (1) o en 1/724 autopsias pediátricas (2). En la ecografía, se localiza el riñón en la pelvis, adyacente a la vejiga, y la fosa renal está vacía con una glándula suprarrenal aplanada. Son riñones pequeños y con rotación anormal, el 50 % con disminución de función. Con frecuencia, con uréteres cortos, lo que da problemas de drenaje, dilatación del sistema colector, con posibilidad de infecciones y cálculos. La vascularización es de vasos regionales, arterias ilíacas (común o interna), y de múltiples vasos. El RP se produce por fallo en el ascenso del riñón fetal en la semana 8.

En la ecografía, el RP tiene una ecoestructura clásica de riñón, con parénquima periférico hipoecógeno, y un tono central hiperecógeno. La fosa lumbar homolateral está vacía. El RP hay que reconocerlo para no equivocarse en el diagnóstico de masa anexial sólida (3). Precisamente, en el diagnóstico diferencial ultrasónico de las masas anexiales, entre las urinarias se encuentra el RP que no es infrecuente (4). Y en la mesa operatoria es una desagradable sorpresa encontrar patología no sospechada, por confusión con otro tipo distinto de patología.

En este trabajo, presentamos una serie de 5 casos de RP diagnosticados por ecografía vaginal, de novo o bien ya conocido por la paciente.

CASOS CLINICOS

En la consulta de Ginecología del autor, durante los 5 años 2008-2012, y sobre un total de 28.182 consultas, hemos recogido 5 casos de RP. Suponen el 0,01 %.

En la Tabla I se muestran: año de consulta, edad, gestaciones, partos y abortos, antecedentes médicos, antecedentes quirúrgicos, edad a la menopausia, sintomatología clínica, citología, diagnóstico conocido o de novo, y hallazgos ecográficos

La edad media fue 46,6 años (entre 37 y 55), la paridad media fue 1 (0-2), y la edad a la menopausia fue 49 años (en el caso 2). El caso 2 tenía antecedente de trasplante renal por HTA e insuficiencia renal, desde los 20 años.

En tres casos (1,2,y 3) el RP era izquierdo, y en los casos 4 y 5 era RP derecho.En los casos 3 y 4, en la ecografía también se encontraban miomas intramurales (IM) o subserosos (SS) pequeños. El caso 4, en una ecografía renal previa a la nuestra, se diagnosticó de quíste de ovario derecho de 43 mm de diámetro, que luego no se comprobó.

CASOS	1	2	3	4	5
AÑO	2009	2010	2012	2012	2012
EDAD	50	55	37	41	50
G-P-A	´4-2-2	´1-0-1	´2-1-1	´1-1-0	´2-1-1
A. Médicos	no	HTA. Insuficiencia renal	no	no	HTA
A. Quirúrgicos	fisura anal	Trasplante renal	no	miomectomía	Amigdalectomía
EDAD MENOPAUSIA	-	49	-	-	-
CITOLOGÍA	negativa	VB	negativa	negativa	negativa
CLÍNICA	no	no	algias pélvicas	no	metrorragias
					BE
DIAGNÓSTICO	de novo	conocido	de novo	conocido	conocido
ECOGRAFÍA	RP izquierdo	RP izquierdo	RP izquierdo	RP derecho	RP derecho
			Mioma IM-SS	Mioma SS	
FIGURA	1	2	-	3	-

TABLA 1. -RIÑON PELVICO. Características clínicas

G-P-A . Gestaciones - Partos - Abortos
VB. Vaginosis bacteriana
BE. Biopsia endometrial: hiperplasia simple sin atípias
RP. Riñón pélvico
IM. Intramural
SS. Subseroso

Clínicamente el caso 3 presentaba algias pélvicas, y se diagnosticó de novo el RP. El caso 5 presentó metrorragias. En la biopsia endometrial (BE), tenía hiperlasia simple de endometrio sin atípias.

El diagnóstico de RP era conocido en tres casos, pero en los casos 1 y 3 fue de novo.

Se presenta la iconografía de los casos 1, 2 y 4, en las figuras 1, 2 y 3.

DISCUSION

Sobre nuestra serie de 5 casos en 5 años, con una prevalencia de 0,01 %. Aunque no han sido complicados, pero sí llama la atención el que en dos de ellos, el diagnóstico ha sido de novo. En una paciente de 50 años, G4P2A2, asintomática (caso 1). Y en otra de 37 años, G2P1A1, inmigrante (caso 3), que consultó por algias pélvicas, y se le detectó el RP en la ecografía.

El RP se encuentra incidentalmente en la ecografía, en este caso (5), en una mujer de 32 años con aborto incompleto. El RP es asintomático. Hay que hacer el diagnóstico diferencial de masa pélvica o tumor, y en casos de dolor pélvico. Las complicaciones son los cálculos y la hidronefrosis. En cirugía ginecológica y obstétrica, puede haber trauma iatrógeno. En Radiología intervencionista, también hay que saberlo, porque puede influir su posición. Con diagnóstico de RP, hay que localizar el riñón contralateral. Si se operara, por equivocación, da insuficiencia renal y necesitaría diálisis o trasplante renal.

Puede hacerse el diagnóstico de RP antenatal. En un caso (6), en una mujer de 30 años. Se le hicieron ecografías seriadas hasta la semana 28 de gestación. Había un área quística en la pelvis fetal, que no cambió hasta el parto en la semana 41. El crecimiento fetal y el volumen de líquido amniótico(LA) fueron normales. El diagnóstico diferencial de este" quíste" es con la obstrucción de la unión pielouréteral, con el hidrouréter o el quíste del uraco. Hubo parto espontáneo en la semana 41, y nació un feto hembra de 2680 g. En la ecografía, tenía RP derecho. Se practicó cistografía, y no había reflujo. El diagnóstico es al no ver el riñón en su sitio. Puede haber disminución de LA por fallo renal e hipoplasia pulmonar. Los riesgos son infección y daño renal en la infancia.

En un estudio de detección antenatal de RP, en 1991-1993, con 14 ecografistas (7), sobre 21.551 ecografías obstétricas en la semana16 de gestación, se detectaron 13 casos de RP fetal (1/1965 ecografías), eran 8 derechos y 5 izquierdos. Eran 3 riñones displásicos y el resto normales. En 5 casos eran más pequeños de lo normal. El RP se encuentra en 1/1000-2000 ecografías del 2º y 3º trimestres. En necropsia, en 1/ 500 a 1/ 1200, y en clínica en 1/12.000 casos. El RP se asocia a anomalías geniturinarias: obstrucción de la unión uréteropélvica, con reflujo y megauréter. La vascularización es atípica: de la aorta baja, ilíacas, sacra media o mesentérica inferior. Si se detectan anomalías renales antenatales, hacer cariotipo, y seguimiento postparto.

El RP puede confundirse con ovario multiquístico en la ecografía. En una niña de 14 años, con dolor abdominal bajo y disuria, sexualmente activa (8). Tenía masa blanda de 6 cm en fosa ilíaca izquierda (FII). En la ecografía había masa quística izquierda multilobulada. Los marcadores tumorales (CA 125, ACE, AFP y B-HCG) eran negativos. Se practicó laparotomía por sospecha de torsión. Era una masa quística de 15 cm, retroperitoneal, pegada a ovario y colon descendente. Se aspiró líquido claro. En la urografía retrógrada intraoperatoria, el diagnóstico fue de RP hidronefrótico.

El ginecólogo lo encuentra pocas veces, al ser asintomático y descubrimiento accidental, pero es un dilema diagnóstico, como en este caso anterior.

El RP puede presentarse como tumor previo durante el parto, y se diagnostica en la ecografía (9). En una mujer de 40 años, G2P1, no le habían practicado ecografías en el embarazo. A los 5 cm de dilatación se palpa masa. En la ecografía, RP de 6x4 cm. Se practicó cesárea, para prevenir complicaciones. El diagnóstico diferencial es con mioma o quíste de ovario. Para el diagnóstico de RP, es de elección la ecografía,

y para comprobación, la PIV (pielografía intravenosa) y la TAC (tomografía axial computadorizada). Si el riñón es no funcionante, debe practicarse nefrectomía.

Saurwein y Seifert (10), presentan 3 casos de RP: 1) G2C1, en la 1ª cesárea no diagnosticaron el RP, se diagnosticó en la 2ª cesárea; 2) G4 P1 A2, se diagnosticó en la cesárea; y 3) en cesárea anterior no se diagnosticó el RP, y se hizo una laparotomía por sospecha de embarazo ectópico. Luego hicieron PIV para el diagnóstico. Con el RP puede haber problemas clínicos y de tratamiento.

El RP como causa de obstrucción obstétrica (11), en una mujer de 29 años, nulípara, sin antecedentes de enfermedades urinarias; en la ecografía se ve masa sólida junto a la cabeza fetal, se presume un quíste dermoide. Se practica cesárea en la semana 40. El tumor retroperitoneal era RP, el diagnóstico se confirmó con ecografía, PIV y renografía. El recién nacido fue varón de 2990 g, Apgar 10/10. Pero tenía contractura en flexión de las rodillas, atrofia muscular, y deformidad bilateral del pie, pies equinovaros. Era amioplasia congénita.

El RP es causa poco frecuente de obstrucción del parto. Pero en el diagnóstico diferencial de masa pélvica, y obstrucción del parto, pensar en RP. Con RP, no es obligado cesárea, depende del tamaño y la localización.

El RP puede encontrarse como tumoración pélvica en el puerperio (12). En una mujer de 32 años, G2 P0 A1 (IVE). Ingresó en la semana 38+5 por rotura prematura de membranas (RPM). Se indujo el parto, y a las 9 horas de inducción se practicó cesárea por inducción fallida. Presentó picos febriles de 38ºC al 3º y 4º dias postoperatorios. Se detectó una tumoración pélvica, quística, fija y dolorosa. En la ecografía, había un útero involucionado y una tumoración irregular retrouterina, hiper e hipoecógena. La TAC diagnosticó RP derecho, con litiasis y dilatación de los sitemas colectores.

Con RP, puede hacerse cesárea para evitar posible lesión renal por trauma. Y no debe demorarse ante la falta de descenso de la presentación o cualquier otra anomalía en la progresión del parto.

El RP puede confundirse con ganglios linfáticos engrosados en la linfadenectomía pélvica por cáncer (13). En dos casos de 61 y 87 años, se encontraron tumores lobulados cerca de la pelvis que se interpretaron como ganglios linfáticos aumentados. Al ver el uréter originado en la masa, el diagnóstico es RP. Si intraoperatoriamente se confunde el RP puede ocasionarse una complicación. Para el diagnóstico hace falta un índice de sospecha, identificar el curso del uréter y el orígen de los vasos renales, y confirmar la ausencia de riñón en la localización normal. Hacer: PIV, TAC, RMN (resonancia magnética nuclear) y ecografía abdominal.

Fedele y cols (14), tienen 4 casos de síndrome de Rokitanski y anomalías renales: RP (y en dos casos agenesia contralateral), en mujeres de 18-24 años, en 1995-1998. Hacen una modificación laparoscópica de la técnica de Vecchietti para la creación de una neovagina, pero se hace por el lado contralateral al RP, y en la hemipelvis donde el uréter esté ausente.

En 15-45 % el RP se asocia a anomalías genitales: útero unicorne o bicorne, ausencia de útero y vagina proximal, o duplicación de vagina.

Mülayim y cols (15), presentan un caso de RP asociado a útero unicorne y agenesia de ovario unilateral, en una mujer de 27 años, infértil. Con anomalías genitales, es necesario estudiar el tracto urinario.

En resumen, el RP es una masa pélvica que se diagnostica por ecografía, y a ser posible preoperatoriamente, y que hay que tener en mente cuando se presentan casos problemáticos como los referidos.

Figura 1. CASO 1. Riñón pélvico izquierdo, junto al útero

Figura 2. CASO 2. Riñón pélvico izquierdo

Figura 3. CASO 4. Riñón pélvico derecho

BIBLIOGRAFÍA

1. Benson C.B y Doubilet P.M. Sistema genitourinario fetal, tomo 1, cap 19, pag 433, en Ecografía en Obstetricia y Ginecología, de Fleischer A.C; Manning F.A; Jeanty Ph. y Romero R. Marban, Madrid, 6ª ed, 2004.
2. Thurston W y Wilson S.A. El aparato urinario, vol 1, cap 9, pag 328, en Diagnóstico por ecografía, de Rumack C.M, Wilson S.R., Charboneau J.W. y Johnson J.A. M. Elsevier, Madrid, 3ª ed. 2006.
3. Perrot N. y Frey I. Echographie endovaginale Doppler couleur (En Gynécologie-Obstétrique). Masson, Paris, 5ª ed, 2004.
4. Garcia-Albertos F. y Jañez Fernández J. Diagnóstico diferencial ultrasónico de las masas anexiales. Toko-Gine Pract, 1984, 43, 3, 149-154.
5. Dabiri L. y Cheung W. Unilateral ectopic right kidney, an incidental finding during pelvic sonogram. JNMA, 2006, 98, 10, 1710-1712.
6. Colley N. y Hooker J.G. Prenatal diagnosis of pelvic kidney. Prenatal Diagn, 1989, 9, 361-363.
7. Hill L.M., Grzybek P., Mills A. y Hogge W.A. Antenatal diagnosis of fetal pelvic kidneys. Obstet Gynecol, 1994, 83, 3, 333-336.
8. Gandhi P., Adum V., Daniels J. y Roberts L. Pelvic Kidney mistaken for multicystic ovary at ultrasound scan. J Obstet Gynecol, 2007, 27, 3, 331.
9. Shalev E., Zalel Y. y Weiner E. Pelvic kidney presenting as a tumor previa during labor: sonographic diagnosis. J Clin Ultrasound, 1994, 22, 62-63.
10. Saurwein A. y Seifert H.H. Die bedentung der Beckenniere in Geburtshilfe und Gynäkologie. Geburtsh u Frauenheilk, 1966, 26, 4, 420-424.
11. Zwertbroek W. y Ter Brugge H.G. Pelvic kidney: a rare cause of obstetrical obstruction. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1995, 63, 95-96.
12. Gomez-Cedillo A., Giles J.M., Artal M., Higueras M. y Salmean J.M. Riñón pélvico. Tumoración pélvica en el puerperio. Prog Obstet Ginecol, 2001, 44, 129-131.
13. Bader A.A., Tamussino K.F. y Winter R. Ectopic (pelvic) kidney mimicking bulky lymph nodes at pelvic lymphadenectomy. Gynecol Oncol, 2005, 96, 873-875.
14. Fedele L., Bianchi S., Dorta M., Zanconato G. y Raffaelli R. Laparoscopic creation of a neovagina in women with pelvic kidney. J. Am Assoc Gynecol Laparosc, 1999, 6, 3, 327-329.
15. Mülayim B., Demirba O.Lu. S. y Oral O. Unicornuate uterus and unilateral ovarian agenesis associated with pelvic kidney. Surg Endosc, 2003, 17, 1, 161-164.

Artículo Original

Especificidad cribado mamográfico en usuarias de terapia hormonal sustitutiva durante cinco años

Specificity mammographic screening in users of hormone replacement therapy for five years

Carmona E[I]., Cuadros J.L.[II], Cuadros A.M[II].,Perez-Roncero G[III]., González A.R[IV]., Jerónimo I.[I]

[I] Servicio de Obstetricia y Ginecología,Hospital Comarcal Santa Ana de Motril.
[II] Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico San Cecilio de Granada.
[III] Red de Investigación en Ginecología, Obstetricia y Reproducción, Zaragoza
[IV] Fundación FIBAO

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la especificidad de la mamografía de cribado en usuarias de terapia hormonal sustitutiva durante 5 años.

Material y métodos: Entre 2000-2010 se evaluó la mamografía basal, anual y a los 5 años de 173 usuarias de terapia hormonal sustitutiva. Los hallazgos mamográficos se clasificaron según el sistema BI-RADS. Los cambios en la densidad mamaria se registraron como no cambio, disminución de densidad, aumento difuso, aumento focal.

Resultados: El porcentaje de mamografías anormales fue 4,6%, 5,8%, 6,9%, el de falsos positivos 4,6%, 5,8%, 6,4% y la especificidad del 95,4%, 94,2%, 93,6% en condiciones basales, al año y a los cinco años respectivamente. La mamografía fue anormal en el 14,3% de casos con incremento de densidad frente al 3,6% con densidad estable (p<0,015) al año y en el 20,5% de casos con incremento de densidad frente al 3% con densidad estable (p<0,0001) a los cinco años.

Conclusiones: El uso prolongado de tratamiento hormonal disminuye levemente la especificidad del cribado ya que aumentan las mamografías anormales y los falsos positivos. Hay una asociación entre mamografías anormales y aumento de densidad mayor a los cinco años. El porcentaje de falsos positivos estuvo por debajo del 10% máximo recomendado por el American College of Radiology.

PALABRAS CLAVE

Terapia hormonal sustitutiva, Cribado, Mamografía, Especificidad

CORRESPONDENCIA:

Dra. Encarnación Carmona Sánchez
Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Comarcal Santa Ana
Avda. Enrique Martín Cuevas S/NE, 18600,
Motril, (Granada)
E-mail: encarnicarmona@gmail.com

ABSTRACT

Objective: To determine specificity of breast cancer screening in users of hormonal replacement therapy for five years.

Material and Methods: Between 2000-2010, mammograms obtained basal,one year and five year after hormonal replacement therapy in 173 women were evaluated. The mammographic findings were classified according BI-RADS system. Breast density changes were categorized as no changes, decreased, focal increased, diffuse increased.

Results: The percentage of abnormal mammograms was 4.6%, 5.8%, 6.9%, false positive 4.6%, 5.8%, 6.4% and specificity of 95.4%, 94.2%, 93.6% at baseline, one year and five years respectively. The mammogram was abnormal in 14.3% of cases with density increase versus 3.6% with stable density (p<0.015) after one year and in 20.5% of cases with density increase versus 3% with stable density (p<0.0001) after five years.

Conclusions: Prolonged use of hormonal therapy slightly decreases the specificity of screening, abnormals mammograms and false positive outcomes increased. There is an association between abnormal mammograms and increased density greater at five years. The false positive porcentage was below the 10% maximum recommended by American College of Radiology.

KEYWORDS

Hormone replacement therapy, Screening, Mammogram, Specificit

INTRODUCCIÓN

El cambio mamográfico más común en la mujer postmenopaúsica que recibe terapia hormonal sustitutiva (THS) es un incremento en la densidad del parénquima mamario(1-3).

El aumento de densidad puede afectar la sensibilidad y especificidad del cribado mamográfico(2,4-7). La densidad mamográfica puede disminuir la sensibilidad al ocultar lesiones sugerentes de malignidad e incrementar de esta forma la tasa de falsos negativos, también la seguridad del radiólogo puede disminuir cuando la mama está densa por lo que potencialmente se incrementan los falsos positivos(2).

La mamografía está acreditada como la prueba de cribado más efectiva para la detección precoz del cáncer de mama con escasa morbilidad y buena tolerancia. Como método de cribado en mujeres de más de 50 años ha demostrado reducir la mortalidad atribuida a esta enfermedad(8), por lo que los factores que disminuyen la efectividad

mamográfica tienen una gran importancia clínica. El aumento del número de falsos positivos supone un intervencionismo invasivo añadido para la paciente con el consiguiente aumento del coste económico del cribado y en muchos casos un nivel importante de ansiedad y angustia ante el posible diagnóstico de cáncer(9-11).

El uso de terapia hormonal sustitutiva es prevalente en el grupo de edad de las pacientes llamadas para el cribado de cáncer de mama. Actualmente no existe ninguna guía ni protocolos específicos para mejorar dicho cribado en usuarias de terapia hormonal(12).

El objetivo de nuestro trabajo es evaluar la especificidad de la mamografía de cribado en mujeres postmenopáusicas usuarias de THS durante 5 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Mujeres postmenopáusicas que acudieron a la Unidad de Menopausia del Hospital Clínico Universitario de Granada y que consintieron iniciar tratamiento hormonal sustitutivo en el periodo de tiempo 2000-2010.

Se incluyeron pacientes con estado postmenopaúsico (más de un año de amenorrea y FSH mayor a 40 mIU/ml u oforectomía bilateral documentada) que no habían realizado con anterioridad ningún tipo de tratamiento hormonal sustitutivo y que realizaron la misma pauta de tratamiento hormonal durante mínimo 5 años de tratamiento y tienen completas las evaluaciones de la primera visita, revisión del año y revisión de los 5 años.

Fueron excluídas las pacientes con antecedentes personales de patología mamaria no benigna o diagnóstico de la misma en primera visita, abandono de la THS o cambio de pauta de tratamiento antes de completar los 5 años de tratamiento, toma de tratamiento de forma discontinua, falta de alguno de los controles mamográficos considerados fundamentales para el estudio (mamografía basal, al año de tratamiento, a los 5 años de tratamiento).

Se obtuvo una muestra de 173 pacientes todas ellas usuarias de terapia estrogénica con o sin gestágenos asociados.

Estudio prospectivo.

Las pacientes fueron evaluadas antes de iniciar el tratamiento hormonal, al año y a los cinco años. Se recogen de cada una de las visitas datos clínicos (edad, tipo de menopausia, edad menopausia, paridad, edad primer y último embarazo, IMC, antecedentes familiares y personales), exploración mamaria, analítica (bioquímica y perfil hormonal) y mamografía.

Evaluación radiológica

Cada paciente incluida en el estudio tiene una mamografía antes de comenzar el tratamiento y posteriormente una cada año. Todas las mamografías se hicieron en el Servicio de Rayos del Hospital Clínico con el mismo equipo de rayos y proyecciones estándar: craneocaudal y oblicua mediolateral. Los hallazgos mamográficos se clasificaron según el sistema de clasificación BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Database System) del Colegio Americano de Radiología. Las exploraciones complementarias ecografía mamaria, PAAF, biopsia se hicieron por indicación del radiólogo cuando éste lo estimó necesario basándose en dicha clasificación. Se registraron los cambios de densidad del parénquima mamario al año y a los cinco años con respecto a la mamografía basal como : no cambio, disminución de la densidad, aumento difuso (leve o considerable), aumento focal (leve o considerable).

Se consideraron mamografías anormales (o positivas) todas aquellas categorías que exigen recitar a las pacientes para hacer pruebas adicionales antes de su revisión rutinaria (BI-RADS III-IV-V-0) y mamografías normales las categorías que no exigen pruebas adiciones (BI-RADS I-II). Se definieron los falsos positivos como los casos con mamografía anormal que tras la realización de pruebas complementarias se clasificaron como no cáncer o benigno. La especificidad de una prueba es la probabilidad de que un sujeto sano tenga un resultado negativo en la prueba.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó empleando el programa IBM-SPSS versión 21. Se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov o bien el test. Se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov o bien el test de D'Agostino Pearson indistintamente para comprobar la normalidad de los datos.

Se describió el perfil de la población de estudio. Se emplearon medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas (media ± desviación típica, mediana, etc., incluyendo los intervalos de confianza (IC 95%) y distribución de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Los resultados de las variables cualitativas se han expresado en porcentajes.

Especificidad = VN / VN + FP, dónde VN son los verdaderos negativos y FP los falsos positivos.

Se utilizó el test de Chi- cuadrado ($\chi 2$) para determinar si existía una relación estadísticamente significativa entre dos variables cualitativas, los datos se presentaron en forma de tablas de contingencia, cuando el test de Chi- cuadrado ($\chi 2$) no cumplía las condiciones de validez (ninguna frecuencia esperada menor de 1 y no más del 20% de las mismas menores o iguales a 5) se aplicó el test Exacto de Fisher (tablas de 2x2).

El nivel de significación estadística fue de $p< 0,05$.

RESULTADOS

Un total de 173 pacientes de la Unidad de menopausia del Hospital Clínico de Granada cumplieron los criterios para ser incluidas en nuestro estudio. Algunas de las características generales de las mujeres en estudio antes del inicio del tratamiento se describen en la tabla 1 y 2. Atendiendo al tipo de menopausia el 76,4% tuvieron menopausia natural, el 23% menopausia quirúrgica y el 0,6% menopausia por radioterapia y quimioterapia.

	N	Media	DT	Mínimo	Máximo
Edad menopausia	173	46,27	5,90	26	57
Edad inicio tratamiento	173	49,69	6,71	26	64
IMC	173	27,34	4,09	19,56	39,91
Edad primer embarazo	173	24,11	4	16	38
Edad último embarazo	173	32,30	5,02	17	43

TABLA 1. Características generales de las pacientes al inicio del tratamiento

	N	Media	Percentil 25	Percentil 75
Tiempo desde menopausia (meses)	165	20	12	51
Gravidad	165	3	4	2
Paridad	165	3	4	2
Estradiol en sangre	165	12,6	5,1	25,3

TABLA 2. Características generales de las pacientes al inicio del tratamiento

Al inicio del tratamiento tuvimos 4,6% de mamografías anormales que fueron reclasificadas como no cáncer. Por tanto en la mamografía basal antes del tratamiento tuvimos un 4,6% de falsos positivos siendo la especificidad del 95,4%. Al año del tratamiento tuvimos 5,8% de mamografías anormales que tras las pruebas pertinentes fueron reclasificadas como no cáncer o benigna. Por tanto al año tuvimos un 5,8% de falsos positivos siendo la especificidad de la mamografía del 94,2%. A los cinco años del tratamiento tuvimos 6,9% de mamografías anormales que tras las pruebas adicionales fueron reclasificados 6,4% como no cáncer o benigna y 0,5% (1 caso que había sido clasificado como BIRAD IV) como carcinoma ductal infiltrante tras la biopsia mamaria. Por tanto a los 5 años tuvimos 6,4% de falsos positivos siendo la especificidad de la mamografía del 93,6% (tabla 3).

MAMOGRAFÍA (clasificación BI -RADS)	**N Y PORCENTAJE BASAL**	**N Y PORCENTAJE AL AÑO**	**N Y PORCENTAJE A LOS 5 AÑOS**
BI-RADS 1	148 85,5%	138 79,8%	136 78,61%
BI-RADS 2	17 9,8%	25 14,5%	25 14,5%
BI-RADS 3	4 2,3%	3 1,7%	3 1,7%
BI-RADS 4	1 * 0,6%	1 ** 0,6%	3 *** 1,7%
BI-RADS 0	3 1,7%	6 3,5%	6 3,5%
TOTAL	173 100%	173 100%	173 100%

TABLA 3. Mamografías, clasificación BI-RADS basal, al año y a los 5 años

Resultado de biopsia indicada por BI-RADS IV:
* Fibroadenoma
** Mastopatía fibroquíca
*** 2 Fibrosis, 1 carcinoma ductal infiltrante.

El 20,2% de las pacientes presentaron un aumento en la densidad mamográfica con respecto a la mamografía basal después de un año de tratamiento; si analizamos este subgrupo de pacientes según el tipo de incremento de densidad, el 54,3% presentó aumento leve difuso, 34% aumento leve focal, 11,4% aumento considerable difuso. El 22,5% de las pacientes presentaron un aumento en la densidad mamográfica con respecto a la mamografía basal a los 5 años de tratamiento; si analizamos este subgrupo, el 53,8% presentaron aumento leve difuso, 28,2% aumento leve focal, 12,8% aumento considerable difuso, 5,1% aumento considerable focal (Gráfico 1).

Al año de tratamiento, la mamografía fue clasificada como anormal en el 14,3% de los casos en los que se detectó un incremento de densidad frente al 3,6% en los casos en los que la densidad permaneció estable o disminuyó ($p<0,015$) (Tabla 4). A los 5 años de tratamiento, la mamografía fue clasificada como anormal en el 20,5% de los casos en los que se detectó un incremento de densidad frente al 3% en los casos en los que la densidad permaneció estable o disminuyó ($p<0,0001$) (Tabla 5).

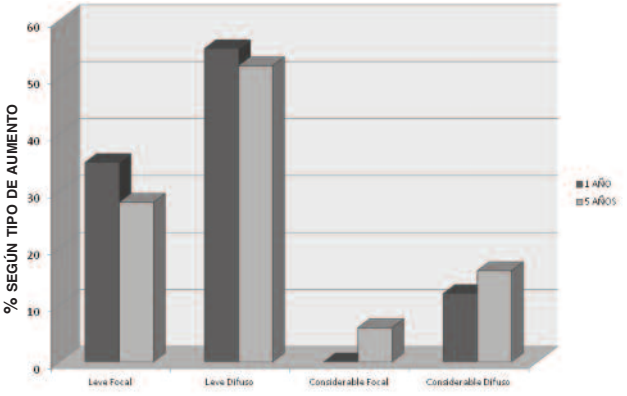

Gráfico 1. Subgrupo de pacientes que presentan aumento en densidad mamográfica anual y a los 5 años. Distribución porcentual según el tipo de aumento

MAMOGRAFÍA AL AÑO	**BI-RADS I-II**	**BI-RADS III-IV-0**	**TOTAL**	***p***
NO AUMENTO O DISMINUYE	133 96,4%	5 3,6%	138 100%	*p <0,015*
AUMENTO	30 85,7%	5 14,3%	35 100%	
TOTAL	163 94,2%	10 5,8%	173 100%	

TABLA 4. Relación entre clasificación BI-RADS para los hallazgos mamográficos y cambios en la densidad mamográfica al año de tratamiento

MAMOGRAFÍA AL AÑO	**BI-RADS I-II**	**BI-RADS III-IV-0**	**TOTAL**	***p***
NO AUMENTO O DISMINUYE	130 97%	4 3%	134 100%	*p <0,0001*
AUMENTO	31 79,5%	8 20,5%	39 100%	
TOTAL	161 93,1%	12 6,9%	173 100%	

TABLA 5. Relación entre clasificación BI-RADS para los hallazgos mamográficos y cambios en la densidad mamográfica a los 5 años de tratamiento

DISCUSIÓN

Se define la especificidad de una prueba diagnóstica como la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. En otras palabras, se puede definir la especificidad como la capacidad para detectar a los sanos. Una de las desventajas o efectos adversos más importantes del cribado de cáncer de mama son los falsos positivos, es decir, la recomendación de realizar pruebas complementarias debido a un resultado no negativo (posibilidad de enfermedad) con resultado final de no cáncer o benigno. Estos casos comportan un intervencionismo invasivo añadido para la paciente y en muchos casos un nivel importante

de ansiedad y angustia ante el posible diagnóstico de cáncer (9-11). El aumento de falsos positivos va ligado a un descenso de la especificidad del cribado mamográfico. El uso de THS es frecuente entre las pacientes sujetas al cribado de cáncer de mama. La terapia hormonal se asocia con un incremento de la densidad mamaria y ésta con una reducción en la sensibilidad y especificidad del cribado mamográfico (2,4-6,7,13). Al aumentar la densidad se pueden ocultar lesiones por lo que disminuye la sensibilidad de la prueba aumentando el número de falsos negativos, también la seguridad del radiólogo puede disminuir ante una mama densa lo que puede dar lugar a una disminución de la especificidad y un incremento de los falsos positivos(2,7,12).

Según el estudio WHI, en la rama de terapia combinada, después de un año de tratamiento el porcentaje de mujeres con mamografías anormales fue de 9,4% en el grupo de terapia combinada versus 5,4% en el grupo placebo, diferencia que se mantuvo cada año(14). En la rama de estrógenos solos al año el 9,2% del grupo de estrógenos tenían mamografía anormales (requiriendo seguimiento) versus el 5,5% en el grupo placebo(15). Se concluye que el tratamiento hormonal aumenta la frecuencia de la mamografía de screening requiriéndose intervalos de seguimiento más cortos(15).

En nuestro estudio, al año del tratamiento tuvimos un 5,8% de mamografías positivas que tras las pruebas pertinentes fueron reclasificadas como no cáncer o benigna. Por tanto al año tuvimos un 5,8% de falsos positivos siendo la especificidad de la mamografía del 94,2%. A los cinco años del tratamiento tuvimos un 6,4% de falsos positivos siendo la especificidad de la mamografía del 93,6%. Éste índice de falsos positivos, tanto en la mamografía del año como en la de los cinco años, ésta dentro de la recomendación del American Collage of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS) que recomienda una incidencia de falsos positivos menor de un 10%(16,17) y por debajo del porcentaje global de falsos positivos en España que está entre el 6,9% y el 11,8%(18). Al definir en nuestro estudio como mamografías anómalas todas aquella que comportan recitar a las pacientes (BI-RADS III-0-IV-V) y no sólo las sugestivas de cáncer (BI-RADS IV y V) hemos maximizado la detección de falsos positivos.

Hemos descrito un incremento en la densidad en el 20,2% de las pacientes al año y en el 22,5% a los 5 años de tratamiento siendo el aumento de densidad de forma leve difusa el cambio mamográfico que con más frecuencia hemos encontrado tanto al año como tras 5 años de tratamiento hormonal. Hemos encontrado una asociación significativa entre las mamografías anormales y el aumento de densidad por lo que podemos decir, al igual que en estudios anteriores, que el aumento de densidad disminuye la especificidad del cribado mamográfico(2,4-6,7,13). Esta asociación entre mamografías anormales e incremento de la densidad en la mamografía es mayor en el tratamiento a largo plazo (5 años), está afirmación no está corroborada con estudios anteriores ya en los mismos no se define el tiempo de uso del tratamiento hormonal (7).

Actualmente no hay guías ni protocolos específicos para mejorar el screening para el cáncer de mama en usuarias de terapia hormonal y se desconoce si suspender el tratamiento durante un corto espacio de tiempo mejora la sensibilidad de la mamografía(12). Aunque algunos estudios(19,20) han sugerido que en las mujeres que responden con un aumento de la densidad mamaria, la suspensión del tratamiento va seguida de una disminución de la densidad se precisa de estudios más extensos y mejores para aclarar esta cuestión. Nosotros proponemos en las usuarias de THS una mamografía basal, previa al inicio del tratamiento, que nos servirá de referencia y un control mamográfico con periodicidad anual en lugar de bianual.

CONCLUSIÓN

Concluimos que el uso prolongado (5 años) de THS disminuye levemente la especificidad de la mamografía de cribado ya que se produce un discreto incremento de las mamografías clasificadas como anormales y de los falsos positivos. Hay una asociación entre las mamografías clasificadas como anormales y el aumento de densidad mamográfico producido por el tratamiento hormonal, mayor en el tratamiento a 5 años. El porcentaje de falsos positivos se mantiene por debajo del 10% máximo recomendado por el ACR (American College of Radiology).

BIBLIOGRAFÍA

1. Laya M.B, Gallagher J.C, Schreiman J.S, Larson E.B, Watson P. And Weinstein L. Effect at postmenopausal hormonal replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern. Radiology 1995;196: 433-437.
2. Leung W, Goldberg I, Zee B, And Sterm E. Mammographic density in women on postmenopausal hormone replacement therapy. Surgery 1997; 122:669-673.
3. Nielsen M, Pettersen PC, Alexandersen P, Koremore G, Raundahl J, Loog M, Christiansen C. Breast density changes associated with postmenopausal hormone therapy: post hoc radiologist and computer-based analyses. Menopause 2010; 17(4): 772-8.
4. Erel C.T, Esenb G, Seyisugma H, Ettera K, Urasc C. and Alkusua M.F. Mammographic density increase in women receiving different hormone replacement regimens. Maturitas 2001; 40-2:151-157.
5. Lundström E., Wilczek B., von Paifty Z., Söderguist G., and von Schoutz B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: Different according to tratament. Am. J. Obste Gynecol 1999; 181:348-52.
6. Colacurci N, Fornaroa F, De Franciscisa P, Palermod M. and del Vecchiob W. Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density. Maturitas 2001; 40-2:159-164.
7. Banks E. Hormone replacement therapy and sensitivity and specificity of breast cancer screening: a Review.J.Med Screen. 2001; 8(1): 29-34.
8. Fleicher S.W, Black W, Harris R, Rimer B, Shapiro S. Report of the International workshop on screening for breast cancer. J. Natl Cancer Inst 1993; 85: 1644-56.
9. Mercedes Torres Tabanera. Los programas de cribado mamográfico el punto de vista del radiólogo. SEMERGEN, 2006; 32(1):27-30.
10. Castells X. Inconvenientes de los programas de Screening en cáncer de mama. Ponencia presentada al XXV Congreso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Cáceres 2006. Rev Senología Patol Mam. 2006; 19(3):88-123.
11. Anderson BO. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. Cancer 2007; 113: 2221–43.
12. Pantella A, Marziani R, Schippa A, Benedetti S, Mossa S, Mossa B. Breast density changes associated with hormone replacement therapy in postmenopausal women. Effects on the specifity and sensitivity of mammographic screening.Eur J Gyneacol Oncol 2005; 26(5): 485-90.
13. Evans A. Hormone replacement therapy and mammographic screening. Clin Radiol 2002; 57(7): 563-4.
14. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et als. Estrogen plus progestin influence on breast cancer and mammography in Healthy Postmenopausal Women in the Women s Health Iniciative Randomized Trial. JAMA 2003; 289(24): 3243-3253
15. The Women s Health Iniciative investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 2006; 295 (14): 1647-57.
16. Yaffe MJ. Mammography density measurement of mammographic density. Breast Cancer Res. 2008; 10(3) :209.
17. American College of Radiology (ACR). ACR-BI-RADS - Mammography. 4th Edition. In: Breast Imaging Atlas. Reston VA. American College of Radiology 2003.
18. Castells X, Molins E, Maciá F. Cumulative false positive recall rate and association with participant related factors in a population based breast cancer screening programme. J Epidemiol Community Health. 2006; 60(4): 316-321.
19. Rutter CM, Mandelson MT, Laya MB, Seger DJ, Taplin S. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation, and continuing use of hormone replacement therapy. JAMA 2001; 285: 171.
20. Colacourci N, Fornaro F, De Franciscis P, Mele D, Palermo M, del Vecchio W. Effects of a short-term suspensión of hormone replacement therapy on mammographic density. Fertil Steril 2001; 76: 451.

Artículo Original

Incidencia de cáncer de mama y cambios en la densidad mamográfica en usuarias de terapia hormonal sustitutiva

Breast cancer incidence and mammographic density changes in hormonal replacement therapy users

Carmona E[I]., Cuadros J.L.[II], Cuadros A.M[II].,Perez-Roncero GIII., González A.R[IV].,Amaya Navarro F.[V]

[I] Servicio de Obstetricia y Ginecología,Hospital Comarcal Santa Ana de Motril.
[II] Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico San Cecilio de Granada.
[III] Red de Investigación en Ginecología, Obstetricia y Reproducción, Zaragoza
[IV] Fundación FIBAO
[V] Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Torrecárdenas, Almería.

RESUMEN

Objetivo: Presentar nuestra incidencia de cáncer de mama por año de tratamiento hormonal sustitutivo y valoración de los cambios en la densidad mamográfica.

Material y métodos: Estudio descriptivo de 8 casos de cáncer de mama.

Resultados: Nuestro rango de incidencia para 10 años de tratamiento va desde un mínimo de 0 a un máximo de 0,29% a los 2 años. El 50% se diagnosticó en los 5 primeros años y 50% entre 5 y 10 años de tratamiento. El 50% de los casos detectados en los primeros 5 años se debían a falsos negativos de la mamografía basal y el 25% se correspondía con un carcinoma de crecimiento rápido. Se describe un incremento en la densidad mamaria en el 85,7% de los casos, el 71,4% presentó un aumento de densidad focal y el 57,1% presentó éste cambio en mamografías previas a la de diagnóstico.

Conclusiones: Los casos diagnosticados antes 5 años podrían explicarse por: cánceres ya presentes antes del tratamiento y no detectados por la mamografía, tumores de crecimiento rápido, tumor previo estimulado por el tratamiento hormonal. No hemos observado un aumento del número de casos en el tratamiento más de cinco años. El aumento de densidad focal podría considerarse un factor de riesgo o un signo radiológico temprano de cáncer de mama.

PALABRAS CLAVE:

Terapia hormonal sustitutiva, Cáncer de mama, Densidad mamaria

CORRESPONDENCIA:

Dra. Encarnación Carmona Sánchez
Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Comarcal Santa Ana
Avda. Enrique Martín Cuevas S/NE, 18600,
Motril, (Granada)
E-mail: encarnicarmona@gmail.com

ABSTRACT

Objectives: To present our breast cancer incidence per year of use of hormonal replacement therapy and to evaluated breast density changes.

Material and Method: Descriptive study of 8 case of breast cancer.

Results: Our incidence to 10 years of treatment ranges from a minimum of 0 to a maximum of 0.29% at 2 years. 50% were diagnosed in the first 5 years and 50% between 5 and 10 year of treatment. 50% of those detected in the first 5 years were due to false negative baseline mammogram and 25% corresponded to a fast-growing carcinoma. We describe an increase in breast density in 85.7% of cases, 71.4% had a focal increased density and 57.1% had this change in a mammograms before the diagnostic of breast cancer.

Conclusions: Cases diagnosed before 5 years could be explained by: cancers already present before treatment and not detected by mammography, fast-growing tumors, tumors peviously present stimulated by hormone treatment. Not observed an increased in cases in treatment over five years. Focal density increased could considered a risk factor or a radiological early sign of breast cancer in hormonal replacement therapy users.

KEYWORDS

Hormonal replacement therapy, Breast cancer, Breast density.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la mujer tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo (1) y su impacto es especialmente notable (2,3). Múltiples estudios publicados han señalado un incremento de riego de cáncer de mama entre las mujeres postmenopáusicas usuarias de terapia hormonal sustitutiva (THS) (4-7) siendo este riesgo mayor en las usuarias de terapia combinada (8-13) y en el tratamiento prolongado (más de cinco años) (7-9,14,15). Los posibles beneficios de la THS en la calidad y expectativas de vida, se balancea negativamente debido al riesgo de cáncer. Es la oncofobia y en especial el miedo al cáncer de

mama lo que ha llevado tanto a los profesionales sanitarios como a pacientes a rechazar la THS en los últimos años.

Numerosos estudios han señalado que el cambio mamográfico más común en la mujer postmenopaúsica que recibe THS es un incremento en la densidad del parénquima mamario (16,17) y que la frecuencia y magnitud del aumento de densidad depende de la pauta de tratamiento utilizada (mayor en la terapia combinada) (18-22). Este cambio mamográfico producido por la THS tiene dos repercusiones importantes, por un lado puede disminuir la sensibilidad y especificidad de la mamografía de screening (17-20,23,24), sin embargo actualmente no hay guías ni protocolos específicos para mejorar el screening para el cáncer de mama en usuarias de terapia hormonal; y por el otro lado se ha sugerido que el incremento en la densidad mamográfica podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama aunque la relación entre el cambio en la densidad producido por la terapia hormonal y el cáncer de mama continua siendo incierta (25) y aún no se ha trasladado a la clínica (26).

En este trabajo hacemos una descripción de los casos de cáncer de mama aparecidos entre las usuarias de THS de la Unidad de Menopausia del Hospital Clínico de Granada para presentar nuestra incidencia de cáncer por año de tratamiento y valorar tras el análisis de los cambios de densidad mamográfica ocurridos en nuestra casuística si estos cambios podrían ser sugeridos como un factor de riesgo o signo radiológico precoz de cáncer de mama en usuarias de THS.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo del total de casos de cáncer de mama aparecidos entre las usuarias de THS de la Unidad de Menopausia del Hospital Clínico de Granada. En un periodo de tiempo desde 1988 hasta 2011. Han aparecido un total de 8 casos de cáncer de mama.

Se recoge el año de diagnóstico de cada uno de los casos de cáncer de mama aparecidos con respecto al global de mujeres que completaron el mismo año de tratamiento para calcular la incidencia de cáncer de mama por año de tratamiento, de 1 año a 10 años (Tabla 1).

Hemos registrado de cada uno de los casos datos clínicos, tipo de tratamiento, mamografía anual, estudio histopatológico y estadiaje.

Los hallazgos mamográficos, desde la mamografía basal y con periodicidad anual se han recogido según la clasificación BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Database System) (Tabla 4). La densidad mamográfica se ha clasificado según dos métodos, método A basado en la categorización BI-RADS: mamas grasas, predominantemente grasas, predominantemente densas, densas y método B que registra los cambios de densidad con respecto a la basal como: no cambios, disminuye densidad, aumento focal (leve o considerable), aumento difuso (leve o considerable).

La estadística descriptiva se realizó empleando el programa IBM-SPSS versión 21.

RESULTADOS

En nuestra Unidad de Menopausia se han diagnosticado un total de 8 casos de cáncer de mama. Nuestro rango de incidencia para los primeros 10 años de tratamiento va desde un mínimo de 0 (al año, tres, ocho y 10 años de tratamiento) a un máximo de 0,29% a los 2 años de tratamiento (se diagnosticaron 2 casos) (Tabla 1). El 50% de los casos se detectaron en los 5 primeros años y el 50% restantes entre los 5 y 10 años de tratamiento.

Las características generales de las pacientes al inicio del tratamiento se describen en la Tabla 2 y 3. Ninguna de las pacientes tenía antecedente familiar de cáncer de mama. Atendiendo a los antecedentes personales uno de los casos presentaba tiroidectomía total por cáncer folicular de tiroides. Con respecto a los antecedentes ginecológicos sólo una de ellas tenía como antecedente patología mamaria benigna (mastopatía fibroquística); 1 caso tenía histerectomía y doble anexectomía por patología benigna y 2 casos esterilidad primaria.

Con respecto a los tratamientos que hicieron cada uno de los casos, tenemos 1 caso con B-estradiol 50mcg exclusivamente, 2 casos con B-estradiol 50mcg + MDX 2,5mg continua y 5 casos con B-estradiol + MDX 10mg cíclica (Tabla 4).

Basándonos en la clasificación BI-RADS para la categorización de la densidad mamográfica hemos clasificado las mamografías basales en cuatro categorías presentándose así 1 caso (12,5%) con patrón graso, 3 casos (37,5%) patrón de predominio graso, 3 casos (37,5%) patrón de predominio denso y 1 caso (12,5%) patrón denso (Gráfico 1). Según esta clasificación se registró un cambio hacia un patrón de mayor densidad tras el tratamiento en 1 de los casos (12,5%) permaneciendo en el resto el mismo patrón desde la mamografía basal hasta el diagnóstico.

Atendiendo al registro de los cambios en la densidad mamográfica con respecto a la mamografía basal según el método B, 6 casos (85,7%) de los 7 que completan más de un año de tratamiento (el detectado a los 6 meses sólo tiene mamografía basal) presentan aumento de densidad, 5 casos (71,4%) presentan un aumento de densidad focal siendo un signo radiológico descrito en mamografías previas al diagnóstico en 4 (57,1%) y 1 caso (14,3%) presenta aumento de densidad difusa (Tabla 4 y Gráfico 2).

		AÑO DE TRATAMIENTO										
		BASAL	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CUMPLIMIENTO DE THS	N	877	779	678	634	611	586	548	518	500	487	481
	%	100	88,8	77,3	72,3	69,7	66,8	62,5	59,1	57	55,5	54,8
INCIDENCIA CÁNCER DE MAMA	N		0	2	0	1	1	1	1	0	1	0
	%		0	0,29	0	0,16	0,17	0,18	0,19	0	0,21	0

TABLA 1. Incidencia cáncer de mama de uno a diez años de tratamiento hormonal
**No incluído el caso diagnosticado a los 6 meses de tratamiento por no haber completado el primer año.*

	N	Media	DT	Mínimo	Máximo
Edad menopausia	8	46,55	6,25	35	56
Edad inicio tratamiento	8	51,18	9,14	35	64
IMC	8	28,76	5,63	19,74	39,91
Edad primer embarazo	6	25,56	3,20	21	30
Edad último embarazo	6	32,22	5,00	24	40

TABLA 2. Características generales al inicio del tratamiento de las pacientes que desarrollaron cáncer de mama

n: número de casos, DT: Desviación Típica, IMC: Índice de masa corporal.

	N	Media	Percentil 25	Percentil 75
Tiempo desde menopausia (meses)	8	24	8	98
Gravidad	8	3	2	4
Paridad	8	2	2	4
Estradiol en sangre	8	24,52	12,6	36,7

TABLA 2. Características generales al inicio del tratamiento de las pacientes que desarrollaron cáncer de mama

n: número de casos

En cuanto a la clínica en el momento del diagnóstico, 4 de los casos correspondían a lesiones no palpables detectándose en la mamografía de control y los 4 restantes presentaron lesión mamaria palpable por lo que se puede considerar que el cáncer aparece en el intervalo entre las dos mamografías (carcinoma de intervalo). Los cánceres de intervalo, 2 eran falsos negativos de la mamografía previa, 1 era un intervalo verdadero (carcinoma de crecimiento rápido) y 1 se debía a un carcinoma oculto (mamografía prácticamente negativa) (Tabla 4).

La totalidad de los casos se correspondían histológicamente con un carcinoma ductal infiltrante.

En cuanto al estadio en el momento del diagnóstico la distribución fue la siguiente: 3 estadio I, 3 estadio IIA, 1 estadio IIB, 1 estadio IIIB.

DISCUSIÓN

La estimación de la incidencia de cáncer de mama en España, para el 2.008 y para mujeres entre 45 y 64 años es de 180,1 por 100.000 (se estima diagnosticar 180,1 casos nuevos al año por 100.000 mujeres en este rango de edad) (27). Datos similares a esta estimación, para el rango de edad entre 45 y 64 años, se presentan a partir de 1.998 en un estudio en el que se valoran los cambios en la incidencia del cáncer de mama en España entre 1.980-2.004 (28). Según el número de casos de cáncer de mama aparecidos en nuestra Unidad para cada año de tratamiento, superaríamos la incidencia de cáncer de mama de 180 por 100.000 mujeres estimada para la población española entre 45-64 años, a los 2 años, 7 y 9 años de tratamiento (290 por 100.000, 210 por 100.000 y 190 por 100.000 respectivamente), permaneciendo por debajo de dicha incidencia en el resto de los años (Tabla 1).

Según los resultados de múltiples estudios, el riesgo de cáncer de mama no parece estar incrementado en mujeres que reciben terapia hormonal combinada durante menos de 4 o 5 años, éste riesgo se ve aumentado a medida que se prolonga el tratamiento (4,29). En el reanálisis de varios estudios epidemiológicos, se encontró que el riesgo relativo de cáncer de mama era de 1,35 para una mujer que ha usado hormonas durante 5 años o más en comparación con las que nunca han usado terapia hormonal (7). En el estudio WHI también se notifica un incremento del riesgo de cáncer de mama para la rama de terapia combinada tras 5,2 años de seguimiento (8,9,14). Las principales sociedades científicas basándose en la evidencia disponible también hacen una distinción en cuanto al riesgo de cáncer de mama asociado a la terapia hormonal según el tiempo de uso del tratamiento (30-33).Si dividimos los cánceres de mama diagnosticados en nuestra Unidad en cánceres diagnosticados antes de 5 años y después de 5 años de tratamiento, tenemos un 50% de cánceres de mama diagnosticados antes de los 5 años y 50% después de 5 años de THS. Si analizamos los casos detectados antes de los 5 años de tratamiento tenemos que el 75% fueron cánceres detectados por la clínica antes de la siguiente mamografía de control (50% eran falsos negativos de la mamografía basal y 25% se correspondía con un cáncer de intervalo verdadero o tumor de crecimiento acelerado) y sólo el 25% se detectó en fase subclínica por la mamografía. Por lo que el 50% de los cánceres ya estaban presentes antes del inicio del tratamiento ya que se debía a falsos negativos de la mamografía basal y el 25% que es un cáncer de intervalo verdadero posiblemente su rápido crecimiento se explique por la acción de las hormonas sobre un tumor oculto preexistente en lugar de un tumor de nueva aparición.

Nuestros resultados, aunque limitados, parecen estar en consonancia con los estudios disponibles en cuanto a la seguridad de la terapia hormonal sustitutiva durante 5 años de tratamiento. Si consideramos el tratamiento hormonal por encima de 5 años de uso, al contrario de la bibliografía disponible, no hemos encontrado un aumento de la incidencia de cáncer de mama a medida que aumentan los años de tratamiento, siendo nuestra incidencia máxima a los 2 años de tratamiento.

Según señalan los distintos estudios revisados el riesgo de cáncer de mama asociado a la terapia hormonal es distinto según se trate de terapia combinada (estrógenos + gestágenos) o monoterapia estrogénica. El estudio WHI muestra un aumento de riesgo para la terapia combinada (estrógenos equinos conjugados + acetato de medroxiprogesterona) (RR 1.26, 95% IC 1-1.59) sin embargo no se ha encontrado un incremento en el riesgo en la rama de estrógenos solos (RR 0.77, 95% IC 0.59-1.01) (8-11). Basándose en la rama de estrógenos solos del estudio WHI, la AEEM manifiesta que la monoterapia estrogénica no comporta riesgo a largo plazo para el cáncer de mama (34). En una actualización del Nurses Health Study se encontró que sólo el uso prolongado de la terapia estrogénica se asocia con un incremento de riesgo estadísticamente significativo y no el uso durante un corto espacio de tiempo (12). En este sentido tenemos que del total de casos de cáncer de mama detectados en nuestra Unidad tenemos 1 caso que se correspondía con una usuaria de estrógenos solos (1 carcinoma inflamatorio detectado a los 9 años de tratamiento), siendo el resto de los casos detectados en usuarias de terapia combinada.

CASOS (año DCO)	CLÍNICA	PAUTA THS	CLASIFICACIÓN BI-RADS DESDE BASAL A DIAGNOSTICO	CAMBIOS DENSIDAD MAMOGRAFÍA (Método B)
CASO 1 (6 meses)	Tumor en CSI mama derecha	Estrógeno + MDX continua	Basal: BI-RADS I Dco: BI-RADS IV	No evaluable por sólo mamografía basal.
CASO 2 (2 años y 3 meses)	Tumor 2cm CSE mama izquierda	Estrógeno + MDX cíclica	Basal: **BI-RADS III** Anual BI-RADS II 2 años: BI-RADS V	Anual: sin cambios.
CASO 3 (2 años y 5 meses)	Lesión no palpable	Estrógeno + MDX cíclica	Basal: BI-RADS II Anual: **BI-RADS II** 2 años: BI-RADS IV	Anual: **aumento considerable focal**
CASO 4 (4 años y 1 mes)	Tumoración retroareolar de 5 por 6 cm mama izquierda	Estrógeno + MDX cíclica	Basal: BI-RADS I 1-3 años: BI-RADS I 4 años: BI-RADS V	1-3 años: sin cambios 4 años: **aumento considerable focal**
CASO 5 (5 años y 8 meses)	Lesión no palpable	Estrógeno + MDX continua	Basal: **BI-RADS III** 1-4 años: BI-RADS II 5 años: BI-RADS IV	1-5 años: **aumento leve focal**
CASO 6 (6 años y 7 meses)	Lesión no palpable	Estrógeno + MDX cíclica	Basal: BI-RADS I 1-3 años: BI-RADS I 4-5 años: BI-RADS II 6 años: BI-RADS III-IV	1-4 años: sin cambios 5-6 años: **aumento leve focal**
CASO 7 (7 años y 2 meses) CA. BILATERAL	Lesión no palpable	Estrógeno + MDX cíclica	Basal: BI-RADS I 1-2 años: BI-RADS I 3-4 años: BI-RADS II 5 años: **BI-RADS 0-III-II** 6 años: **BI-RADS III** (dcha) BI-RADS II (izda) 7años: BI-RADS IV	1-6 años: **aumento leve difuso** 7 años: **aumento leve difuso + aumento leve focal**
CASO 8 (9 años)	Tumoración CSE mama izquierda con piel de naranja	Estrógeno sólo	Basal: BI-RADS I Anual: **BI-RADS 0** 2-4 años: BI-RADS II 5 años: **BI-RADS 0** 6-8 años: BI-RADS II 9 años: BI-RADS I	1-7 años: sin cambios 8-9 años: **aumento leve focal**

TABLA 4. Casos por orden de aparición: clínica, pauta THS y mamografías (clasificación BI-RADS, cambios densidad respecto a la basal).

Carcinomas de intervalo:
** falso negativo,*
*** intervalo verdadero (ráipido crecimiento)*
**** carcinoma oculto (mamografía prácticamente negativa).*

La densidad mamográfica es considerada un factor independiente para el cáncer de mama de forma que un patrón mamográfico de alta densidad puede ser un predictor de riesgo de cáncer de mama (17,18,35-39). Los efectos de la edad, la paridad y la menopausia sobre la densidad mamaria son consistentes con que sea un marcador de susceptibilidad al cáncer de mama (40) por tanto el patrón mamario basal debería ser un factor a tener en cuenta cuando se decide iniciar en una paciente terapia hormonal sustitutiva. Sin embargo, todavía es un factor tenido poco en cuenta en la práctica clínica (41). En nuestra casuística hemos analizado el patrón mamario basal de cado uno de los casos según la categorización BI-RADS observando que tenía mamas grasas el 12,5%, de predominio graso 37,5%, de predominio denso 37,5% y densas 12,5%.

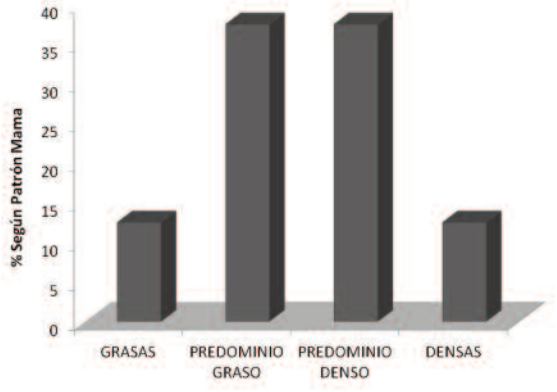

Gráfico 1. Distribución porcentual de los casos según clasificación BI-RADS de categorización densidad en mamografía basal

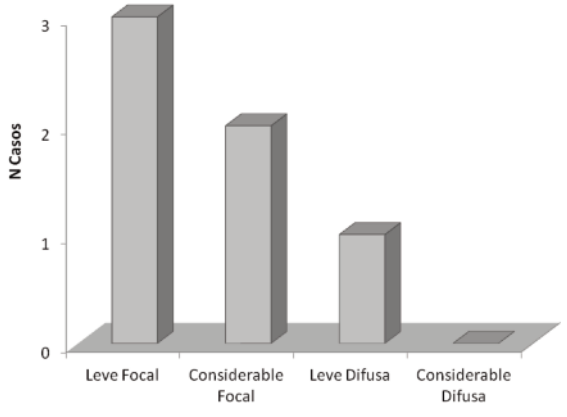

Gráfico 2. Tipo de aumento de la densidad mamográfica con respecto a la mamografía basal en 6 casos de cáncer de mama en los que se registró aumento de densidad

Aunque parece clara la identificación de la densidad mamaria como factor de riesgo para el cáncer de mama, la relación entre los cambios en la densidad mamaria que produce la THS y el cambio en el riesgo de cáncer de mama permanece incierto (25). La densidad mamaria en contraste con la mayoría de los otros factores de riesgo para el cáncer de mama puede cambiar y estos cambios pueden ser cuantificados. Además, muchos de los factores que se conocen que cambian la densidad mamaria también tienen un efecto similar sobre el riesgo de cáncer de mama, por ejemplo, la terapia hormonal combinada incrementa ambos el riesgo de cáncer de mama y la densidad mamaria más que los estrógenos solos, el tamoxifeno reduce ambos y lo mismo ocurre con la paridad (39). Este dato sugiere que el efecto de una intervención sobre la densidad mamaria podría ser un predictor del efecto de dicha intervención sobre el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, en una revisión reciente (40), se describe la asociación del porcentaje de densidad mamaria con cáncer de mama, la plausibilidad biológica de esta asociación, y se discute la medida en que el porcentaje de densidad mamaria cumple los criterios para ser un marcador indirecto de los efectos de las hormonas exógenas sobre el riesgo de cáncer de mama. Se constata que la evidencia disponible es insuficiente para concluir que el porcentaje de densidad mamaria se puede utilizar como un marcador del efecto de las hormonas exógenas sobre el cáncer de mama. En nuestra casuística si analizamos los cambios en la densidad mamaria tenemos que se produce un incremento en la densidad mamaria en el 85,7% de los casos, correspondiéndose el 71,4% con un aumento de densidad focal (leve o considerable) y éste cambio se produce en mamografías previas a la de diagnóstico en el 57,1% de los casos. Según esto ¿podríamos considerar la aparición de un aumento de densidad focal, en un control mamográfico, en una paciente usuaria de THS como un factor de riesgo para el desarrollo posterior de cáncer de mama? o ¿es el aumento de densidad focal un signo radiológico temprano que nos puede ayudar a hacer un diagnóstico más precoz de cáncer de mama en las usuarias de THS? Precisaríamos de un estudio más amplio con un mayor número de casos de cáncer de mama para confirmar estas hipótesis.

Hoy día continua siendo una cuestión importante el conocer como el efecto de la THS sobre la densidad mamaria puede darnos información sobre el riesgo para una usuaria concreta de desarrollar un cáncer de mama en el futuro (26).

CONCLUSIONES

Los casos de cáncer de mama diagnosticados antes de 5 años de tratamiento podrían explicarse por:

1. Cánceres ya presentes antes del tratamiento y no detectados por la mamografía.
2. Tumores de crecimiento rápido “per se” del propio tumor.
3. Crecimiento de tumor preexistente estimulado por la THS.

No hemos observado un aumento del número de casos en el tratamiento más de 5 años.

El aumento de densidad focal podría considerarse un factor de riesgo o un signo radiológico temprano de cáncer de mama en pacientes usuarias de THS.

Precisaríamos de un estudio más amplio con un mayor número de casos para confirmar estas hipótesis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. Breast Cancer Res 2004;6:229-23.
2. BIARC (2008). World cancer report 2008. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2008.
3. Ferlay J et al. GLOBOCAN 2000: Cancer incidence and mortality worldwide (IARC Cancer Bases Nº 5). Lyon: IARC Press; 2000.
4. Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: Results from epidemiologic studies. Am J Obstet Gynecol 1993; 168:1473.
5. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. JAMA 1991; 265: 1985.
6. Steinberg KK, Smith SJ, Thacker SB, Stroup DF. Breast cancer risk and duration of estrogen use: The role of study design in meta-analysis. Epidemiology 1994; 5:415.
7. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Lancet 1997; 350:1047.
8. NIH News release. NHLBI stops trial of estrogen plus progestin due to increased breast cancer risk, lack of overall benefit. July 2002. Disponible en: www.nhlbi.nih.gov/new/press/02-07-09.htm).
9. Writing group for the women`s health iniciative investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women s health iniciative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-333.
10. Hulley S, Grady D. The Women s Health Iniciative –alone trial- do things look any better?. JAMA Editorials 2004; 291: 1769-1771.
11. ASRM Statement on the release of data from the Estrogen-only Arm of the Women s Health Iniciative. ASRM Bulletin 2004; Volume 6, Number 23.
12. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. Arch Intern Med 2006; 166: 1027.
13. Beral V;Million Women Study Collaborators.Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419-27.
14. Roussouw J. Realease of the results of the estrogen plus progestin trial of th Women´s Health Iniciative: Findings and Implication. Press Conference Remarks. July 2002.
15. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al: The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 1995; 332:1589.
16. Laya M.B, Gallagher J.C, Schreiman J.S, Larson E.B, Watson P. And Weinstein L. Effect at postmenopausal hormonal replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern. Radiology 1995;196: 433-437.
17. Leung W, Goldberg I, Zee B, And Sterm E. Mammographic density in women on postmenopausal hormone replacement therapy. Surgery 1997; 122:669-673.
18. Erel C.T, Esenb G, Seyisugma H, Ettera K, Urasc C. and Alkusua M.F. Mammographic density increase in women receiving different hormone replacement regimens. Maturitas 2001; 40-2:151-157.
19. Lundström E., Wilczek B., von Paifty Z., Söderguist G., and von Schoutz B. Mammographic breast density during hormone replacement therapy: Different according to tratament. Am. J. Obste Gynecol 1999; 181:348-52.
20. Colacurci N, Fornaroa F, De Franciscisa P, Palermod M. and del Vecchiob W. Effects of different types of hormone replacement therapy on mammographic density. Maturitas 2001; 40-2:159-164.
21. Geendale G.A, Reboussing B.A, Slone S, Wasilonskos C, Pike M.C, Ursin G. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. J. Natl. Cancer Inst 2003; 95 (1): 4-5.
22. Bulbul N.H, Ozden. S, Dayiacglu V. Effects of hormone replacement therapy on mamographic findings. Arch Gynecol. Obstetr. 2003; 268 (1):5-8.
23. Banks E. Hormone replacement therapy and sensitivity and specificity of breast cancer screening: a Review.J.Med Screen. 2001; 8 (1): 29-34.
24. Evans A. Hormone replacement therapy and mammographic screening. Clin Radiol 2002; 57 (7): 563-4.
25. Boyd NF, Martin LJ, Yaffe MJ, Minkin S. Mammographic density: a hormonally responsive factor for breast cancer. J Br Menopause Soc 2006; 12 (4): 186-93.
26. Couzin J. Dissecting a hidden breast cancer risk. Cancer 2005; 309: 1664-5.
27. Incidencia de cáncer de mama en España, mujeres entre 45-64 años. Globocan 2008. (consultado 01/07/2011). Disponible en http://www.cancergranada.org/es/globocan.cfm
28. Pollán M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, Argüelles M, Martos C, Galcerán J, Sánchez-Pérez MJ et al. Recent Changes in Breast Cancer Incidence in Spain, 1980-2004. J Natl Cancer Inst. 2009; 101 (22): 1584-1591.
29. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. JAMA 2003; 289:3254.
30. The European Agency for the evaluation of medical products. EMEA Public statement on recent publications regarding hormone replacement therapy. London: EMEA/33065/03; 3 December 2003.
31. The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: september 2003 position statement of The North American Menopause Society. Menopause: The Journal of the North American Menopause Society 2003; 10 (6): 497-506.
32. North American Menopause Society. Role of progestogen in hormone therapy for postmenopausal women: Position statement of the north American Menopause Society. Menopause 2003; 10:113-132.
33. Asociación Española para el estudio de la Menopausia. Comunicado de la AEEM-SEGO sobre TERAPIA HORMONAL. AEEM. Junio 2008. Disponible en: www.aeem.es
34. Terapia Hormonal Sustitutiva. En: Documentos de Consenso de S.E.G.O.; 2003. p. 11-98.
35. Wolfe JN. Breast patterns as a index of risk for developing breast cancer. AJR Am J Roentgenol 1976; 126:1130-9.
36. Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. Cancer 1976; 37: 2486-92.
37. Hill.p. Breast density and cancer. J. Natl. Cancer Inst. 1997; 89:1721-1722.

38. Pantella A, Marziani R, Schippa A, Benedetti S, Mossa S, Mossa B. Breast density changes associated with hormone replacement therapy in postmenopausal women. Effects on the specifity and sensitivity of mammographic screening.Eur J Gyneacol Oncol 2005; 26 (5): 485-90.
39. Yafee M, Boyd N. Mammographic breast density and cancer risk: The radiological view. Gynecological Endocrinology, July 2005; 21 (Supplement 1): 6-11.
40. Martin LJ, Minkin S, Boyd NF. Hormone therapy, mammographic density and breast cancer risk. Maturitas 2009; 64 (1): 20-6.
41. José Luis Díez Vigil. Evaluación y análisis del programa de detección precoz de cáncer de mama y de los carcinomas de intervalo en el distrito de Almería entre los años 1995 y 2006 [Tesis Doctoral]. Granada: Facultad de Medicina. Universidad de Granada; 2010.

Caso Clínico

Revisión de exenteración pélvica en cáncer de cérvix. Descripción de nuestra casuística

Review pelvic exenteration in cervical cáncer. Description of our cases

Garrido Sánchez M.C., Tello Jiménez E., Liberal Vinagre M.L., Müller Bravo A., Mestanza Garrido J.A.

Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Nuestra Señora del Prado

RESUMEN

La exenteración pélvica total es una intervención radical que incluye la resección en bloque del aparato reproductor, la vejiga, y el recto-sigma. En ginecología oncológica, la indicación más común es el tratamiento de la recurrencia local o la ausencia de respuesta al tratamiento con quimio-radioterapia.

Es una técnica efectiva con una media de supervivencia a los 5 años de alrededor del 50%. La exenteración pélvica puede ser curativa para pacientes con cáncer de cervix bien seleccionadas.

En nuestro estudio hemos revisado trabajos donde se publican grandes series de casos de exenteración pélvica por cáncer de cervix y la tasa de complicaciones mayores puede ser del 50%. Numerosos autores consideran que debería reconsiderarse la indicación paliativa de la exenteración pélvica en ciertos casos.

Comparamos nuestros resultados de exenteración pélvica en mujeres con cáncer localmente avanzado o recurrente con los publicados en la bibliografía. Concluimos que nuestros resultados son similares a los publicados.

PALABRAS CLAVE

Exenteración pélvica, cáncer cervical, supervivencia, cirugía radical

CORRESPONDENCIA:

Dra. Mª Carmen Garrido Sánchez
Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Nuestra Señora del Prado
Avenida de Madrid, 114,
45600 Talavera de la Reina (Toledo)
E-mail: mgarridosanchez@yahoo.es

ABSTRACT

Total pelvic exenteration is a radical operation, involving block resection of pelvic organs, including reproductive structures, bladder, and and rectosigmoid. In gynecologic oncology, it is most commonly indicated for the treatment of locally recurrent cancer or non response of neoadyuvant treatment cancer. Is an effective technique with a high percentage of long-term survivors. Overall, the patients´ mean 5 year survival was around 50%.Pelvic exenteration can be curative for carefully selected patients with cervical cancers.

In our study we have reviewed the largest series of cases published involving patients treated with pelvic exenteration for cervical cancer. Major complications rate can be 50%. Many autors believe palliative intent should be reconsidered.

We compared our outcome of pelvic exenteration in women with locally advanced primary or recurrent cervical cancer with the published studies. Our results are similar to published prior studies.

KEY WORDS

Pelvic exenteration, cevical cancer, survival, radical surgery

INTRODUCCIÓN

La Exenteración Pélvica (EP), consiste en histerectomía radical con extirpación de vejiga (exenteración anterior) y /o de recto (exenteración posterior) o ambos (exenteración pélvica total) Figuras 1-3. La justificación teórica de esta intervención la dan las características biológicas de algunos tumores de la pelvis menor (cáncer de cervix, de vagina y algunos tumores de recto), que son capaces de alcanzar grandes dimensiones, incluso infiltrar órganos vecinos, sin originar metástasis a distancia ni afectación ganglionar pelviana. Producen la muerte del paciente por invasión local.

Esta intervención está sometida a duras críticas entre los profesionales, por el impacto fisiológico y psicológico que supone a la paciente, y por la elevada morbilidad (50%) y mortalidad que conlleva (hasta 6%).

No obstante, los autores que la defienden, la destacan como la única alternativa terapéutica en algunos tumores localmente avanzados. Serían pacientes condenadas a una mala calidad de vida, marcada por un intenso dolor pélvico, el sangrado, la infección local, la necrosis, la fistulización a órganos vecinos y finalmente la muerte. La inexistencia de órganos vitales a este nivel hace posible la curación de la paciente con la escisión radical de la neoformación. La EP va consiguiendo su

lugar en el arsenal terapéutico del cirujano, dado que mejora las perspectivas de vida y de confort de algunas pacientes y eso nos anima a publicar nuestra experiencia sobre el tema.

Figura 1. Exenteración pélvica anterior

Figura 2. Exenteración pélvica posterior

Figura 3. Exenteración pélvica total

CASOS CLÍNICOS

CASO 1:

48 años G2 P2

Consulta por coitorragias de 6 meses de evolución. En la exploración se aprecia cervix engrosado de 6cm de diámetro con mamelones y zonas friables. Sangrado moderado. Al tacto rectal, parametrios fijos hasta la pared pélvica. Biopsia de cervix: Adenocarcinoma endocervical bien diferenciado.

RM de pelvis: masa pélvica en cervix de 7cm de diámetro que invade ambos parametrios y el tercio superior de la vagina. No afecta adenopatías pélvicas, ni vejiga. No se puede descartar afectación del colon. Estadio Clínico FIGO IV. Se deriva al Servicio de Oncología para tratamiento con quimio, radio y braquiterapia.

Tras la finalización de éste, en la RM se sospecha persistencia de la enfermedad. Se realiza nueva biopsia de cervix que es informada como infiltración por carcinoma de células escamosas. Por ello se indica una Exenteración Pélvica.

Los hallazgos operatorios fueron: tumoración en cervix de 3cm de diámetro, fija a cara posterior de vejiga a nivel del meato urinario y a la cara anterior del recto, ambos parametrios rígidos y engrosados. En biopsia intraoperatoria se confirma la no invasión del recto, por lo que se realiza EP anterior con exteriorización de los uréteres a la pared abdominal. La Anatomía Patológica definitiva confirma márgenes de resección libres de enfermedad.

Pasa las primeras 24 h del postoperatorio en UVI, después pasa a planta, siendo dada de alta a los 14 días en buen estado general.

Actualmente se encuentra en remisión completa (27 meses hasta el momento de la presente revisión), como secuela presenta infecciones urinarias de repetición.

CASO 2:

40 años G3 P3

Consulta por metrorragia escasa de varios meses de evolución. En la exploración el cervix está hipertrófico, irregular y sangrante, sin evidencia invasión vaginal, en el tacto rectal los parametrios están infiltrados sin llegar a la pared pélvica. Biopsia de cervix: carcinoma de células escamosas pobremente diferenciado. En la RM se aprecia tumoración cervical que invade ambos parametrios y el tercio superior de la vagina. No infiltra vejiga ni recto. Estadio clínico FIGO II B y se remite a Oncología para tratamiento (radio, quimio y braquiterapia), obteniendo respuesta completa.

Seis meses después la paciente presenta una recidiva con un implante en FII, hidronefrosis bilateral e invasión rectal por la neoplasia, todo ello acompañado de un dolor pélvico muy intenso, difícil de controlar por nuestra Unidad del Dolor. Por ello se indica una Exenteración Pélvica.

Se realiza EP total en bloque de útero, vejiga y recto con cierre vaginal a 2-3 cm del introito y del muñón rectal en el suelo pélvico, extirpación de nódulos tumorales en ciego y en mesocolon, resección de recto-sigma con colostomía terminal, ligadura de ambos uréteres con nefrostomía bilateral.

Los hallazgos quirúrgicos: tumoración cervical de 10cm de diámetro que ocupa los parametrios hasta la proximidad de la pared pélvica, vejiga, vagina hasta el tercio inferior próximo al introito, apéndice. Además hay nódulos tumorales en ciego, y en mesocolon. La anatomía patológica definitiva confirma carcinoma poco diferenciado compatible

con escamoso que afecta al cuello uterino, pared endometrial, pared vesical y recto. Implantes en mesocolon, ciego infiltrados por carcinoma.

Pasa las primeras 48 h de postoperatorio en UVI, en planta de ginecología, a los 20 días presenta una obstrucción intestinal por adherencias que precisa reintervención. Este postoperatorio trascurre en UVI durante 72h, a los 15 días se da de alta con buen estado general. Fallece a causa de la enfermedad, con dolor controlado, a los 6 meses de la intervención.

CASO 3:

47 años G2 P2

Consulta por leucorrea sanguinolenta de meses de evolución. En la exploración hay una masa tumoral en cervix que al tacto rectal infiltra parametrios. Biopsia de cervix: carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado.

RM: masa en cervix de 5,4 x 7 x 6,5cm que invade los 2/3 superiores de vagina y ambos parametrios. No infiltra vejiga ni recto. Adenopatías patológicas en ambas cadenas ilíacas. Estadio clínico FIGO IIB.

Se remite a la paciente al Servicio de Oncología Médica para tratamiento (quimio, radio y braquiterapia). Tras éste en la exploración ginecológica se evidencia nódulo de 2 x 3 cm en la cara anterior de vagina, fondo vaginal irregular, por donde fluye leucorrea maloliente y aparece un dolor exacerbante, difícil de controlar por nuestra Unidad del Dolor. La RM y el TAC sugieren recidiva tumoral. En el PET-TAC no hay metástasis a distancia. Ante el diagnóstico de recidiva de cáncer de cervix, se decide realizar a la paciente una Exenteración Pélvica.

Se realiza EP anterior, con ureteroileostomía cutánea tipo Bricker-Wallace II, reconstrucción de intestino delgado con anastomosis latero-lateral manual biplano, apendicectomía, y malla tipo BIO-A pélvica.

Anatomía patológica: carcinoma de células escamosas no queratinizante de cervix de 6,5 cm que infiltra toda la pared e invade la vejiga con bordes circunferenciales libres. Anejos y apéndice sin tumor. Estadio quirúrgico IVA.

Las primeras 48 h postoperatorio transcurren en UVI, posteriormente en planta tiene una buena evolución salvo polineuropatía distal sensitivo-motora por afectación distal de ambos nervios ciáticos, que mejora con tratamiento rehabilitador. Al mes y medio es dada de alta en buen estado general, deambulando con leve cojera.

A los 6 meses presenta una segunda recidiva neoplásica de 7cm que atrapa el uréter izquierdo, con invasión rectal y de los obturadores, adenopatías pélvicas sospechosas en la cadena iliaca izquierda. Se inicia de nuevo quimioterapia, a pesar de ello, al poco tiempo le es imposible la deambulación por el dolor inguinal y aparece una fístula vagino-rectal, cada vez más importante, llegando a defecar sólo por vagina, hasta que se le realiza colostomía por oclusión intestinal, con lo cual se resuelve el problema de la fístula.

Actualmente la paciente se encuentra bien, con tolerancia adecuada, buen estado nutricional, sin dolor, con colostomía funcionante (han trascurrido 12 meses hasta el momento de la redacción del presente trabajo) y en seguimiento por U. de Paliativos.

DISCUSIÓN

En la mayoría de los Centros Europeos, esta cirugía la realizan conjuntamente por Ginecólogos, Urólogos y Cirujanos Generales, como es el caso de nuestro Centro, donde todas las indicaciones fueron discutidas en Sesión Clínica del Comité de Tumores entre los Servicios de Ginecología, Urología y Cirugía General.

Nuestra serie es escasa (3 casos en 3 años) pero no debemos olvidar que las indicaciones de esta técnica son muy escasas y Nuestro Hospital dispone de 284 camas y atiende a un Área Sanitaria de 155000 habitantes. Las series publicadas por otros Centros de renombre internacional tampoco son muy abundantes. Por ejemplo el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center 22 casos de EP en 11 años (1), el Instituto de Oncología de Milán 106 exenteraciones pélvicas en 11 años (2), el H. General de México 161 casos en 40 años (3), el H. Universitario de Leuven, Bélgica 36 casos en 11 años (4), el H. Universitario Campus Virchow Clinic, Berlin, 47 casos en 6 años (5), el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE, México DF, 19 casos en 9 años (6) y los Hospitales Universitario de Zurich en Suiza y en H. General de Neumarkt en Alemania, suman 282 casos en 30 años (7).

Éstos han publicado su experiencia analizando los factores pronóstico. Así se sabe que son factores de mal pronóstico el dolor irradiado del ciático y del obturador, el edema de miembros inferiores, la invasión ureteral en el extremo superior de la pelvis (triada fatal), el deterioro de la función renal, que el tiempo que trascurre entre el tratamiento del carcinoma y la recidiva sea menor de 1 año, la afectación de los parametrios o fijación de éstos a la pared pélvica, recurrencia mayor a 3 cm, tumor no central, presencia de 3 o más ganglios linfáticos positivos, invasión del miometrio, de los anejos, de la vejiga o del recto, así como la hidronefrosis. (3, 6, 8-10).

Torres-Lobatón (3) y Shingleton (10) publican sendas revisiones sobre los factores de buen pronóstico, los más importantes fueron los tumores centrales y la ausencia de metástasis ganglionares. Cuando se cumplían estos factores pronóstico, la supervivencia a los 5 años era del 58%, frente a un 42% cuando no.

Tenorio y cols (6) demostraron que la supervivencia a los 3 años disminuía hasta el 13,3% en las pacientes con dilatación de las vías urinarias, frente al 68,4% de supervivencia en las que no tienen dicha dilatación. Ocurre igual con la invasión vesical, rectal, miometrial y de los anejos, que disminuye la supervivencia libre de enfermedad al 24% a los 3 años. Otro de los factores pronósticos más importantes fue la presencia de ganglios metastáticos, éstas pacientes tenían una supervivencia a los 3 años del 31%, frente al 62% de las que los ganglios fueron negativos.

Los resultados de esta técnica han mejorado en los últimos años en cuanto a morbilidad mortalidad y supervivencia gracias a que se han definido mejor sus indicaciones, se seleccionan mejor las pacientes (estudio de extensión y de imagen preoperatorios), y se han incorporado nuevos esquemas de tratamiento neoadyuvante. El avance de la técnica (Bricker-Wallace II) (Figura 4) y manejo postoperatorio intensivo también han contribuido.

Nuestros casos de EP eran pacientes con factores de mal pronóstico, no obstante, en el caso 1, la cirugía resulta curativa. Actualmente se encuentra en remisión completa de la enfermedad, probablemente gracias a que en el momento e la cirugía la tumoración no superaba los 3cm, se trataba de un tumor central que no afectaba los parametrios. Podríamos estar ante el ejemplo de cómo esta cirugía puede ser curativa cuando se realiza una buena selección de las pacientes.

Nuestros casos 2 y 3 son pacientes ya en estadio IV en el momento de la EP, con prácticamente todos los factores de mal pronóstico, la cirugía se indica para mejorar en la medida de lo posible la calidad de vida de la paciente. Es una indicación quirúrgica muy controvertida, ya que la esperanza de vida de estas pacientes es muy reducida.

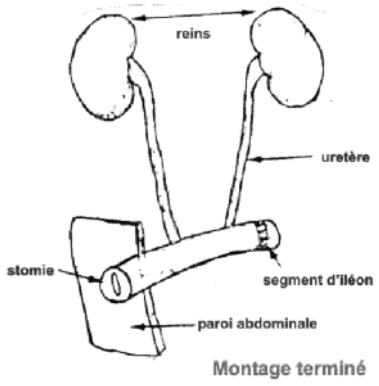

Figura 4. Bricker-Wallace II

No obstante, no podemos pasar por alto las malas condiciones en que se encuentran estas pacientes debido a la progresión lenta de la enfermedad con dificultad para controlar el dolor.

Autores como Fotodopoulu (5), Kiselow (11), Diver (12) apoyan la indicación paliativa de la EP con el objeto de mejorar la calidad de vida de las pacientes. Aunque de entrada no parezca una alternativa razonable como tratamiento paliativo, en algunas ocasiones puede ser la opción más plausible.

La morbilidad descrita en los diferentes centros oscila entre el 43% y el 68,4% (1, 5, 6, 13) este dato es muy difícil de comparar, porque las complicaciones y su gravedad no se etiquetan de la misma manera, y quedan recogidas de un forma muy heterogénea. Sí sabe que éstas suponen una carga adicional que aumentará la mortalidad de las pacientes, cosa que puede deberse a la propia complicación, o ser el estado previo del paciente el que propicie dicha complicación. La más frecuente es la obstrucción intestinal. En nuestra serie, sólo una paciente (caso 2) precisó reintervención por obstrucción intestinal. No cabe pensar en este caso que la complicación disminuyera realmente la supervivencia, sino que probablemente fue el estadio tan avanzado el que propició dicha obstrucción intestinal.

CONCLUSIONES

La EP es la única alternativa de curación para ciertos cánceres ginecológicos localmente avanzados en pacientes bien seleccionadas, su principal indicación en cáncer de cérvix es la recidiva de la enfermedad y la no respuesta o respuesta incompleta al tratamiento con quimio-radioterapia. El retraso de indicación puede ser fatal para el pronóstico, no obstante, se puede indicar en pacientes de mal pronóstico cuando se trate de la única alternativa para mejorar su calidad de vida.

Los porcentajes de supervivencia publicados por los diferentes trabajos están alrededor del 50% a los 5 años independientemente del estadio y de los factores pronóstico. Las mejoras de la técnica, y de los cuidados postoperatorios han reducido la morbilidad y la mortalidad. Gracias a ello se puede indicar la EP en pacientes candidatas a cirugía curativa sin necesidad de esperar a que el pronóstico sea infausto.

BIBLIOGRAFIA

1. Andikyan V, Khoury-Collado F, Sonoda Y, Gerst SR, Alektiar KM, Sandhu JS, Bochner BH, Barakat RR, Boland PJ, Chi DS. Extended pelvic resections for recurrent or persistent uterine and cervical malignancies: an update on out of the box surgey" Gynecol Oncol 2012; 125: 404-8.
2. Maggioni A, Roviglione G, Landoni F, Zanagnolo V, Peiretti M, Colombo N, Bociolone L, Biffi, R, Minig L, Morrow CP. Pelvic exenteration: Ten-year experience at the European Institute of Oncology in Milan. Gynecol Oncol. 2009; 114: 64-68.
3. Torres Lobaton A, Lara-Gutierrez C, Torres Rojo A, Román-Bassaure E, Oliva Posada JC, Morales-Palomares MA, Hernández-Aten D, Morgan-Ortiz F. Exenteraciones pélvicas por cáncer cervicouterino. Factores pronósticos. Ginecol Obstet Mex 2010; 78 (11) : 598-604.
4. Kaur M, Joniau S, D´Hoore A, Van Calster B, Van Limbergen E, Leunen K, Penninckx F, Van Poppel H, Amant F, Vergote I. Pelvic exenterations for gynecological malignancies: a study of 36 cases" Int J Gynecol Cancer. 2012; 22: 889-96.
5. Fotopoulou C, Neumann U, Kraetschell R, Schefold JC, Weidemann H, Lichtenegger W, Sehouli J. Long-term clinical outcome of pelvic exenteration in patients with advanced gynecological malignances: J Surg Oncol 2010; 101: 507-512
6. Tenorio-Torres JA, Ortega Meza BA, Cortés- Cárdenas SE. Exenteración pélvica total en cáncer ginecológico. Análisis de factores pronóstico y resultados quirúrgicos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE. GAMO 2010; 9: 193-197.
7. Schmidt AM, Imesch P, Fink D, Egger H. Indications and long-term clinical outcomes in 282 patients with pelvic exenteration for advanced or recurrent cervical cancer. Gynecol Oncol 2012; 125: 604-609.
8. Cambronero E. Papel de la exenteración pélvica en el tratamiento del cáncer de cérvix. Rev Med Costa Rica 1992; 521:163-6
9. Fleisch MC, Panke P, Beckman MW, Schnuerch HG, Ackermann R, Grimm MO, Bender HG, Dall P. Predictors for long-term survival after interdisciplinary salvage surgey for advanced or recurrent gynecologic cancers. J Surg Oncol 2007; 95: 476-484.
10. Shingleton HM, Soong SJ, Gelder MS, Hatch KD et al. Clincical and histopatologíc factors predicting recurrence and suvirval after pelvic exenteration for cancer de cervix. Obstet Gynecol 1989;73: 1027-1034.
11. Kiselow M, Butcher HR, Bricker EM. Results of the radical surgical treatment of advanced pelvic cancer: a fifteen-year study. Ann Surg. 1967; 166: 428-436.
12. Diver E, Rauh-Hain A, del Carmen MG. Total pelvic exenteration for gynecologic malignancies. Int J Surg Oncol 2012; 2012: ID 693535. 9
13. Bannura G, Barrera A, Melo C, Contreras J, Soto D. Exenteración pélvica total: indicaciones técnica y resultados" Rev Chil Cir 2004; 56: 362-9.
14. Forner DM, Lampe B. Exenteration as a primary treatment for locally advanced cervical cancer: long term results and prognostic factors. Am J Obstet Gynecol 2011; 205: 148-156.

Caso Clínico

Tumor neuroendocrino primario de mama

Primary breast neuroendocrine tumor

Díaz-Miguel V.[I], Zancajo Benito A.[I], Gago Gago I.[I], Escribano Tórtola J.J.[II]

[I] Unidad de mama, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital del Henares, Madrid
[II] Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital del Henares, Madrid. Universidad Francisco de Vitoria, Madrid

RESUMEN

Los tumores carcinoides de mama son extremadamente raros y pueden presentarse como lesiones metastásicas o tumores primarios. Derivan de las células neuroendocrinas, presentes en varias localizaciones del cuerpo, siendo más frecuentes los tumores encontrados en el tracto gastrointestinal y pulmonar.

Los tumores primarios de mama suponen menos del 1% de todos (1), y la presentación metastásica menos del 2%, siendo los tumores hematopoyéticos, melanomas malignos, carcinoma de pulmón, cáncer gástrico y renal, en orden de frecuencia los tumores que más metástasis originan (2). La importancia de diferenciar entre un tumor primario y metastático a mama radica en el distinto abordaje terapéutico.

Se presenta el caso de una mujer de 63 años, remitida desde el Servicio de Cirugía General por nódulo retroareolar en mama izquierda, que tras su exéresis y estudio anatomopatológico, reveló la existencia de un carcinoma neuroendocrino bien diferenciado asociado a carcinoma intraductal (CID). Se procedió a completar estudio buscando otro posible origen primario del tumor, descartándose, y se procedió a la realización de una mastectomía radical modificada y colocación de prótesis-expansor.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama, tumor neuroendocrino, metástasis, tumor carcinoide

CORRESPONDENCIA:

Dra. Virginia Díaz Miguel;
Servicio de Ginecología y Obstetricia
Hospital del Henares, Madrid
C/Pª Castellana 244, 3ºB, Madrid 28046
Teléfono: 913155951 Mvl.: 630508017
E-mail: virdimi@yahoo.es

ABSTRACT

Mammary carcinoid is an uncommon neoplasm and they can represent either metastasis or primary lesions. They are derived from neuroendocrine cells, which are present throughout the body, and arise most commonly in the bronchopulmonary system and gastrointestinal tract.

Primary breast carcinoid tumor account for less than 1% of primary breast cancers and metastases comprise less than 2% of all malignant breast tumors. Hematopoietic neoplasm, malignant melanoma, lung carcinoma or kidney cancer are in order of frequency the tumors which more frequently metastasized to the breast. It is important to differentiate between primary breast carcinoma tumor and metastatic disease to the breast because of differences in treatment.

We present a case of a 63 years old woman, derived from General Surgery Service, with a left retroareolar mass which was removed and pathological review of the tumor showed a well-differentiated neuroendocrine carcinoma associated with intraductal carcinoma. We completed de medical study to discard another primary origin of the tumor and we did it. We performed a radical mastectomy and placed expander prosthesis.

KEY WORDS

Breast cancer, neuroendocrine tumor, metastasis, carcinoid tumor

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos de mama son extremadamente raros, pudiendo presentarse como tumores primarios en menos del 1 % o como lesiones metastásicas en menos del 2 %. (1). Los tumores carcinoides derivan de las células neuroendocrinas del tracto gastrointestinal (70-85%), y los bronquios (10-25%), pero también se han descrito en laringe, timo, riñón, ovario, próstata y piel (3,4). Sólo se han descrito 30 casos de tumores primarios mamarios en la literatura (5).

Este tipo de tumores, son de bajo grado de agresividad, pudiendo ser ductales o lobulillares y presentan características histológicas de células de pequeño tamaño, con núcleos hipercromáticos, identificándose la presencia de gránulos citoplasmáticos, que pueden estar asociados o no a niveles elevados de receptores de estrógenos y de progesterona, siendo lo más importante que por inmuhistoquímica estos gránulos suelen ser positivos para la enolasa neuronal específica, a cromogranina, somatostatina, gastrina, ACTH y péptido intestinal vasoactivo.

Estas pacientes no presentan unas características clínicas definidas, ya que es muy raro que presenten síntomas de enfermedad sistémica relacionada con la secreción hormonal (6), y el estudio radiológico no permite inferir que nos encontremos ante un tumor de estas características. Desde el punto de vista quirúrgico, el abordaje es distinto si se trata de una manifestación metastásica secundaria o de un tumor mamario primario.

CASO CLINICO

Se presenta el caso de una mujer de 63 años, derivada desde el Servicio de Cirugía General de nuestro centro, tras tumorectomía de mama izquierda, por nódulo palpable retroareoalr, detectado por la paciente en el transcurso de un estudio por una lesión pancreática.

Como antecedentes personales y familiares de interés de la paciente: abuela materna fallecida de un cáncer de mama. Antecedentes personales: histerectomía simple con 42 años por útero miomatoso. Había tenido dos gestaciones y partos normales a cuyos hijos había dado lactancia materna durante cuatro meses.

Se revisó la historia y pruebas realizadas por Cirugía General; en la mamografía únicamente se visualizaban microcalcificaciones bilaterales inespecíficas, y en la ecografía se describía una lesión sólida, de bordes bien definidos, de 0.8x0.6 cm., con diagnóstico de nódulo de características benignas. No se realizó PAAF del mismo pese a ser un nódulo de reciente aparición y se procedió a su exéresis directamente.

El informe anatomopatológico reveló una tumoración de 1.5 cm., bien delimitada, constituida por nidos sólidos (Figura 1) y amplios de células epiteliales de tamaño intermedio, homogéneo, con núcleos redondeados con cromatina finamente granular y escaso citoplasma (Figura 2). Asociado se identificaron imágenes de carcinoma intraductal de grado intermedio (Figura 3). Se obtuvo positividad en el 100% de las células para sinaptofisina (Figura 4).

La celularidad fue negativa para cromogranina y CD 56. Receptores de Estrógenos: positivo en el 99 % del tumor. Receptores de progesterona: positivo en el 20 % del tumor. Índice de replicación celular (Ki-67): entre el 50 y el 75%. El diagnóstico definitivo fue de: Carcinoma neuroendocrino sólido de mama (carcinoma neuroendocrino bien diferenciado), asociado a carcinoma intraductal de grado intermedio con borde inferior afecto.

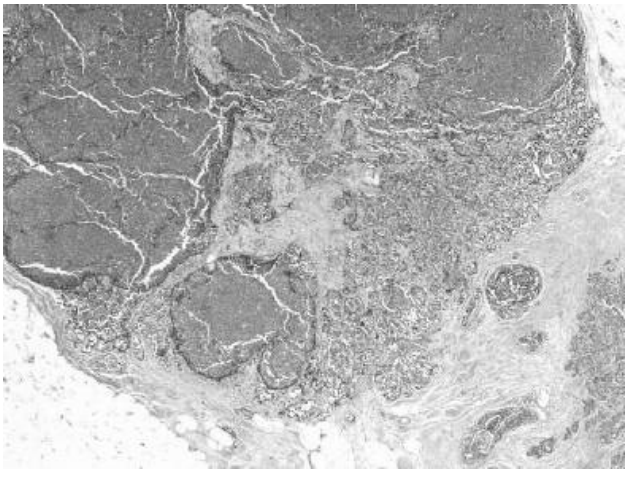

Figura 1. Tumor constituido por nidos sólidos e infiltrativos

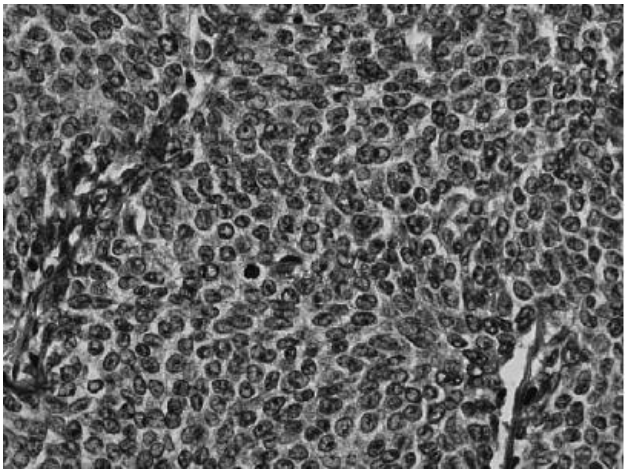

Figura 2. Células epiteliales de tamaño intermedio, homogéneas con núcleos redondeados con cromatina finamente granular y escaso citoplasma

Figura 3. Carcinoma intraductal de grado intermedio

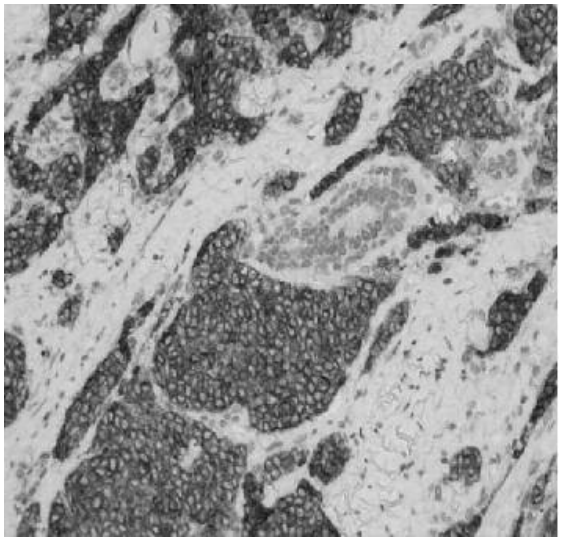

Figura 4. Inmunohistoquímica positiva para sinaptofisina

Ante los hallazgos se solicitó estudio con RMN siendo el resto de la mama normal y se procedió a descartar otro posible origen primario del tumor, mediante la realización de body-TAC, determinación en orina de cromogranina y 5HIIA (5 hidroxiindolacético) y practica de optreoscan. Los niveles de cromogranina fueron 229 ngr/ml, y de 5 HIIA<2.4 ng/ml, ambos en el rango de la normalidad. Tanto el estudio con scanner y la gammagrafía con análogos de somatostatina, no objetivaron captaciones ni tumoraciones sospechosas, por lo que se pudo concluir el origen primario mamario, y la paciente fue sometida a mastectomía radical modificada y colocación de expansor prótesis. El motivo de la no realización de biopsia selectiva del ganglio centinela, es que en aquel momento no estaba implantada la técnica.

DISCUSIÓN

En 1947 Vogler (7), encontró células argirófilas en los ductos mamarios, y consideró que debieran tener un origen endocrino. En 1963 Feyrter y Hartmann (8) describieron dos carcinomas de mama con crecimiento y diferenciación carcinoide y eso les sugirió a ambos un cierto grado de diferenciación neuroendocrina. Pero no fue hasta 1977, cuando Cubilla y Woodruff (9) descubrieron que los gránulos de las células tumorales eran del tipo neurosecretor y llamaron a estos tumores carcinoides.

Como ya se comentó previamente los tumores carcinoides primarios de mama (TCPM) son raros, habiéndose descrito menos de 30 casos en la literatura (5). Suele afectar a mujeres con rangos de edad entre los 40 y 70 años, existiendo un pico de incidencia en las mayores de 60 años, como en el caso presentado. Desde el punto de vista biológico tienden a ser menos agresivos que el carcinoma ductal infiltrante convencional, siendo rara la afectación axilar (10), en el caso presentado no se objetivó metástasis en ninguno de los 17 ganglios extraídos.

Clínicamente no suelen manifestarse con síntomas sistémicos de secreción hormonal, que están relacionados con la secreción de hormonas vasoactivas por el tumor, como ocurre en los carcinoides de otras localizaciones, tales como diarrea, broncoespasmo o rubor (6), nuestra paciente en todo momento estuvo asintomática en este sentido. Aunque se han descrito casos de desencadenamiento de crisis carcinoides durante la realización de procedimientos diagnósticos, como la punción o la mamografía (11).

La histogénesis de estos tumores es poco clara, porque la presencia de células neuroendocrinas en el tejido mamario normal no ha sido probada de manera concluyente (12,13,). Algunos autores piensan que los tumores carcinoides que se originan del tejido mamario, surgen porque las células tumorales son pluripotenciales y adquieren apariencia de tipo funcional y morfológico de carcinoide, quizás por depresión genética. Otros piensan que el tumor neuroendocrino o carcinoide de la mama, se origina a partir de las células neuroectodérmicas que han migrado del ducto mamario, similar a la migración que ocurre en otros sitios extra intestinales como lo son el bronquio y el cérvix uterino (10).

Se caracterizan por su tendencia a formar nidos de células bien circunscritas pequeñas, de apariencia uniforme, que presentan una reacción argirófila positiva y la evidencia de pequeños gránulos neurosecretores, pudiendo existir controversias en relación a que marcador inmuhistoquímico utilizar en el diagnóstico (10), siendo al menos positivo para alguno de ellos (cromogranina, sinaptofisina, enolasa neuronal específica), recomendándose la cromogranina como marcador para esta entidad (10). La expresión de receptores para estrógeno (E) o progesterona (P) no son específicos del origen mamario, ya que pueden verse en tumores bronquiales y de otras localizaciones, como el pancreático que sí asocia positividad para P (14). En nuestro caso ambos receptores eran positivos, y el marcador inmunohistoquímico que nos llevó al diagnóstico de carcinoide fue la positividad para sinaptofisina. La presencia de componente intraductal asociado es la única prueba absoluta del origen primario del tumor (15,16), en el caso presentado se observó componente intraductal de grado intermedio en la pieza analizada.

Es difícil realizar el diagnóstico de un tumor carcinoide mamario mediante mamografía, ecografía, resonancia magnética (R.M.N.) o tomografía axial computerizada (TAC). En la mamografía suelen manifestarse como masas bien delimitadas, circunscritas que remedan a los fibroadenomas, quistes o ganglios intramamarios (10). Por ecografía, se presentan como nódulos hipoecóicos, con márgenes irregulares, con incremento de vascularización, refuerzo posterior y componente quístico (17). En RMN, Fujimoto et al, describen la existencia de un realce precoz en la imagen obtenida del tumor (17). Las pruebas de imagen para el diagnóstico de este tipo de tumores no son específicas, siendo necesario el estudio histológico de los mismos, mediante punción aspiración o biopsia con aguja gruesa. En la ecografía realizada a nuestra paciente la imagen se describe como un nódulo bien definido con características de benignidad.

Es muy importante ante el hallazgo de un tumor carcinoide descartar si se trata de un tumor primario o metastásico, es necesario realizar una exhaustiva anamnesis a la paciente, buscando un diagnóstico previo de carcinoma y del tipo histológico, en este caso la paciente no tenía ningún antecedente de cancer y el estudio realizado con radionucleídos para buscar otro origen tumoral (gammagrafía con análogos de somatostatina), no objetivó captaciones patológicas en otras partes del cuerpo. Fue el estudio anatomopatológico lo que nos llevó a determinar el origen primario del tumor, por las características histológicas del mismo. En el caso de haberse tratado de una metástasis, la lesión hubiera presentado márgenes nítidos, con bordes expansivos no infiltrantes, con presencia de lesiones satélites o embolizaciones linfáticas y sobre todo la ausencia de componente intraductal.

Las pacientes con un TCPM, deben ser tratadas quirúrgicamente como un carcinoma invasor en función del tamaño y el estadio del mismo. Las opciones terapéuticas incluyen la mastectomía y la cirugía conservadora de mama, al igual que en los carcinomas invasores si la paciente es candidata a realizar biopsia selectiva del ganglio centinela se realizará dicho procedimiento. Si se tratara de un carcinoide metastásico, sólo estaría indicada la tumorectomía, o tumorectomía múltiple en el caso de existir varias lesiones. La linfadenectomía axilar no estaría indicada en estos casos salvo que existiera una adenopatía palpable ipsilateral. Rara vez es necesaria una mastectomía por la presencia de numerosos nódulos metastásicos.

La decisión de indicar tratamientos adyuvantes locales o sistémicos se harán tomando en consideración los factores pronósticos y el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, similar a como se procede en los otros tipos histológicos de carcinoma mamario (18). En nuestro caso el diagnóstico anatomopatológico fue un hallazgo casual tras la exéresis del nódulo, ya que no se realizó PAAF o BAG del mismo, es importante destacar que ante un nódulo de reciente aparición en una paciente con esta edad (63 años), aún siendo las pruebas de imagen negativas, es mandatorio la realización de estudio histológico, para una correcta planificación del tratamiento posterior. Cuando recibimos a la

paciente ya se le había realizado la exéresis del nódulo, y lo primero fue descartar la existencia de otro origen primario, mediante pruebas de imagen, aunque el estudio histológico era lo suficientemente evidente. Se practicó linfadenectomía y no biopsia selectiva del ganglio centinela porque en ese momento se estaba implantando la técnica en el servicio, y se encontraba en fase de validación, ya que esta paciente cumplía requisitos para su realización. La terapia adyuvante posterior se consolidó con quimioterapia y hormonoterapia. Actualmente esta paciente está en seguimiento en nuestra consulta y en remisión hasta la fecha.

CONCLUSIÓN

Debido a la falta de especificidad en la clínica y pruebas radiológicas para el diagnóstico de un tumor carcinoide de mama, la biopsia para estudio histológico es mandatoria y necesaria para realizar un diagnóstico diferencial entre tumor primario y metastásico mamario.

La importancia desde el punto de vista de tratamiento en diferenciar ambos radica en el distinto abordaje terapéutico, siendo en los primarios igual al realizado en los tumores invasores, dependiendo de su estadio y características histológicas. A aquellas pacientes que presenten un tumor metastásico, se les realizará tumorectomía aislada o tumorectomía múltiple en caso de varios nódulos tumorales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ando H, Maeda , Kameoka N, Fujimoto K,, Tsubi S. A case of primary carcinoid tumor of the breast. J Jpn Surg assoc 2006; 67:763-7.
2. Georgiannos SN, Aleong JC, Goode AW, et al. Secondary neoplasms of the breast. Cancer 2001; 92:2259–66.
3. Godwin JD. Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. Cancer. 1975; 36:560-9.
4. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. Cancer. 1997; 791:813-9.
5. Shin SJ, DeLellis RA, Ying L, et al. Small cell carcinoma of the breast: a clinicopathologic and immunohistochemical study of nine patients. Am J Surg Pathol 2000; 24:1231–8.
6. Delektorskaia VV, Ermilova VD, Smirnov AV, Nechushkin MI, Parokonnaia AA. Breast cancer with neuroendocrine differentiation. Arkh Patol. 1997; 59(2):53-57.
7. Vogler E. Giber das basilore. Heelle-Zellen-Organ der menschlichen Brustaruse-klm. Med 1947; 2: 159-168.
8. Feyrter F. Hartmann G. Über die carcinoïde wuchsform des carcinoma mammae, inbesondere des carcinoma solidum (gelatinosum) mammae. FrankfZ Pathol 1963; 73:24-39.
9. Cubilla AL, Woodruff JM. Primary carcinoid tumor of the breast: a report of 8 patients. Am J Surg Pathol. 1977; 1:283-292.
10. Upalakalin JN, Collins LC, Tawa N, Parangi S.Carcinoid tumors in the breast. Am Surg. 2006;191(6):799-805.
11. Ozgen A, Demirkazik FB, Arat A, Arat AR. Carcinoid crisis provoked by mammographic compression of metastatic carcinoid tumour of the breast. Clin Radiol. 2001; 56:250-1.
12. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000; 124:966–78.
13. Hasleton PS. New WHO classification of lung tumours. Recent Advances in Histopathology 2001; 19:115–29.
14. Judson K, Argani P. Intraductal spread by metastatic islet cell tumor (well-differentiated pancreatic endocrine neoplasm) involving the breast of a child, mimicking a primary mammary carcinoma. Am J Surg Pathol. 2006; 30:912-8.
15. Fishman A. Kim HS. Girtanner RE.Kaplan AL. Solitary breast metastasis as first manifestation of ovarian carcinoid tumor. Gynecol Oncol 1994;54:222-6.
16. Bergholt T, Bruun E, Franzmann MB, Hvid-Jacobsen K, Henriksen FW. Carcinoid tumour of the breast. Eur J Surg Oncol 1996; 22:199-200.
17. Fujimoto Y, Yagyu R, Murase K, KAwajiri H, Ohtani H, Arimoto Y, et al. A case of solid neuroendocrine carcinoma of the breast in a 40-year-old-woman. Breast Cancer 2007; 14:250-3.
18. - Jablon LK, Somers RG, Kim PY. Carcinoid tumor of the breast: Treatment with breast conservation in three patients. Ann Surg Oncol. 1998;5(3):261-264.