

MANUAL CÁNCER DE MAMA

MD.

MANUAL CÁNCER DE MAMA



**FUNDACIÓN
UNIVERSITARIA SANITAS**
ORGANIZACIÓN SANITAS INTERNACIONAL



Manual de cáncer de mana

1ª edición: mayo de 2012

ISBN: 978-958-8029-05-X

© Fundación Universitaria Sanitas, 2012

©, 2012

Editorial Revista Bienestar Ltda.



Coordinación editorial: Leonardo García

Corrección de estilo: Natalia Roldán

Diseño de carátula: Óscar Abril

Diseño y diagramación: José Gabriel Ortiz A.

Impreso por: Cargraphics S. A.

Impreso en Colombia – Printed in Colombia

© Derechos reservados. Prohibida la reproducción sin autorización del editor.

Aviso: se ha procurado revisar la literatura actualizada y aceptada en el ámbito médico académico en el momento de la publicación, pero como la medicina progresa en forma permanente y acelerada, se recomienda la lectura de los textos especializados para complementar aquellos aspectos que puedan acusar controversia, así como la literatura incluida en los productos farmacéuticos. Por tal razón no es posible garantizar que la totalidad de los contenidos suministrados sea exacta y completa. Por ello ni el autor ni la entidad editora se hacen responsables de posibles errores o de los resultados por el uso de la información suministrada.



Dedicatoria





CONTENIDO

CAPÍTULO 1. ANATOMÍA DE LA MAMA	21
Examen físico de la mama	24
Manejo de la patología mamaria benigna	26
Mastalgia	26
Tratamiento	29
Condición quística de la mama	30
Procesos inflamatorios e infecciosos de la mama	32
Tumores benignos de manejo quirúrgico.....	35
Fibroadenoma.....	35
Tumor phyllodes.....	37
Papiloma.....	38
Hamartoma	39
CAPÍTULO 2. PATOLOGÍA MAMARIA.....	43
La célula normal de la glándula mamaria.....	43
Anatomía microscópica y la célula normal	44
La célula tumoral	45
Vías de activación de la carcinogénesis, angiogénesis y mecanismos de apoptosis, complejos de tirosinkinasa.	45
Receptores hormonales	48
Receptores de factores de crecimiento epidérmico (HER2)	49



Perfil de expresión y clasificación molecular
del carcinoma de mama..... 51

CAPÍTULO 3. PATOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES MAMARIAS

PROCEDIMIENTOS Y ENFOQUE DIAGNÓSTICO..... 55

- Introducción 55
- Muestras para estudios patológicos 56
- Definiciones y manejo inicial..... 56
- Muestras para estudios citopatológicos 56
- Muestras para estudios histopatológicos 57
- Proceso citotecnológico 58
- Proceso histopatológico 58
- Mastopatías benignas no neoplásicas 60
- Neoplasias mamarias y condiciones precancerosas 65
- Tumores epiteliales infiltrantes 66
- Lesiones precursoras 73
- Neoplasias intraductales papilares 77
- Proliferaciones epiteliales benignas..... 78
- Lesiones mioepiteliales..... 80
- Tumores mesenquimales 81
- Tumores fibroepiteliales 81
- Tumores del pezón 83
- Linfomas 85
- Tumores metastásicos 85
- Tumores de la mama masculina 85
- Interpretación de los estudios citológicos 90
- El informe de patología quirúrgica 99
- Bibliografía 107

CAPÍTULO 4. HISTORIA DE LA MAMOGRAFÍA EN COLOMBIA 109

**CAPÍTULO 5. IMÁGENES DE LA MAMA - MAMOGRAFÍA:
LO QUE DEBEMOS SABER 115**

Objetivo	115
¿Qué es la mamografía?.....	115
¿Cómo se hace?.....	116
¿Cuándo se hace?.....	117
¿Cómo se interpreta?.....	122
¿Qué es la biopsia por estereotaxia y marcación por arpón?.....	125
Tomosíntesis	126

CAPÍTULO 6. ECOGRAFÍA MAMARIA 131

Introducción	131
Indicaciones	132
Equipo y aspectos técnicos	133
Terminología	133
Anatomía ecográfica de la mama	134
Bi Rads ecográfico	136
Evaluación de los hallazgos detectados por ecografía.....	137
Procedimientos percutáneos guiados por ultrasonido	144
Complicaciones de las biopsias percutáneas	148
Nuevas tecnologías	148

CAPÍTULO 7. RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA..... 155

Introducción	155
¿Qué es la resonancia magnética de mama?	156
Aspectos inherentes al paciente a tener en cuenta antes de una resonancia	156
¿Cómo se realiza la resonancia magnética de mama?	157
Exploración y técnica.....	157
¿Cuándo se practica una resonancia magnética de mama?.....	158
Indicaciones	158
Conclusión	168
Bibliografía	168

CAPÍTULO 8. NUEVAS TECNOLOGÍAS

EN IMÁGENES MAMARIAS 173

- Biopsia guiada por resonancia magnética..... 173
- ¿Qué hacer con las lesiones incidentales “MRI-ONLY”? 174
- La biopsia por resonancia necesita una infraestructura especial..... 175
- Espectroscopia 179
- Mastografía por emisión de positrones (PEM)..... 181
- CTLM-CT mamografía con láser 183
- Imagenología molecular de la mama 183
- Intervencionismo mamario 184
- Tipos de ablación tumoral..... 185

CAPÍTULO 9. MANEJO DE NÓDULO PALPABLE EN MAMA 191

- Examen físico de un nódulo mamario 192
- Evaluación de nódulo palpable en la mama 193
- Hallazgos sugestivos de masa maligna 194
- Hallazgos sugestivos de lesión benigna 194
- Recomendaciones 194
- Biopsia-método de elección 195
- ¿Qué tipo de biopsia elegir? 195
- Biopsia con aguja fina versus biopsia core 196
- Técnicas para biopsia guiada 196
- Ultrasonido..... 197
- Biopsia o excisión con marcación con alambre 197
- Biopsia por estereotaxia (mammotome -suos)..... 198
- Manejo racional de los nódulos mamarios 198
- Lesión y nódulo focal..... 199
- Manejo quirúrgico de las lesiones no palpables..... 200
- Marcaciones de las lesiones mediante esterotaxia 202

CAPÍTULO 10. CIRUGÍA CONSERVADORA

Y ONCOPLÁSTICA DE LA MAMA 207

CAPÍTULO 11. MASTECTOMÍA RADICAL (MR)	
Y MASTECTOMÍA RADICAL MODIFICADA (MRM).....	219
Mastectomía preservadora de complejo areola y pezón (MPCAP).....	222
Mastectomía preservadora de areola (MPA)	223
Mastectomía preservadora del complejo areola pezón (MPCAP)	225
Mastectomía preservadora de piel (MPP)	226
CAPÍTULO 12. CARCINOMAS IN SITU.....	231
Carcinoma ductal in situ	231
Carcinoma lobulillar in situ	236
Manejo actual de los ganglios linfáticos axilares en pacientes con carcinoma invasivo de la mama	238
CAPÍTULO 13. RECONSTRUCCIÓN MAMARIA	247
Reconstrucción mamaria con tejidos autólogos	248
Reconstrucción mamaria con colgajos pediculados	249
Colgajo TRAM.....	249
Reconstrucción mamaria con dorsal ancho	253
Reconstrucción mamaria con colgajos libres	257
TRAM libre	257
Glúteo libre	259
Colgajo lateral del muslo.....	261
Colgajo de Rubens.....	261
Reconstrucción mamaria con epiplón	262
Reconstrucción mamaria con expansores y prótesis	264
Reconstrucción del pezón y la areola	268
Reconstrucción del pezón.....	268
Reconstrucción de la areola.....	269

CAPÍTULO 14. RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA.....	275
¿Qué es la radioterapia oncológica?	275
¿Cuáles son los diferentes tipos de radioterapia que se usan más frecuentemente en la irradiación de la mama?.....	275
¿En qué momento del tratamiento del cáncer de mama se debe iniciar la radioterapia?	276
Indicación de la radioterapia por estadio en cáncer de mama	277
 CAPÍTULO 15. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.....	285
 CAPÍTULO 16. TRATAMIENTO ADYUVANTE SISTÉMICO	297
Consideraciones generales	297
Recomendación para estadificación	298
Tratamiento adyuvante sistémico	298
Quimioterapia	302
Consideraciones generales	302
Cáncer de mama HER-2 negativo	303
Riesgo intermedio	303
Riesgo alto	305
Cáncer de mama positivo para HER-2 con T > 1 cm o N+	309
Mama, enfermedad localmente avanzada	315
Tratamiento	316
Consideraciones generales	316
Tumores HER-2 positivos	318
Pacientes muy mayores y con tumor receptor hormonal positivo.....	320
Mama, enfermedad metastásica	321
Tratamiento de primera línea	322
Factores que influyen en la selección del tratamiento.....	322
Pacientes con metástasis predominantemente viscerales y/o enfermedad agresiva sintomática HER-2 positivo, RH negativo	323
Lapatinib	325

CAPÍTULO 17. ESTILOS DE VIDA SALUDABLES.....	335
Terapia de reemplazo hormonal	337
Vitamina D	338
Aspectos nutricionales	339
Las recomendaciones nutricionales a nuestros pacientes son las siguientes:	342
Actividad física	342
Alcohol y tabaco	344





Presentación

Ugait velestio eu faccum venibh elenit la feugue modolent auguerat ullamet, core min ullute dio consenit prat wisit lobor augait dit acccum zzriure vendipit ut lan ullan vullutpat. Acccum inis euguercin vel ilit wis ent ulput veriurem alit praesto eraeseq uissisit dipsum alit augait acip etuer ipisim quipsusto dunt eummy nons alisi et ut aci bla feuisl ullutatis endiame tummod diametuerat iure consenibh euipit ipit ad tinis ero odigna consequate facin heniamcons nulla atem dolummy niamcon sequat niatetum erit utet, vercipis autpat.

Uptat, sequi bla at, quat. Os essequat verostrud eraese molor summodignit adit wis er at amet am quis ad dolor si blam dit ad magna commod tismod delestis autpatem iure do od tat nonnullaor senisl utem dolobore tem eu faccummod magna conumsa ndiam, quisi ea acccum ilis numsan hendips ummolorper sequam ex exerostio dolorer at verostrud magnisiscing ent la feuisilla commy nonseni smodipsuscin hent pratet utpat. Ut praestie cor se venit nisi.

Et, quisit nos nibh ex exero odit, vercip euipis alisiss equisim do odolesemodignibh esto dolor iriusto consenim nulput ute magnim iliquip ea faci euipis dolumsan erostin ciduisi tem nonsequat prate te dit volor alit dolummy nostio ea feuguer cincipis dio exerillam volum zzrit irilit veriliquisit ametueriusto odoluptat illandit, consed tie doluptatue tat nulputpat, quat volor suscilit niat. Rud magna cortio commodip ex esto dolessi.

Wisi. Tue molore eugait numsandiat, velenit venim dit luptat lore dit velit illandiat ip eugiam doleniat. Duisi blan etuerae ssequatet iliqui ex etue consent adionsent ea cortin eum quat, quisi.

Cillut ea feu feugiam consequam il erat, vulputat, quatie minibh et autpat lorem dolore mincil duis nons nonse vulput aliquam iriustiniam numsandre commy nullaoreet loborpe raesto odolum euissim



do conulla ndionullan velit iure feummy nim aliquisl illa feu feuisl del
 diamcore dolorem dipsum vel dipit luptatem irilis acilisit nonsequatio
 odolorperit, corperit dunt alit wisi tat ametum zzriure tatio el eum
 veniamet veliquatie duis amcons nosto dolutpat laor summod modit
 adio odo ercidui sseniam, quamcor sendit nisi tat nostrud tat aliquam
 autet, consed tatum at.

Met am, suscipit ad tatie verillaore veriurer illa feugiat. Ut vullummod
 doloboreet aci eum volore dolor sequamc onsecte magnibh ex ea con
 velit luptatie min utpat, quat.

Ipis autpat amcon eugiam quis dolenibh et voloreet, commod minis-
 cing eum adip enis exeraesenibh eum zzriliq uatumsa ndionse esendio
 conse dunt aliquat alit, sequipsuscin heniati.

Exero digna feum dolessequate consectet nostio odolore feugue min-
 cilit la faccum iure ming eumsand ipsummolore feugiam illamcon ut
 la feugue feum dolore dions alit eu feu faccum quatue commy nullam
 quamconsenit atuerci eugue magnibh ero odigna conulla feugait
 eu feu faccum non utpatumsan henibh euiscilit lortin utpat, volessit
 atumsan hent praesectet, corting exeraesenisl inibh et la consequat.
 Idunt wismod molore feu feum aut delendignis nosto er se erit la at
 alis acipit dolese magnim quisciduis alis nosto consequat utpat alit
 praessim quis endrem veliqui smodolorer ipit in henim duis nos dig-
 niamet nos aci bla facinci liquisi.

Metummodit inim et laor alit niam, corero consequis exeraes sequis-
 sim dolortisi.

Rud mod magna faci enibh erostrud te dio conummod tin henibh eu
 feugait vero odo et, vulluptat, quamcon henim irit praestrud do do cor
 sim verci essi.

Lesed min heniam, conullum zzriliquisis ametuerit, volore minciduis

FERNANDO FONSECA CHAPARRO, MD.
 Presidente Colsanitas

CAPÍTULO

1

ANATOMÍA DE LA MAMA



CAPÍTULO

1

Anatomía de la mama

Sebastián Quintero

La glándula mamaria tiene un origen ectodérmico: hacia la séptima semana se evidencian las yemas primitivas. En estos vestigios se encuentran acumulaciones celulares que comienzan su diferenciación del resto de las células ectodérmicas en relación con la fascia superficial del pectoral mayor. Estas estructuras se ubican entre las yemas de las extremidades superiores e inferiores, en la zona que corresponde a la axila y la ingle. En la medida que se produce la elongación del tronco del embrión, produce la separación del primordio mamario a lo largo de las llamadas líneas lácteas, donde aparecen de 8 a 10 pares de pequeñas estructuras nodulares a lo largo de las líneas lácteas. La confluencia de estas estructuras produce un reborde mamario que por involución posterior desaparece y hacia la semana 10 solo persiste un par de ellas hacia la región axilar. La persistencia de estas da origen a polimastias y politelias.

Hacia la llegada de la menarquía, el botón mamario empieza a desarrollarse en las mujeres y permanece primitivo en los hombres. El

máximo desarrollo de estas glándulas se produce durante el embarazo y especialmente en el período posterior al parto, durante la lactancia. Se ubican sobre la pared anterior del tórax. La mayor parte de la masa de la mama está constituida por tejido glandular y adiposo. Durante el embarazo y la lactancia el tamaño de la mama aumenta debido al crecimiento del tejido glandular.

La base de la glándula mamaria se extiende, en la mayoría de los casos, desde la segunda hasta la sexta costilla, desde el borde externo del esternón hasta la línea axilar media. Existe una prolongación de cada glándula que se extiende hacia la axila y se denomina prolongación axilar o cola de Spence. La cara profunda de la mama es ligeramente cóncava y se encuentra en relación con el músculo pectoral mayor, el serrato anterior y la parte superior del oblicuo externo del abdomen. Entre la mama y la aponeurosis del pectoral mayor existe un tejido areolar laxo denominado espacio retromamario, que va a permitir que la mama tenga movilidad sobre la pared torácica.

La cara superficial de la mama está cubierta por piel y en ella se encuentra el pezón y la areola. La areola se trata de un área de piel circular de tamaño variable en la mujer. Su color suele ser claro durante la infancia y la juventud, adquiriendo posteriormente un color pardo. Este cambio de color se hace más evidente durante el embarazo. Posee alrededor de 12 a 24 pequeñas estructuras elevadas, distribuidas en su periferia, que corresponden a los tubérculos de Morgagni. Estas son glándulas modificadas sudoríparas, sebáceas y mamarias accesorias que durante el embarazo se hacen más prominentes. La función de estas es dar lubricación a la piel del pezón. Durante el embarazo se les denomina tubérculos de Montgomery. La piel de la areola y pezón tiene un epitelio escamoso estratificado queratinizado.

El pezón se ubica en el centro de la areola, con una forma cilíndrica y su longitud es variable pero en promedio mide entre 10 a 12 milímetros. Está constituida por fibras musculares lisas dispuestas en dos capas, una concéntrica y otras radiales, que al ser estimuladas producen la erección del pezón. En su extremo se observan 10 o 12 orificios que son las desembocaduras de otros tantos conductos galactóforos. Cerca de su orificio externo, los conductos galactóforos están revestidos por epitelio estratificado plano que se continúa con la piel del pezón. A medida que el conducto se profundiza en la mama su epitelio se vuelve más delgado, disminuyendo el número de estratos hasta presentar solamente dos capas

celulares cilíndricas. Esta interfaz de epitelios se ubica aproximadamente 7 mm por debajo del nivel de la piel del pezón y es una de las razones que dieron origen a las hipótesis que en últimas propiciaron la preservación del complejo areola pezón. El conocimiento de las redes linfáticas de Sappey que demuestra que el drenaje linfático de la mama se dirige inicialmente hacia la región peri y retroareolar y de ahí hacia la axila.

La glándula mamaria está formada por tres tipos de tejidos: glandular, conjuntivo, y adiposo, que ocupa los espacios interlobulares. El tejido celular subcutáneo rodea la glándula, desde este se dirigen hacia el interior numerosos tabiques de tejido conectivo que constituyen los ligamentos suspensorios de la mama o ligamentos de Cooper.

Existen alrededor de quince a veinte lóbulos mamarios que conforman la estructura de la glándula mamaria, cada uno con su aparato excretor o sistema ductal, que se abre en el pezón por medio de un conducto lactífero. Los lóbulos mamarios, a su vez, están divididos en lobulillos que se encuentran unidos entre sí por tejido estromal y por su sistema ductal. Los lobulillos están formados por aproximadamente cien estructuras acinares. Los acinos están estructurados por un conjunto de células secretoras que producen la secreción láctea y están rodeados de células mioepiteliales y capilares sanguíneos.

El sistema de conductos lactíferos está estructurado de la siguiente manera: el acino se vacía a través de un conducto terminal, el cual converge a un conducto lobulillar, estos se unen para formar el conducto interlobulillar, que al unirse con otros conductos de este tipo forma el conducto lobular o segmentario que se dirige al pezón. Antes de llegar a él, bajo la areola mamaria, se dilata formando el seno lactífero, el que se angosta nuevamente al desembocar en el pezón. Los conductos están revestidos por epitelio cuboideo o cilíndrico, entre el epitelio y la membrana basal, existe una capa de células mioepiteliales, que recubren los conductos y acinos.

La irrigación arterial de la mama está dada por:

- Ramas perforantes de la mamaria interna.
- Ramas perforantes laterales de las intercostales posteriores.
- Ramas de la arteria axilar, incluyendo torácica superior, torácica lateral o mamaria externa.
- Ramas pectorales de la acromiotorácica.

El drenaje venoso sigue el mismo patrón que las arterias, describiendo un círculo venoso anastomótico alrededor de la base de los pezones, conocido como el círculo venoso de Haller.

Desde la periferia de la mama la sangre alcanza las venas mamaria interna, axilar y yugular interna. Tres grupos de venas conducen el drenaje de la pared torácica y de la mama:

- Ramas perforantes de la mamaria interna
- Tributarias de la axilar;
- Perforantes de las venas intercostales posteriores.

El plexo venoso vertebral de Batson representa la comunicación entre los vasos intercostales posteriores y el plexo vertebral. Se considera una de las vías para la aparición de metástasisóseas.

La inervación sensitiva de la mama mayoritariamente procede de las ramas perforantes cutáneas anterior y lateral del 22 al 62 nervios intercostales. La rama lateral del 22 intercostal se denomina el intercosto braquial, que atraviesa la axila y da inervación a la cara interna del brazo. Una pequeña parte de la piel del polo superior de la mama está inervada por ramos cutáneos del plexo cervical superficial, ramos anterior o medial del nervio supraclavicular.

EXAMEN FÍSICO DE LA MAMA

La realización del examen clínico de la mama por parte del personal médico u otro personal de la salud debidamenteentrenado, debe ser realizado a partir de los 25 años de forma anual. Se recomienda la realización del examen siguiendo la técnica de Barton. Después de una adecuada anamnesis, se realizará el examen que consta de dos partes: la inspección y la palpación:

El médico debe ubicar inicialmente a la paciente en posición sentada o de pie sobre un pequeño elevador para que las mamas queden a la altura visual del examinador. Se miran los senos para ver si existe algún cambio en la forma, simetría, presencia de abultamientos, cambios cutáneos (retracciones, coloración, textura) o del pezón. Es posible ubicar a la paciente con los brazos endiferentes posiciones con el fin de identificar dichos cambios:

- Brazos a los lados.
- Brazos por encima de la cabeza.
- Manos en las caderas.

Posterior a ellos se deben examinar las diferentes cadenas linfáticas a las cuales eventualmente pueden realizar metástasis un cáncer de mama, es decir, axilares, cervicales, supra e infraclaviculares. Esto con el fin de identificar alguna adenopatía sospechosa. Posterior a ello, se le indicará a la paciente que lleve las manos atrás de la cabeza con los brazos lo más abiertos posible y se realizará el examen mamario. El examen de la mama debe ser realizado con la superficie de los dedos índice, corazón y anular. Y debe hacerse de forma bimanual evaluando ambas mamas en forma de espejo.

Si los hallazgos lo ameritan, podrá hacer énfasis en un área determinada. Se ejercerá una presión contra la pared del tórax con diferentes presiones (suave, mediana y profunda) en búsqueda de lesiones palpables. Para ello realizará movimientos circunferenciales y ondulantes de los dedos. Debe realizarse una exploración sistemática de toda la extensión de la mama, desde la región infraclavicular en su límite superior, la línea medio axilar en su límite lateral, la línea paraesternal en su límite medial y el surco inframamario en su límite inferior. Para realizar esta exploración puede realizar un barrido circunferencial, radial o en línea recta en sentido de superior a inferior. Esta palpación deberá ser repetida con la paciente en decúbito. Si es necesario valorar las regiones laterales de la mama, podrá pedirle a la paciente que gire la cintura y ubique una pierna sobre la otra.

El médico deberá identificar y registrar el tipo de nodularidad de la mama si presenta áreas de asimetría a la palpación, y deberá registrar y describir toda masa encontrada, describiendo el tamaño, su movilidad, consistencia, la delimitación de sus márgenes, y la ubicación de la masa, para lo cual se recomienda el sistema de coordenadas. Siendo el primer número el eje horario y el segundo la distancia en centímetros desde el pezón hasta el centro de la lesión. Deberá también realizar una ligera presión sobre el pezón en búsqueda de secreciones anormales.

MANEJO DE LA PATOLOGÍA MAMARIA BENIGNA

MASTALGIA

El término mastalgia o mastodinia se aplica a la presencia de dolor en la mama. Es la causa más frecuente de la consulta mastológica. Se calcula que entre 70 y 80% de las mujeres presentan este síntoma en algún momento de la vida. Este síntoma es tan frecuente que puede ser considerado en algunas ocasiones como algo fisiológico y solo ser considerado como una entidad patológica en casos de mastalgia severa.

La mastalgia puede ser moderada a severa en 11-15% de los casos; interfiere en la actividad sexual en 40% de los casos; con la actividad física, en 37%; con la actividad social en 12%, y con la actividad laboral en 8%. También se evidencia que muchas de las pacientes que consultan por dolor, no presentan el síntoma y consultan por angustia o temor a padecer un cáncer de mama. Muchos médicos lo consideran un síntoma trivial cuando en realidad para la paciente genera una molestia importante. La mastalgia puede estar acompañada en ocasiones de sensación de congestión mamaria, e incluso con la sensación de nodularidad aumentada, por lo cual puede generar en ocasiones angustia en la paciente. La relación de mastalgia como causa de presentación de cáncer de mama es rara y no sobrepasa el 3%.

Debe hacerse inicialmente un enfoque semiológico del síntoma. Primero debe decirle a su paciente que describa el dolor. Ellas lo pueden describir como tipo peso, picada, quemazón, sensibilidad. Debe indagarse también la periodicidad. Esto nos dirá si el dolor es continuo, intermitente, recurrente. Debe también indagar acerca de la duración, distribución del dolor en la mama, la presencia de factores agravantes como el contacto físico o el uso de algunas prendas de vestir. Consulte acerca de factores que mejoren la sintomatología, como el uso de analgésicos o uso de un sostén de talla adecuada. Y no olvide preguntar si existen alteraciones del estilo y calidad de vida causado por el dolor. Una vez realizada la anamnesis, podrá clasificar el dolor y orientar de esa forma el diagnóstico y tratamiento.

La mastalgia se puede dividir en 2 grandes grupos: cíclica y no cíclica. Esta última a su vez puede ser dividida en dolor mamario propiamente

te dicho y aquellos dolores por fuera de la mama que son interpretados por la paciente como dolor mamario.

La mastalgia cíclica es el tipo más frecuente de dolor mamario y está en íntima relación con el periodo menstrual, presentándose generalmente durante la fase lútea tardía, aumentando progresivamente desde la mitad del ciclo. Generalmente se resuelve con la llegada de la menstruación. Puede presentarse en asociación o independiente del síndrome premenstrual. Suele ser bilateral y se localiza predominantemente en los cuadrantes supero externos de la mama. En algunas ocasiones puede irradiarse a la cara interna del brazo. Generalmente solo se presenta como incomodidad, pero cuando es muy intenso se le denomina, mastalgia cíclica pronunciada. Aunque muchas no lo hayan hecho de manera consciente, la realización de un calendario de dolor puede ser muy útil.

El dolor no cíclico debe ser diferenciado del dolor realmente del parénquima mamario, de los dolores de origen músculo-esqueléticos y los neuropáticos. Su patrón puede ser irregular y presentarse antes o luego del periodo menstrual. Generalmente tiende a ser localizado y puede durar por pocos minutos o hasta varios días. Aunque la sensación de nodularidad es menos frecuente, puede ser referida hasta por la mitad de las pacientes. La verdadera mastalgia genera cambios hormonales a nivel mamario o puede estar en relación con la presencia de patología mamaria como quistes, fibroadenomas u otras entidades benignas como la adenosis esclerosante. Existen varias teorías en cuanto a la fisiopatología del dolor de origen hormonal:

- **Niveles altos de estrógeno.** Sin embargo, estudios muestran que no hay diferencias entre los niveles estrogénicos de aquellas que refieren dolor con respecto a aquellas que no lo presentan. De la misma forma, no se ha logrado demostrar que niveles bajos de progesterona sean causal de mastalgia.
- **Prolactina.** Existe la teoría que discretas elevaciones de los niveles de prolactina a nivel hipotalámico pueden estar en relación con dolor mamario, sin embargo, existen estudios en los cuales mediciones de prolactina en las 24 horas y niveles de prolactina en biopsias del tejido mamario son similares en las pacientes con y sin dolor.

- **Aumento de la sensibilidad de los receptores hormonales a nivel del tejido mamario.** Se ha demostrado que en las mujeres con una ingesta mayor de ácidos grasos saturados, la membrana celular de la célula es más rígida y susceptible a que los ligandos se unan a ella, haciendo que las células mamarias se tornen más sensibles a los efectos del estrógeno.
- **Cafeína.** Existen teorías que indican que los metabolitos de degradación de las metilxantinas generan una sobreestimulación mamaria por interferencia con la degradación del ATP y aumento del AMP cíclico. Esto ha generado el mito de suspender las bebidas oscuras a las pacientes con patología benigna de la mama, sin embargo, la data existente, incluyendo meta-análisis, demuestran que el consumo de cafeína no aumenta la incidencia de mastalgia comparado con aquellas que no consumen.

Causas no relacionadas con el tejido mamario:

- **Causas relacionadas con la pared torácica:** La principal causa es el síndrome de Tietze o costocondritis. Se puede identificar como un punto gatillo que desencadena el dolor generalmente sobre las uniones costocondrales. Sin embargo, también puede presentarse en los aspectos laterales de la mama. En este caso puede estar ocasionado tanto por inflamación a nivel costal como por neuropatías de los nervios intercostales. En la gran mayoría de los casos de los dolores laterales se deben al uso inadecuado del sostén, bien sea por el uso de varillas o por la elección inadecuada de la talla. Dentro de los dolores en relación con la pared torácica debe descartarse también los antecedentes de trauma, bien sea por golpes directos o la realización de biopsias recientes.

Otras causas:

Siempre debe sospecharse que puedan existir otras entidades médicas que generan dolor torácico, que en determinado momento la paciente asuma como dolor mamario. Entre estas causas se enumeran colecistitis, procesos neumónicos y pleurales, eventos coronarios, espondilosis cervical y torácica.

TRATAMIENTO

Lo más importante siempre será excluir un cáncer y se debe realizar el triple diagnóstico si es necesario. La primera y más efectiva medida para el manejo del dolor es el "reassurance", cuya traducción es tranquilizar o dar buenas noticias. Al informarle a la paciente que su dolor no tiene relación con una patología maligna y explicándole de forma concreta el posible origen de su dolor, mejorarán hasta en 80% o asimilarán su dolor como una causa fisiológica y no tendrán angustia ante la presencia del síntoma.

Existen otras medidas generales que son efectivas como sugerir a la paciente el uso de un sostén adecuado.

Estudios han demostrado que dietas bajas en grasas con ingesta limitadas de grasa y carbohidratos son efectivas en el control sintomático, sin embargo, estos estudios no fueron cegados, por lo que no se puede descartar un efecto placebo.

Suspender bebidas oscuras o colas no ha demostrado eficacia en el manejo del dolor. El uso de analgésicos suaves como el acetaminofén o AINES, bien sean por vía oral o inclusive tópicos, han demostrado un excelente control sintomático y debe ser el primer paso en caso de recurrir a medicamentos para control del dolor. El uso de EPO (evening primrose oil), ha tenido resultados discordantes en los estudios realizados. Estos estudios también muestran que puede existir una mejoría inicial durante los tres primeros meses, pero al realizar el crossover se demostró empeoramiento del dolor de forma considerable, tanto en el grupo placebo como en el tratado.

Tratamientos basados en hormonas, como progestágenos y progesterona que se han usado por vía oral y tópicos, no han mostrado beneficio. Los análogos de la dopamina, como la bromocriptina, que inhiben la liberación de prolactina, han mostrado utilidad en el manejo del dolor, sin embargo, los efectos secundarios son notorios y la tasa de abandono de tratamiento es muy alta, por lo que no se considera dentro del uso terapéutico. En casos de dolor severo se ha propuesto el uso de fármacos antiestrogénicos, como el danazol y el tamoxifeno, con muy buenos resultados, sin embargo, debe ser muy seleccionado el caso, dado los posibles efectos secundarios de estos medicamentos.

CONDICIÓN QUÍSTICA DE LA MAMA

La presencia de nódulos es sin duda una de las cosas que más angustia genera en la mujer. Sin embargo, este temor ha llevado a que muchas mujeres refieran como nódulo las características propias de su glándula mamaria.

Uno de los mayores errores por parte de las pacientes y de una gran parte de la comunidad médica es definir la nodularidad propia de la mama como “enfermedad fibroquística”. Debe hacerse muy clara la distinción entre lo fisiológico y lo patológico. La mama es un órgano que tiene una mezcla entre el tejido glandular y el estroma que lo comprende, el tejido adiposo y el tejido fibroso; Esto hace que la palpación de la mama presente irregularidades en su superficie, estas irregularidades pueden ser tan finas y dan la sensación de estar palpando una bolsa de arroz, o pueden ser tan gruesas como estar palpando una bolsa de frijoles, sin que ello indique la presencia de nódulos mamarios, simplemente es la característica propia de esa mama en particular. También es importante aclarar que en caso de existir quistes no debe ser llamada “enfermedad”, dado que se trata de una “condición”, que pertenece a las aberraciones del desarrollo normal e involución de la mama (ANDI). Para hablar de condición quística debe haberse demostrado por ecografía la presencia de lesiones quísticas en la mama.

Los quistes son estructuras ovoides o redondeadas rellenas de fluido y se presentan generalmente en mujeres entre los 30 y 50 años de edad. Aproximadamente 30% de las mujeres desarrollarán quistes en el transcurso de su vida, entre 7 y 10% tendrán un quiste sintomático y un 7% tendrán un quiste palpable. Generalmente, con la llegada de la menopausia tienden a desaparecer.

Los quistes se originan en la unidad ductolobulillar terminal, sobre áreas que tienen epitelio apocrino. Debido a un hiperestrogenismo y por acción osmótica se produce una dilatación progresiva de la unidad ductolobulillar, generando microquistes. Estos pueden aumentar de tamaño por bloqueos en el conducto que drena esta unidad, generando macroquistes, aunquetambién existe la teoría de una capacidad de secreción/reabsorción alterada. Las paredes de estos macroquistes son delgadas y patológicamente están compuestas de una capa única de epitelio, que puede ser de dos tipos: un epitelio secretor columnar

alto por células planas. El fluido contenido puede ser de varios colores (amarillo, gris, verde o negro) y puede tener diferentes densidades (líquido hasta muy espeso). El contenido generalmente incluye secreciones apocrinas, lipoproteínas, no contiene sangre a no ser que este en relación con patología neoplásica. Pueden tener una diferente relación de Na/K, semejando al líquido intracelular (potasio alto) o parecidos al líquido extracelular (potasio bajo).

La relación con carcinoma de mama de un quiste simple es extremadamente rara, por lo cual la gran mayoría de quistes simplemente se observan con ecografías seriadas, sin requerir ninguna otra terapia. Se sugiere la punción aspirativa terapéutica y diagnóstica en aquellos quistes que son muy sintomáticos (quistes inflamatorios) o en casos de quistes de gran tamaño (mayores de tres centímetros).

Los quistes complejos son aquellos quistes que en la ecografía están caracterizados por la presencia de ecos internos, septos internos, engrosamiento de las paredes, irregularidades en las paredes (componente sólido) y la ausencia de reforzamiento posterior. El 5% de los quistes pueden tener este tipo de hallazgos radiológicos. La asociación de este tipo de quistes con carcinoma mamario es de 0.3%, por lo que ameritan una punción con fin diagnóstico. Toda lesión quística con un componente sólido en su interior debe ser manejada como una lesión sólida y se debe descartar la presencia de una lesión papilar o un carcinoma intraquístico, por lo que se sugiere la resección quirúrgica del mismo. En caso de existir un aspirado sanguinolento en un quiste, solo debe tomarse una pequeña muestra del mismo sin desocuparlo por completo para tener el reparo anatómico y poder ser estudiado más a fondo desde el punto de vista clínico e imagenológico. Pensando en un posible evento quirúrgico, también se debe tener ese reparo anatómico. De drenarse completamente podría no ubicarse la lesión posterior a ello, dilatando el estudio y manejo definitivo de la lesión.

También existen casos desesperados, en los cuales pueden existir pacientes con múltiples e incontables quistes mamaros en pacientes de alto riesgo, en las cuales por difícil seguimiento imagenológico y clínico se ha propuesto mastectomía profiláctica. Sin embargo, en este tipo de pacientes con múltiples quistes se han usado con relativo beneficio tratamientos hormonales, como tamoxifeno o danazol, para el control de los quistes mamaros presentes.

El uso de vitamina E para el manejo de la condición quística no ha demostrado ningún tipo de beneficio comparado con el placebo.

PROCESOS INFLAMATORIOS E INFECCIOSOS DE LA MAMA

Las mastitis pueden dividirse en procesos agudos y crónicos, cada uno con tratamientos y etiologías diferentes. Dentro de los procesos agudos, también podemos dividirlos en mastitis relacionadas con la lactancia y aquellas que tienen otras causas. La mastitis gestacional ocurre aproximadamente entre 7-9% de las mujeres gestantes, la mayoría de ellas en las 10 primeras semanas post-parto y es generada por técnica de lactancia inapropiada, que conlleva a una estasis de la leche en la mama, asociado a fisuras en el pezón. El principal germen relacionado es el *Staphylococcus aureus*. El germen se excreta en la leche materna. Generalmente es localizada a un segmento de la mama. La clínica puede variar ampliamente. Puede ir desde solamente dolor mamario localizado, pasando por cuadro de celulitis, hasta la presencia de un área renitente, con necrosis parcial de la piel y absceso subyacente.

Las mastitis no lactacionales son más comunes, y generalmente las pacientes tienen edades mayores a las lactantes. Los abscesos sub o yuxtareolares, generalmente están en relación con cuadros de ectasia ductal asociada. Generalmente son únicos, de tamaños más limitados y bien localizados. Microbiológicamente pueden ser estériles en casos de procesos inflamatorios, en los cuales existe una irritación química por la transvasación de ácidos grasos de los ductos ectásicos hacia el tejido mamario periductal, asociado a cambios patológicos de infiltración por macrófagos y plasmocitos. Pero también puede tratarse de una infección generalmente polimicrobiana, en la que hay crecimiento de gérmenes que pueden incluir anaerobios, *S. aureus*, *Proteus*, *Streptococcus* o *Bacteroides*. Este grupo de pacientes tienden a realizar fistulas periareolares, especialmente en aquellas pacientes que son fumadoras pesadas. También existe una relación con aquellas mujeres que tienen pezón invertido, secundario a procesos de ectasia ductal severa. Clínicamente puede presentarse únicamente como dolor o descarga por el pezón, pero puede también presentar masa dolorosa palpable, que puede llegar a ser persistente o recurrente, o a tener presencia de abscesos.

Existe otro grupo de procesos infecciosos que se presentan de forma periférica en la mama. Es la presentación más frecuente en mujeres postmenopáusicas y generalmente son causadas por *S.aureus*. La etiología de este tipo de abscesos no es muy clara pero se piensa que se debe también a procesos de ectasia ductal, relacionados con el proceso de involución mamaria.

Existen otros casos de procesos inflamatorios y abscesos mamarios menos frecuentes pero que deben ser tenidos en cuenta, como aquellos presentes en pacientes inmunosuprimidos, posteriores a radioterapia o procedimientos invasivos, infecciones periprotésicas, cuerpos extraños retenidos, implantación de catéter central reciente o abscesos neonatales. También debe tenerse en cuenta que pueden existir lesiones cutáneas que pueden simular abscesos en la mama, como quistes de inclusión epidérmicos, abscesos pilonidales o cuadros de hidradenitis supurativa a nivel axilar.

El manejo de los abscesos agudos puede, en la gran mayoría de los casos, ser de forma ambulatoria, con el inicio pronto de terapia antibiótica. Algunos de los esquemas sugeridos son dicloxacilina 1 gramo, vía oral cada 6 horas, o amoxicilina/clavulonato 1 gramo, cada 12 horas, como tratamientos iniciales y en aquellas pacientes lactantes. En caso de no respuesta se puede dar terapia conjugada con ciprofloxacina/clindamicina. Estos últimos no deben ser usados en pacientes que estén lactando.

Se recomienda siempre la realización de ecografía mamaria para definir si se trata solo de un cuadro de celulitis o si hay absceso asociado. En caso de presentar absceso, la recomendación inicial es realizar drenajes percutáneos guiados por imágenes, realizando controles cada 48 a 72 horas. En caso de requerirse, se pueden usar múltiples punciones para drenar la colección. Siempre debe tomar muestra para cultivos y antibiogramas para enfocar la terapia antibiótica de manera adecuada.

La cirugía se debe limitar a casos en los que no exista mejoría con la antibiótico-terapia y drenajes seriados. Si solo se trata de celulitis, debe ser manejada con antibiótico-terapia exclusivamente y no requiere manejo quirúrgico. También debe recordarse que todo proceso inflamatorio que no responda adecuadamente al tratamiento debe ser llevado a biopsia del tejido mamario y de la piel para descartar carcinoma inflamatorio de la mama.

La mastitis crónica es otra entidad que, si bien clínicamente puede parecerse a un proceso agudo, su etiología y manejo es diferente. Dentro de estos procesos crónicos tenemos la mastitis granulomatosa ideopática, mastopatía diabética, infecciones tuberculosas de la mama, mastitis autoinmunes. Este tipo de entidades son raras y su etiología aun no es muy bien conocida pero se cree que hay una base autoinmune. Su edad de presentación generalmente es la tercera década de la vida, y se presenta como masa palpable, que puede simular un carcinoma mamario. Hasta en un tercio de los casos está relacionado con dolor y puede presentarse con síntomas inflamatorios como eritema, calor y lesiones dérmicas. Como en todo proceso inflamatorio, puede existir aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, lo cual puede generar aún más dificultades diagnósticas.

Se han documentado regresiones espontáneas hasta en 50% de los casos. Siempre se deben hacer imágenes completas y realizar biopsia mamaria en caso de presentarse o sospecharse. De igual forma, debe hacerse cultivo tanto para gérmenes comunes, como para gérmenes atípicos como hongos mycobacterias. No existe un consenso en su tratamiento. Generalmente, dadas las similitudes clínicas, se inicia manejo antibiótico de manera empírica pero no existe una verdadera utilidad en el manejo antimicrobiano. Se han usado medicamentos inmunosupresores como prednisona en dosis bajas (30 mg) y períodos cortos (3 meses). También tienen utilidad medicamentos antituberculosos como la rifampicina e isoniazida, incluso en aquellos casos en los cuales no se documenta infección por mycobacterias. Se puede tener en cuenta el uso de metotrexate o azatioprina.

El manejo quirúrgico tiene una alta tasa de recaídas por lo que sólo se recomienda como medida extrema y “desesperada” en casos de tratamientos refractarios.

TUMORES BENIGNOS DE MANEJO QUIRÚRGICO

FIBROADENOMA

El fibroadenoma es un tumor benigno más frecuente en las mujeres y evidencia presencia de tejido conectivo y proliferación epitelial. Predominantemente se presenta en mujeres jóvenes con una edad promedio entre los 20 y los 30 años. Se cree que tiene un predominio en este grupo etario, dado el origen lobular de este tipo de lesiones. Hay que recordar que el desarrollo de las estructuras lobulares y lobulillares se presenta posterior a la menarquía. Por otro lado, en las mujeres mayores de 40 años se presume que el origen esté en relación con la involución lobulillar. Aproximadamente 25% de las mujeres asintomáticas presentan fibroadenomas.

Generalmente se presentan en los cuadrantes superoexternos de la mama, generalmente son unilaterales, hasta un 20% pueden ser bilaterales. A pesar de que es un tumor hormonodependiente, se piensa que el virus de Epstein-Barr puede tener alguna relación con la génesis. Clínicamente se presenta como una masa bien definida, móvil, de consistencia cauchosa, pero pueden existir lesiones con poca movilidad, según la densidad del tejido mamario en el que esté presente, y que sólo se palparán como una discreta nodularidad. Macroscópicamente el tumor es de superficie blanca nacarada, lisa y puede tener ligeras lobulaciones. Microscópicamente consiste en una proliferación de elementos epiteliales y mesenquimales. Si el estroma prolifera alrededor de una glándula tubular se le denomina de crecimiento pericanalicilar, o si esta comprimido entre los ductos en forma de hendidura se le denomina de crecimiento intracanicular. Pueden verse ambos tipos de crecimientos en un solo tumor. El 40% de los tumores pueden tener otro tipo de cambios proliferativos, como adenosis, adenosis esclerosante o hiperplasia ductal. Su relación con cáncer es extremadamente rara y de presentarse, generalmente es de origen lobulillar. La mayoría de los tumores miden entre uno y tres centímetros, siendo el 80%; 10% son mayores de cuatro centímetros, y 10% son tumores de 3-4 milímetros que muchas veces no son diagnosticados. El 80% tienen un patrón de crecimiento estático, la regresión espontánea es rara.

La mayoría de los fibroadenomas se diagnostican por imágenes diagnósticas y no por su clínica, dado que la mayoría de ellos son de pe-

queño tamaño y pueden confundirse con nodularidad propia de la mama, o simplemente encontrarse en planos más profundos donde no serán palpados. Los fibroadenomas varían considerablemente en su apariencia imagenológica en la mamografía, dado que pueden incluso no verse al ser isodensos. Cuando se visualizan en la mamografía se identifican como lesiones bien definidas, pueden ser lobuladas y pueden observarse calcificaciones en roseta de maíz cuando esta esclerosado.

Por ultrasonido, es bien circunscrito, hipoeoico, homogéneo, pueden identificarse lobulaciones. En algunos casos puede visualizarse calcificaciones en su periferia o su interior, o pueden tener componente quístico.

Se recomienda el diagnóstico histológico en pacientes mayores de 35 años, dado que a partir de este momento es más factible la presencia de otros cambios celulares proliferativos asociados. El manejo de estos tumores posterior a su diagnóstico debe ser discutido con la paciente. Se sugiere manejo quirúrgico de la lesión en los siguientes casos:

- Si es sintomático, generalmente por dolor.
- Si en la biopsia realizada se identifican otros cambios proliferativos.
- Si en la ecografía el radiólogo lo interpreta como complejo (quistes, calcificaciones en su interior, bordes mal definidos).
- Si el tamaño es mayor de tres centímetros.
- Si por un seguimiento se decide que la tendencia en los controles sea el crecimiento.
- Cancerofobia y deseo expreso de la paciente.
- Fibroadenomas de novoen pacientes mayores de 50 años.

Por el contrario, si existe un diagnóstico histológico confiable se puede realizar seguimiento de las pacientes. No existe un tratamiento médico efectivo para prevenir, disminuir el tamaño o evitar la aparición de nuevos fibroadenomas.

TUMOR PHYLLODES

Tumor similar al fibroadenoma, dado que comparte su origen bifásico, pero con mayor celularidad. Es un tumor benigno pero de comportamiento local agresivo. La presentación es un poco más tardía que el fibroadenoma, generalmente presentándose entre los 40 y los 50 años.

Su incidencia es rara y solo representa el 1% de los tumores en la mama. La bilateralidad es rara. Se presenta como un tumor móvil, su consistencia varía entre duro y cauchoso, de crecimiento rápidamente progresivo, puede alcanzar tamaños gigantes y por lo general no infiltra la piel, su comportamiento es expansivo más no infiltrativo.

Puede tener a la palpación áreas renitentes, que pueden corresponder a zonas de necrosis. Su contenido puede ser mixto entre áreas quísticas, sólidas y necróticas. Microscópicamente tiene una estructura en forma de hendidura de hojas, de donde deriva su nombre, y contiene estructuras mesenquimales y epiteliales. Cuando presenta un comportamiento maligno solo el componente mesenquimal posee cambios importantes. Se usa la clasificación histológica de Norris y Taylor, modificada por Azzopardi, para definir si se trata de un tumor con potencial de malignidad bajo, intermedio o alto. Se toman como parámetros los siguientes:

Márgenes de la neoplasia: van desde márgenes bien delimitados hasta márgenes infiltrativos.

Composición mesenquimal: los tumores borderline y malignos presentan un estroma con marcada celularidad.

Número de mitosis: de 2 a 3 mitosis por campo de gran aumento es un signo de agresividad tumoral.

Atipia celular: un elevado grado de atipia celular indicaría un tumor phyllodes maligno, sin embargo, su ausencia no es un signo fidedigno de benignidad.

En etapas tempranas puede tener la misma presentación clínica de un fibroadenoma. Puede confundirse en su presentación clínica con el fibroadenoma gigante juvenil, en estos casos hay que recurrir a la patología y clínica en cuanto a la edad de presentación para orientar el diagnóstico.

No está claro si los phyllodes se originan de novo, o si son originados en fibroadenomas. El tratamiento siempre es quirúrgico y a pesar de ser benignos se deben dar márgenes de seguridad ante la posibilidad de recaída local. Se recomienda un centímetro en tumores de bajo grado y dos centímetros en tumores de alto grado. Puede requerirse la necesidad de mastectomía, según la relación seno-tumor. No requiere de disección axilar, dado que en caso de presentar potencial de metástasis, lo cual es raro, es de carácter hematógena.

PAPILOMA

El papiloma es un tumor benigno discreto, originado en el epitelio de los ductos mamarios. Puede presentarse en cualquier punto del sistema ductal, pero el 90% se ubican en la región retroareolar, en los conductos terminales. Estos tumores de ubicación central tienden a ser solitarios, pero pueden también encontrarse múltiples. Los papilomas periféricos tienden a ser múltiples. El riesgo de malignización de los papilomas es bajo, pero existente. Su presentación clínica en la mayoría de los casos es por presencia de secreción serosa o hemática. Esto se presenta por la torsión y posterior amputación e infarto del papiloma intraductal. El 80% de las secreciones unilaterales, espontáneas, hemáticas o cristalinas son por esta patología, el otro 20% es por patología maligna y un porcentaje mínimo por trauma. La gran mayoría de los papilomas miden 2-3 milímetros pero pueden alcanzar tamaños de hasta un centímetro, por lo que también puede ser diagnosticado como masa palpable.

Los papilomas múltiples se presentan en los ductos periféricos, tienen más tendencia a ser bilaterales y generalmente se presentan como masa palpable y la presencia de descarga por el pezón es menor.

Siempre debe descartarse la presencia de carcinoma papilar. Por ello, el diagnóstico debe incluir una evaluación imagenológica completa (ecografía, mamografía y se puede considerar la posibilidad de galactografía), realización de biopsia en caso de lesión palpable o hallazgos ecográficos sospechosos, y la realización de citología de la telorrea o telorragia en caso que esté presente.

El tratamiento siempre es quirúrgico. Si la lesión es central se puede ofrecer una resección selectiva del ducto en caso que la paciente sea

joven y no tenga paridad satisfecha. De lo contrario, se propone resección de los conductos terminales. Si la lesión es periférica se realizará resección local de la lesión.

HAMARTOMA

Es un tumor raro. También es conocido con el nombre de fibroadenolipoma, Está compuesto por cantidades variables de tejidos fibrosos, glandular y adiposo. Clínicamente se identifica como masa, encapsulada, no dolorosa. Macroscópicamente es bien circunscrita con márgenes bien delimitados, e histológicamente da la apariencia de tejido mamario normal y graso distribuido de forma nodular, rodeado de una cápsula fina de tejido fibroso. Imagenológicamente puede ser de difícil diagnóstico, dada su similitud con el tejido mamario circundante. Incluso puede ser interpretado como imagen de tumor bifásico. Algunos casos se han relacionado con la enfermedad de Cowden. Su manejo es quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA

- Bland KI, Love N. Evaluation of common breast masses. *Postgrad Med.* 1992 Oct;92(5):95-7, 101-2, 105-7.
- Brennan M, Houssami N, French J. Management of benign breast conditions. Part 2--breast lumps and lesions. *Aust Fam Physician.* 2005 Apr;34(4):253-5. Review.
- Cady B, Steele GD Jr, Morrow M, Gardner B, Smith BL, Lee NC, Lawson HW, Winchester DP. Evaluation of common breast problems: guidance for primary care providers. *CA Cancer J Clin.* 1998 Jan-Feb;48(1):49-63.
- Cook MG, Rohan TE. Benign breast disease: the relationship between its histological features and risk factors for breast cancer. *Pathology.* 1991 Oct;23(4):286-90.
- Da Costa D, Taddese A, Cure ML, Gerson D, Poppiti R Jr, Esserman LE. Common and unusual diseases of the nipple-areolar complex. *Radiographics.* 2007 Oct;27Suppl 1:S65-77.
- Ernstner VL, Goodson WH 3rd, Hunt TK, Petrakis NL, Sickles EA, Miike R. Vitamin E and benign breast "disease": a double-blind, randomized clinical trial. *Surgery.* 1985 Apr;97(4):490-4
- Ferrara A. Benign breast disease. *Radiol Technol.* 2011 May-Jun;82(5):447M-62M.
- Goyal A. Breast pain. *Clin Evid (Online).* 2011 Jan 17;2011.

- John E. Skandalakis, Panajiotis N. Skandalakis, Lee J. Skandalakis, John Skandalakis, *Surgical Anatomy and Technique*, Springer, segunda edición, 2002
- Keith L. Moore, T. V. N. Persaud, S. Jorge Orizaga, Persaud Moore, *Embriología Clínica*, McGraw-Hill Publishing Co sexta edición, 1999
- Marchant DJ. Benign breast disease. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2002 Mar;29(1):1-20.
- Meisner AL, Fekrazad MH, Royce ME. Breast disease: benign and malignant. *Med Clin North Am.* 2008 Sep;92(5):1115-41,x
- Michel Latarjet (Author), Alfredo Ruiz Liard (Author), *Anatomía humana*, Media Panamericana; 4a edición, 2007
- Miers M. Understanding benign breast disorders and disease. *Nurs Stand.* 2001 Aug 29-Sep 4;15(50):45-52; quiz 54-5.
- Miltenburg DM, Speights VO Jr. Benign breast disease. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2008 Jun;35(2):285-300, ix.
- Morrison C. The significance of nipple discharge: diagnosis and treatment regimes. *Lippincotts Prim Care Pract.* 1998 Mar-Apr;2(2):129-40.
- Morrow M. The evaluation of common breast problems. *Am Fam Physician.* 2000 Apr 15;61(8):2371-8, 2385.
- Nyirjesy I, Billingsley FS. Benign breast disease. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1993 Dec;5(6):744-9.
- Page DL, Dupont WD. Benign breast disease: indicators of increased breast cancer risk. *Cancer Detect Prev.* 1992;16(2):93-7.
- Pearlman MD, Griffin JL. Benign breast disease. *Obstet Gynecol.* 2010 Sep;116(3):747-58.
- Pruthi S. Detection and evaluation of a palpable breast mass. *Mayo Clin Proc.* 2001 Jun;76(6):641-7; quiz 647-8.
- Rungruang B, Kelley JL 3rd. Benign breast diseases: epidemiology, evaluation, and management. *Clin Obstet Gynecol.* 2011 Mar;54(1):110-24.
- Schnitt SJ. Benign breast disease and breast cancer risk: morphology and beyond. *Am J Surg Pathol.* 2003 Jun;27(6):836-41.
- Wilcox PM, Ettinger DS. Benign breast disease. Diagnosis and treatment. *Prim Care.* 1977 Dec;4(4):739-54.

CAPÍTULO

2

PATOLOGÍA MAMARIA



Patología mamaria

Catherine Alvarado Heine

LA CÉLULA NORMAL DE LA GLÁNDULA MAMARIA

La glándula mamaria es una glándula sudorípara modificada, altamente especializada en los mamíferos que provee alimento y protección inmunológica. Está localizada sobre el pectoral mayor en el tórax anterior como órgano par; bajo la influencia hormonal variada, bien sea de manera pasiva o activa como es el caso de la prolactina, los estrógenos y la progesterona. Los estrógenos permiten el desarrollo de los ductos y la progesterona tiene acción sobre la porción lobular. Para ejercer tanto el efecto estrogénico como el de progestágenos se requiere la presencia de la prolactina. Si bien los estrógenos ocasionan el inicio de la proliferación de las células madre epiteliales (*stemcells*), la continuidad del proceso es permitida por la acción hormonal de la prolactina, la insulina y la hormona del crecimiento. Esta síntesis del ADN también se encuentra bajo la influencia de la tiroxina y el lactógeno placentario.

Este desarrollo de la glándula mamaria inicia en la etapa fetal, se continúa durante la adolescencia y termina en la menopausia e implica un funcionamiento dinámico durante el ciclo menstrual, en equilibrio entre estados inactivos funcionales así como durante aquellas situaciones fisiológicas de cambio como el embarazo, la lactancia, el puerperio y la involución final durante la menopausia.

ANATOMÍA MICROSCÓPICA Y LA CÉLULA NORMAL

La mama está constituida por 15 a 20 segmentos o lóbulos y cada uno de estos drena a un conducto colector principal. Todos los conductos colectores convergen en el pezón, al cual drenan en su mayoría cubiertos por un tapón de queratina.

A su vez, cada conducto colector se ramifica de manera sucesiva hasta terminar en la unidad terminal ductolobular. En la mujer adulta cada ducto terminal se ramifica en pequeños acinos y conforman un lóbulo. Estos sistemas ductulares se sobrecruzan unos con otros, generando una conformación tridimensional compleja cuya división estructural no es apreciable macroscópicamente.

Al corte histológico a todo lo largo del sistema ductal y acinar, desde el conducto principal hasta el acino, se resalta la presencia de células lumbales en una capa continua, productoras de leche (a excepción de aquellas localizadas en los ductos principales), rodeadas por células mioepiteliales discontinuas, de función contráctil dada la presencia de miofilamentos, así como conservación de la microarquitectura. Alrededor se encuentra la lámina basal, rodeada por fibroblastos fusiformes. La mayoría del estroma mamario está constituido por tejido conjuntivo denso y adipocito (estroma interlobular) y en medio de cada lóbulo (estroma intralobular) el colágeno se torna laxo, sujeto al efecto hormonal y con presencia de escasos linfocitos maduros. A partir de cada uno de estos componentes se generan patologías benignas y malignas propias de este órgano.

La mama masculina, al carecer del influjo hormonal desde el inicio de la vida fetal como se comentó previamente, carece de lóbulos y solamente está constituida por un sistema rudimentario de ductos y pezón. Al igual que la mama femenina, presenta patologías, y las más frecuentes son la ginecomastia y el carcinoma.

LA CÉLULA TUMORAL

VÍAS DE ACTIVACIÓN DE LA CARCINOGENÉISIS, ANGIOGÉISIS Y MECANISMOS DE APOPTOSIS, COMPLEJOS DE TIROSINKINASA.

El adecuado funcionamiento y la conservación de la estructura mamaria glandular se basan en la interacción equilibrada entre las células luminales, mioepiteliales y estromales.

Los mecanismos de generación de nuevas ramificaciones de ductos y lóbulos que se realiza de manera controlada durante la pubertad y embarazo son la permeación de la membrana basal, activación de la proliferación, obviar los mecanismos de control de la proliferación, la angiogénesis y la invasión del estroma. Durante el proceso de carcinogénesis se imitan estos mecanismos por parte de las células epiteliales malignas, o estromales o ambas. Se da un proceso paralelo de cambio en células luminales (más frecuente), o mioepiteliales y a la vez mutaciones o alteraciones de la señalización en células estromales. Con el envejecimiento se da pérdida de las funciones normales de control y teniendo en cuenta que cada vez es mayor la expectativa de vida de nuestra población femenina, será cada vez más frecuente el cáncer mamario en la población femenina y se espera que sea de hasta un tercio más del número absoluto. Para una mujer que vive hasta los 90 años tiene la probabilidad de presentar cáncer mamario de uno en ocho.

Uno de los modelos de carcinogénesis mamaria postula que la célula mamaria sana debe tener siete características para tornarse maligna. Si bien no se trata de un modelo lineal en el cual sea obligatorio que ocurran los eventos en orden, sí se requiere que la célula los acumule. Estos eventos se detectan en lesiones premalignas, lo cual sugiere que los eventos más tempranos son aquellos que evaden las señales inhibitorias de crecimiento, supresión de apoptosis, y autosuficiencia de señales de activación. Ocurre entonces la denominada etapa de Iniciación, en la cual es colocada la célula en estado de susceptibilidad por un error endógeno o un agente externo. El proceso de transformación neoplásica se da por la alteración del control del ciclo celular en momentos clave del mismo, generando proliferación celular descontrolada.

Posteriormente se presenta una segunda etapa con inestabilidad genómica, angiogénesis, y la proliferación ilimitada, correspondientes a

una conversión en célula cancerosa de una previamente susceptible. Por ejemplo, en la carcinogénesis química la Iniciación se da por la exposición a dimetilbenzotracina, pero requiere del 12-O-tetradecanoilforbol para producir la promoción o transformación neoplásica de una célula ya iniciada a una maligna.

Finalmente, la invasión estromal es la menos conocida, dado que no se identifican en detalle los cambios específicos de los carcinomas invasores y muy probablemente se deba a la pérdida de funciones de las células mioepiteliales y estromales.

Dado que los carcinomas hereditarios se originan de células que ya tienen mutaciones de célula germinal con el mecanismo de reparación de ADN alterado o apoptosis ya desactivada, requieren de menos cambios posteriores para tornarse malignas. Los cambios de malignidad de las células iniciales más frecuentemente lumbinales, son acompañados por transformaciones genéticas y epigenéticas del entorno, como las células mioepiteliales y estromales con pérdida de las vías de señalización normales.

Los genes que codifican las proteínas implicadas en la regulación de la división celular parecen ser los responsables de la transformación neoplásica en sus primeras fases. Los agentes exógenos o errores endógenos pueden inducir la expresión de genes cuyas proteínas activan la entrada de la célula en división. Entre estos genes, denominados promotores porque desencadenan una proliferación descontrolada dando lugar a una neoplasia, se destacan el *myc*, *jun*, *fos*, *ras*, etc. De igual manera, estos mismos factores exógenos o endógenos pueden simultáneamente bloquear la expresión o dañar otros genes cuyas proteínas tienen una función de inhibición de la proliferación, provocando ambos mecanismos, conjuntamente, una pérdida de las restricciones de la división y un aumento de los factores promitóticos. Este segundo grupo de genes con actividad de supervisión y control se denominan oncogenes supresores, por su papel regulador de la proliferación evitando el desarrollo de neoplasias. En este grupo el más importante es el gen p53 que actúa como “*el guardián de la célula*” por excelencia. Estos procesos producen, por tanto, un aumento muy significativo de proteínas derivadas de oncogenes promotores, que tendrían que encontrarse en niveles muy reducidos o nulos y a la vez niveles bajos o alteraciones funcionales de proteínas supresoras (resultado de la traducción de oncogenes supresores).

La carcinogénesis conlleva a su vez una pérdida del reconocimiento de las células tumorales como anómalas, no evidenciándose una adecuada respuesta inmunitaria. Se ha comprobado que tanto las proteínas que se encuentran anormalmente incrementadas como aquellas anómalas, pueden ser incorporadas y presentadas por los complejos de histocompatibilidad tipo I, actuar como neoantígenos y desencadenar una respuesta inmunológica. Estos antígenos tumorales presentados por los complejos de histocompatibilidad tipo I (MHC-I), en la superficie de las células tumorales activan a los linfocitos T cooperadores o CD4+ (*T helper*) provocando la liberación de citoquinas que estimulan el crecimiento y maduración de los linfocitos T citotóxicos o CD8+. Al mismo tiempo, estos linfocitos citotóxicos se unen a través de su receptor específico (TCR, *T-cell receptor*) a los antígenos presentados por los MHC-I en la superficie de las células neoplásicas. Sin embargo, esto no es suficiente para desencadenar una respuesta de los CD8+ frente a la célula cancerosa. Hoy sabemos que estos linfocitos CD8+ precisan una co-estimulación o segundo estímulo simultáneo: la célula tumoral tiene que expresar a nivel de membrana una proteína denominada B7, capaz de interactuar a nivel de la membrana linfocitaria con el CD28 o con el CTLA-4 y completar el estímulo originado por el TCR desencadenando, por tanto la respuesta citotóxica.

Sin embargo, en la célula tumoral se ha evidenciado una disminución o ausencia de la expresión de los MHC-I y/o de la proteína B7, impidiendo por tanto que estas células presenten antígenos que pudieran desarrollar una respuesta inmunitaria o impidiendo completar una reacción citotóxica al faltar la co-estimulación de la proteína CD28 o CTL-4 necesaria para ello.

Los puntos de control del ciclo celular son rutas reguladoras que controlan el orden y el tiempo de transición del ciclo celular, y aseguran que etapas críticas, como la replicación del DNA y la segregación de cromosomas, sean completadas con alta fidelidad. Los puntos de control responden al daño con detención del ciclo celular para que la célula disponga de tiempo para la reparación e induciendo la transcripción de genes que faciliten la reparación. La pérdida de puntos de control da como resultado inestabilidad genómica y han sido implicados en la evolución de células normales en células cancerosas.

Se conocen, tres momentos donde operan los puntos de control en el ciclo celular:

- Al final de la fase G1 donde el punto de control llamado de restricción R asegura que la célula antes de entrar en la fase S, tenga un tamaño adecuado. Además, la célula detecta si las condiciones intracelulares y extracelulares son idóneas (tamaño celular, presencia de nutrientes y de factores de crecimiento) para seguir adelante y comenzar la síntesis de DNA. Es el punto de control más importante.
- En la fase G2 existe un segundo punto de control llamado punto de control G2-M. En este punto la célula detecta antes de entrar en mitosis si la replicación del DNA se ha completado correctamente y si el tamaño es el adecuado para la duplicación en dos células hijas.
- Finalmente, en la mitosis existe el punto de control M. Este punto de control se localiza en la metafase y comprueba, antes de seguir adelante con la mitosis celular, que los cromosomas se han alineado correctamente sobre el huso mitótico.

RECEPTORES HORMONALES

La primera correlación entre la expresión de receptores para estrógenos y progesterona, y el pronóstico del cáncer mamario fue publicada por Rosen en 1975. Ha sido demostrada su relación con un mejor pronóstico, así como su utilidad para determinar la susceptibilidad de tratamiento hormonal.

El estado de los receptores de estrógenos y progesterona, sumado al score de sobreexpresión o amplificación del oncogén HER2, el tipo histológico, y el grado histológico constituyen los cinco factores pronósticos de mayor importancia del carcinoma de mama. El estado de los receptores hormonales y la sobreexpresión del oncogén HER2, adicionalmente tienen valor predictivo frente a la respuesta al tratamiento.

Adicionalmente se constituyen como otros factores pronósticos la presencia de invasión linfovascular, el índice de proliferación y el contenido de ADN.

Actualmente se caracterizan y clasifican los carcinomas adicionalmente a través del perfil de RNA mensajero, de manera complementaria a la

morfología, y perfil de receptores hormonales y HER2. Dicha caracterización es útil para determinar el pronóstico y respuesta al tratamiento.

RECEPTORES DE FACTORES DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (HER2)

La proteína receptora del *factor de crecimiento epidérmico tipo 2* (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) cuya sigla actual es HER2 según el último consenso vigente (ASCO 2007) o anteriormente denominado (ERBB2, o HER2/neu, o c-erbB2) es una proteína de transmembrana y como tal posee una porción intracelular y otra extracelular.

Forma parte de las cuatro proteínas de la familia de las tirosinquinasa, y se encuentra amplificada en líneas celulares de cáncer mamario, hallazgo demostrado hace 25 años, cuando se encontró como factor importante en la génesis y progresión del cáncer mamario, así como relacionado con el pronóstico.

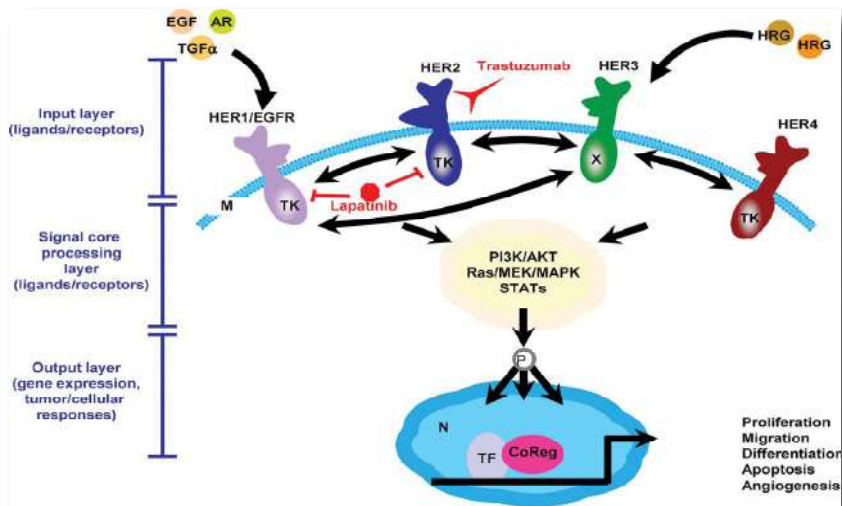
La determinación de su sobreexpresión como prueba de rutina sobre el tejido del carcinoma infiltrante se ha convertido en un proceso obligatorio con el fin de conocer el pronóstico y opción terapéutica dirigida que reduce de manera significativa la mortalidad.

Hasta 20% de los carcinomas presentan sobreexpresión y amplificación del oncogén HER2, confiriéndole propiedades de proliferación y bloqueo de la señalización en el proceso de apoptosis a la célula neoplásica, siendo el factor más potente de proliferación y progresión de los carcinomas.

La vía HER2 de carcinogénesis es una red biológica compleja compuesta por 3 niveles: un nivel de entrada constituido por receptores de membrana y sus ligandos, que desencadenan la respuesta a partir de una señal extracelular; un segundo nivel de proteínaquinasa, que transmiten la señal al núcleo; y un nivel de salida, dado por genes reguladores de transcripción con acción sobre diferentes funciones celulares. Los factores de transcripción activados por esta vía regulan múltiples genes implicados en la proliferación, supervivencia, proliferación diferenciación celulares, angiogénesis, invasión y metástasis. HER2 posee la actividad catalítica más intensa y los heterodímeros que contienen HER2 poseen la actividad de señalización más potente.

Red de Señalización del HER y terapia dirigida. La red de HER recientemente descrita

FIGURA 1.



es robusta y está conformada por cuatro receptores de membrana (M) tipo tirosinquinasa (TK) (Factor de crecimiento epidérmico HER4 y múltiples ligandos (por ejemplo: factor de crecimiento epidérmico (EGFR), Factor de Crecimiento Transformadora [TGF α], Amfíregulina [AR], y Heregulin [HRG]); un nivel de procesamiento que incluye una serie de fosforilación (por ejemplo: activación de PI3K/AKT, RAS/MEK/MAPK y cascadas de STATs quinasa) que transmiten la señal desde el nivel receptor al nivel de salida (fosforilación P); y un nivel de salida de factor de transcripción (TF) y factores de correulación (CoReg) que funciona en el núcleo (N) alterando la de genes que regulan la proliferación celular; la supervivencia celular, etc. Después de la unión de ligandos, el receptor presenta cambios conformacionales logrando su homodimerización, heterodimerización y transfosforilación, seguida de la activación de cascadas de señalización. A pesar de que HER2 no posee ligando, existe en una conformación abierta exponiendo su dominio dimerizado, pudiendo ser activado por heterodimerización con otro ligando unido a otros miembros de la familia HER o por homodimerización si está sobreexpresado. El HER3 carece de actividad de tirosinquinasa (TK) (X). **¿FUENTE Y TRADUCCIÓN DE LA GRÁFICA?**

Múltiples medicamentos se han desarrollado con el objetivo de bloquear la vía del HER2. En su mayoría enfocados al nivel de receptor. (Anticuerpo monoclonal trastuzumab para terapia en metastásico y como adyuvante; y la molécula dual inhibidora de tirosinquinasa lapatinib en metastásico HER2 positivos).

PERFIL DE EXPRESIÓN Y CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL CARCINOMA DE MAMA

El primer perfil molecular del cáncer mamario fue publicado por Perou y colegas en el año 2000. Caracterizó la variación de los patrones de expresión de 8.102 genes de 65 tumores de mama pertenecientes a 42 pacientes, analizando el RNA mensajero a través de la técnica de microarreglos. Los cuatro grupos finales se resumen en la siguiente tabla (Tabla 1). Para el caso de los carcinomas mamarios hereditarios, el perfil molecular también ha demostrado estar relacionado a la presencia o ausencia de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2.

TABLA 1. SUBTIPOS MOLECULARES DEL CARCINOMA MAMARIO.

Subtipo	Expresión génica	Inmunofenotipo	Tipo histológico asociado	Cuadro clínico asociado
Luminal A	ESR1 (Receptor Estrógenos 1) Factores de transcripción asociados al Receptor de Estrógenos	ER+ y/o PR+ HER2 – Ki-67 bajo	Usualmente bajo grado.	Tienden a responder a terapia hormonal, respuesta variable a quimioterapia, en general buen pronóstico.
Luminal B	ESR1 Factores de transcripción asociados al Receptor de Estrógenos	ER+ and/or PR+ HER2 +	Usualmente mayor grado que el subtipo luminal A.	Tienden a responder a terapia hormonal, respuesta variable a quimioterapia, peor pronóstico que el subtipo luminal A.
Basaloide	KRT5 (keratin 5) KRT17 (keratin 17) LAMC2 (laminin, g2)	ER – PR- HER2 – CK 5/6+ y/oEGFR+	Frecuentemente alto grado.	Tienden a no responder a la terapia hormonal, respuesta variable a la quimioterapia, en general pobre pronóstico global.
HER2 Positivo	ERBB2 (HER2/neu) ERBB2 amplicon	ER2, PR2, HER2 +	Frecuentemente alto grado.	Tienden a responder a terapiabiológica (Trastuzumab), respuesta variable a la quimioterapia, en general pobre pronóstico.

¿Fuente tabla?

BIBLIOGRAFÍA

Barnes CJ, Kumar R. Biology of the epidermal growth factor receptor family. *Cancer Treat Res.* 2004;119:1–13. Yarden Y. *Biology of HER2 and its importance in breast cancer.* *Oncology.* 2001;61(suppl 2):1–13.

Citri A, Yarden Y. EGF-ERBB signalling: towards the systems level. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(7):505–516.

Gutiérrez C, Schiff R. HER2 Biology, Detection, and Clinical Implications. *Arch Pathol Lab Med* Vol 135, January 2011.

Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. *Cell* 100:57,2000.) (Hahn WC, Weinberg RA: rules for making human tumor cells. *N Engl J med* 347:1593,2002.

Kumar, Abbas, Fausto. *Pathologic Basis of Disease.* 7th Edition. pag 1120-1154. ¿Verificar?.

Moasser MM. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene.* 2007;26(45):6469–6487.

Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747–752.

Pichon MF, Pallud C, Brunet M, Milgrom E. Relationship of presence of progesterone receptors to prognosis in early breast cancer. *Cancer Res.* 1980;40(9):3357–3360.) (Pichon MF, Pallud C, Hacene K, Milgrom E. Prognostic value of progesterone receptor after long-term follow-up in primary breast cancer. *Eur J Cáncer.* 1992;28A(10):1676–1680.)

Rosen PP, Menendez-Botet CJ, Nisselbaum JS, et al. Pathological review of breast lesions analyzed for estrogen receptor protein. *Cáncer Res.* 1975;35(11, pt1):3187–3194.)

Tzahar E, Waterman H, Chen X, et al. A hierarchical network of interreceptor interactions determines signal transduction by Neuregulin-1 factor/neuregulin and epidermal growth factor. *Mol Cell Biol.* 1996;16(10):5276–5287.

SEER CANCER STATISTICS REVIEW 1973-1999 (completar).

CAPÍTULO

3

**PATOLOGÍA DE LAS
ENFERMEDADES
MAMARIAS**

*Procedimientos y enfoque
diagnóstico*



PATOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES MAMARIAS

Procedimientos y enfoque diagnóstico


**Pilar Archila Gómez
Orlando Ricaurte Guerrero**



INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de las enfermedades de la glándula mamaria es multidisciplinario. Además del abordaje clínico que conserva su vigencia, incluye una amplia variedad de estudios imagenológicos y patológicos, cuya selección depende de las particularidades de cada caso. Los hallazgos obtenidos con las diferentes pruebas deben correlacionarse entre sí, para optimizar el rendimiento del proceso de diagnóstico y la selección de tratamientos específicos. A partir de los hallazgos clínicos e imagenológicos se seleccionan los casos que requieren estudio patológico. Las muestras requeridas para este fin pueden obtenerse directamente o guiadas por estudios imagenológicos.

El estudio patológico tiene un papel crucial en el abordaje diagnóstico de estas enfermedades, particularmente en el área de las neoplasias, cuyo análisis actualmente requiere de la aplicación de técnicas auxiliares para evaluar diferentes aspectos de su biología, aportando además de la cla-



sificación histológica, información relacionada con factores pronóstico y predictivos, los cuales permiten individualizar los tumores para seleccionar de forma específica las diferentes modalidades de tratamiento.

MUESTRAS PARA ESTUDIOS PATOLÓGICOS

DEFINICIONES Y MANEJO INICIAL

Los estudios patológicos que se realizan para el diagnóstico de las enfermedades mamarias son citopatológicos e histopatológicos. Los primeros incluyen citologías de secreciones de pezón y muestras obtenidas por aspiración con aguja fina y los segundos biopsias obtenidas con aguja gruesa, biopsias abiertas y especímenes quirúrgicos, entre los que se encuentran tumorectomías, cuadrantectomías, mastectomías y vaciamientos ganglionares.

Los diferentes tipos de muestras deben rotularse adecuadamente para su envío al laboratorio de patología; los recipientes se marcan con un rótulo en el cual se consignan el nombre del paciente y el tipo de muestra y las láminas portaobjeto con extendidos se rotulan en uno de los extremos de la misma, anotando el nombre del paciente con lápiz de cera o marcador para vidrio para láminas convencionales o con un lápiz convencional para láminas con un área esmerilada en uno de los extremos. Todas las muestras deben acompañarse con una solicitud de estudio con los datos de identificación de la paciente, la edad, el tipo de muestra y su procedencia (lado, cuadrante, coordenadas etc.), los datos del médico tratante, la información clínica o imagenológica relevante del caso y la impresión diagnóstica clínica.

MUESTRAS PARA ESTUDIOS CITOPATOLÓGICOS

Las muestras para estudios citológicos de secreciones de pezón y de lavados ductales se obtienen realizando un extendido fino en láminas portaobjeto, el cual se fija inmediatamente (sin dejarlos secar) con citofijador en aerosol o con etanol al 95%.

Las muestras para estudios citológicos obtenidas por aspiración con aguja fina pueden corresponder a contenido de quistes o material aspirado de lesiones sólidas.

Las primeras se caracterizan por depositarse en el cuerpo de la jeringa debido a su volumen; deben enviarse al laboratorio en la jeringa correspondiente, previamente marcada y cerrada con la aguja de la jeringa provista por su protector plástico.

El material obtenido de lesiones sólidas suele ser escaso y depositado en la luz de la aguja, la cual debe desempatarse del cuerpo de la aguja para reempatarla, luego de haberlo llenado con aire para luego proceder a colocar gotas del material en uno de los extremos de láminas portaobjeto y posteriormente hacer extendidos finos ayudándose de otra lámina, colocándola a bisel a 45° o paralela, adosándola a la primera y deslizándola hacia el extremo opuesto; una vez obtenidos los extendidos se manejarán de acuerdo con las preferencias del laboratorio al que vayan a referirse así:

- a) Realizando fijación inmediata (sin dejarlos secar) con citofijador en aerosol o con etanol al 95%; este proceso se utiliza cuando el laboratorio usa coloraciones de Papanicolau o Hematoxilina - Eosina o eventualmente cuando se desee usar la muestra para aplicar en ellas técnicas de inmunohistoquímica, caso en el cual deberán realizarse los extendidos en láminas cargadas provistas por el laboratorio para garantizar la adherencia de la muestra a la lámina y evitar su desprendimiento durante el proceso.
- b) Dejándolos secar al aire para su posterior fijación con metanol en el laboratorio. Este proceso se utiliza cuando el laboratorio usa coloraciones hematológicas como Wright, Giemsa o Diff- Quick.

En algunos casos con material abundante denso puede realizarse bloque celular; para cuyo proceso se centrifuga la muestra y el precipitado se fija con formol tamponado neutro y se procesa de la misma manera que con las biopsias y especímenes quirúrgicos.

MUESTRAS PARA ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS

Estas muestras deben enviarse en recipientes plásticos o de vidrio transparente adecuadamente rotulados de boca ancha a través de la cual pase holgadamente el espécimen, con cierre hermético y utilizando como fijador formol tamponado neutro al 10%, el cual es provisto por el laboratorio en una proporción fijador: tejido de 10- 20: 1; deben

remitirse al laboratorio para su proceso preferiblemente el mismo día en que se efectúa el procedimiento para garantizar que su proceso se realice rápidamente y evitar artificios por preservación tisular inadecuada que se presentan en el espesor de los especímenes quirúrgicos debido a que la velocidad de penetración del fijador es de un milímetro por hora. Además, para biopsias debe evitarse su permanencia en el formol más de 48 horas para evitar la generación de enlaces cruzados entre las macromoléculas que interfieren la aplicación de técnicas de inmunohistoquímica y moleculares. Cuando se prevea que el proceso de la muestra pueda diferirse por cualquier causa, es recomendable reprogramar el procedimiento para garantizar el proceso adecuado de la muestra y optimizar su estudio.

Las biopsias abiertas, las tumorectomías, cuadrantectomías y mastectomías deben orientarse apropiadamente, para este fin pueden colocarse hilos de longitud diferente en el margen superior y en uno de los márgenes laterales o en el vértice de los vaciamientos, para facilitar el proceso de la pieza, particularmente para el adecuado reconocimiento y proceso de los márgenes de resección.

PROCESO CITOTECNOLÓGICO

El proceso de las muestras para estudios citopatológicos varía de acuerdo con las características de la muestra:

A) Los extendidos obtenidos a partir de secreciones y por aspiración con aguja fina de lesiones sólidas, se colorean con tinciones de Papanicolau o coloraciones hematológicas como Giemsa, Diff-quick o Wright.

B) Los líquidos procedentes de la aspiración de lesiones quísticas de acuerdo con su consistencia se centrifugan para obtener extendidos o se filtran para separar las células o cuando son muy espesos se obtienen extendidos directos; las preparaciones obtenidas con estos procedimientos se colorean con tinción de Papanicolau.

PROCESO HISTOPATOLÓGICO

Luego del registro de la muestra en el laboratorio verificando la información del rótulo con la de la solicitud de estudio de cada caso y las

condiciones de envío de cada espécimen, se realiza la descripción de las características macroscópicas de cada muestra:

- a) Para biopsias con aguja gruesa se consignan el número de fragmentos, sus dimensiones y su aspecto.
- b) Para biopsias cutáneas se consigna el tipo (elipse, afeitado, punch) sus dimensiones y aspecto. Las muestras de mayor tamaño se cortan obteniendo fragmentos mas pequeños y para las excisiones se marcan los bordes con tinta y se procesan márgenes, para informar su estado.
- c) Para biopsias abiertas y especímenes quirúrgicos (tumorectomías, cuadrantectomías, mastectomías simples, radicales modificadas, vaciamientos ganglionares, mamoplastias de reducción cápsulas de prótesis,) se consigna el tipo de procedimiento efectuado, su peso, las dimensiones, la presencia de reparos y se describe el aspecto de la superficie externa, del recubrimiento cutáneo, sus dimensiones y las del complejo areola- pezón según el caso y los hallazgos de la superficie de corte.

En el caso de biopsias o resecciones de lesiones benignas se describen sus características y dimensiones y se toman cortes representativos para su estudio histológico, cuando presentan variabilidad en su aspecto se procesan por separado muestras de cada área.

En el caso de resecciones de tumores malignos, se describen las características de las lesiones enfatizando sus dimensiones, su patrón de crecimiento (expansivo o infiltrativo), la distancia que las separa de los márgenes y/o de la piel o de tejido muscular del margen profundo cuando este presente. Cuando se identifiquen múltiples lesiones debe consignarse su localización y relación entre si, enfatizando el tamaño de la lesión de mayor tamaño. En caso que el tumor haya sido seccionado en el procedimiento y afecte la apreciación de sus características debe consignarse este hallazgo. Posteriormente se seleccionan cortes para el estudio histológico. En relación con los bordes de sección, deben consignarse sus características, destacando rasgos que puedan influir en su evaluación como su disrupción o aspecto irregular. Posteriormente se marcan con tinta y se seleccionan los cortes para proceso histológico procesándolos por separado cuando la muestra se encuentra reparada, o sus características permitan su adecuada orientación y en caso que ello no sea posible se procesan sin discriminarlos.

En el caso de mastectomías debe describirse si están provistos o no de recubrimiento cutáneo y de complejo areola-pezón y consignar su aspecto, enfatizando la presencia de lesiones y sus dimensiones. En el caso de biopsias guiadas por arpón, en las cuales el aspecto macroscópico de las lesiones puede no ser llamativo, se procesan cortes por separado del área reparada por el arpón y de los márgenes.

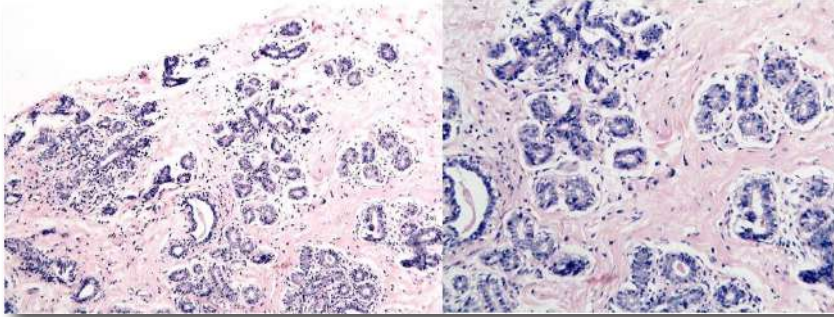
Los ganglios centinela se procesan en su totalidad tomando cortes de máximo dos milímetros de espesor. En caso que en el espécimen se identifique otros ganglios deben procesarse de la misma forma. La decisión de su proceso por congelación y/o convencional fijándolo en formol e incluyéndolo en parafina depende de los protocolos de cada grupo interdisciplinario de trabajo.

En el caso de los vaciamientos ganglionares axilares, que habitualmente vienen reparados en su vértice, se disecan los ganglios separando los de la base, del piso medio y el vértice y procesando la totalidad de los ganglios menores de un centímetro de diámetro mayor y tomando cortes representativos de los ganglios de mayor tamaño y con compromiso macroscópico evidente. Los ganglios mamarios internos se resecan ocasionalmente y son enviados por separado; en algunos se identifican en el cuadrante superointerno de los especímenes de mastectomía en el proceso del espécimen y se procesan por separado.

MASTOPATÍAS BENIGNAS NO NEOPLÁSICAS

Las enfermedades mamarias benignas son frecuentes, su naturaleza es variable, algunas son exclusivas del órgano, mientras que otras corresponden a compromiso secundario por enfermedades sistémicas u originadas en otros órganos. A continuación se relacionan brevemente las mastopatías benignas no neoplásicas con sus criterios diagnósticos. Los tumores benignos, las lesiones proliferativas epiteliales benignas y las lesiones precancerosas se consignan en el apartado de la clasificación histológica de los neoplásicas. En la figura 1, se muestra el aspecto histológico de la glándula mamaria normal como referencia.

FIGURA 1.

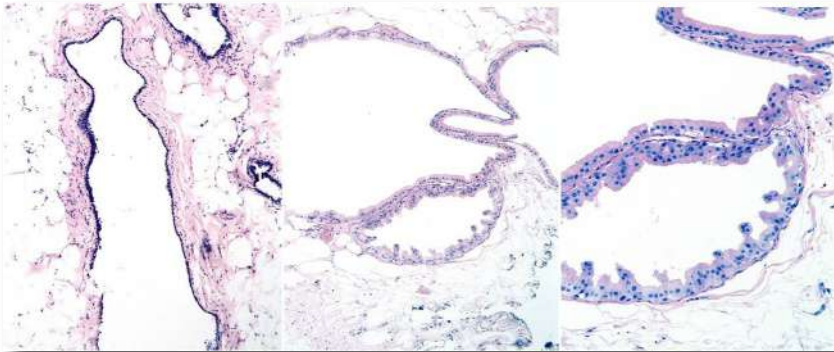


Tejido mamario con unidades ductolobulillares, ductos terminales y estroma normales, H&E 100 y 200x. (¿Fuente?)

MASTOPATÍA (CONDICIÓN) FIBROQUÍSTICA

Esta condición es muy frecuente y se caracteriza por la presencia de ductos de aspecto quístico de tamaño variable, algunas veces macroquistes con material proteináceo e histiocitos en la luz, metaplasia apocrina y fibrosis estromal en proporciones variables (Figura 2).

FIGURA 2.



Mastopatía fibroquística con ductos dilatados y metaplasia apocrina en las figuras central y derecha, H&E derecha y centro 100 e izquierda 400x. (¿Fuente?)

HIPERTROFIA MAMARIA JUVENIL

Denominada también macromastia juvenil corresponde a un crecimiento desproporcionado simétrico de las glándulas mamarias que se presenta en la adolescencia caracterizado por aumento de estroma fibroadiposo, el cual puede tener aspecto pseudo angiomaso y acompañarse ocasionalmente de hiperplasia ductal.

TEJIDO MAMARIO ECTÓPICO

Corresponde a la presencia de tejido mamario de aspecto histológico usual a lo largo de la línea mamaria, caracterizado por abultamientos circunscritos denominados polimastia; cuando además se acompañan de pezón se denomina politelia.

NECROSIS GRASA

Es una situación frecuente asociada a trauma, el puede pasar desapercibido, manifestándose por masa o asimetría y cuyo aspecto histológico varía con su evolución: en la fase inicial se aprecia tejido adiposo necrótico asociado a hemorragia reciente, posteriormente se presentan histiocitos espumosos (lipófagos), células gigantes multinucleadas y hemosiderófagos que aumentan progresivamente; el tejido adiposo puede adoptar aspecto pseudoquístico y en fases tardías aparecen cambios reparativos caracterizados por tejido de granulación y fibrosis progresiva.

HEMORRAGIA ASOCIADA A ANTICOAGULACIÓN

En su fase inicial se caracteriza por su aspecto violáceo o francamente hemorrágico e histológicamente por la extravasación de eritrocitos que toman un aspecto crenado y por la aparición posterior de de hemosiderófagos que los fagocitan.

INFARTO

Se presenta predominantemente durante la lactancia y se caracteriza por lesiones nodulares con necrosis de coagulación sin infiltrados inflamatorios significativos, la cual se organiza progresivamente dejando una cicatriz.

GALACTOCELE

Los galactoceles son lesiones que se presentan más frecuentemente en la gestación, macroscópicamente se caracterizan por nódulos, que al corte corresponden a quistes ocupados por material de aspecto caseoso con paredes engrosadas e histológicamente por su revestimiento de epitelio cúbico simple y fibrosis de la pared sin infiltrados inflamatorios significativos.

LESIONES INFLAMATORIAS

Los procesos inflamatorios de la glándula mamaria son frecuentes, clínicamente las mastitis agudas se caracterizan por tumefacción, rubor y calor, mientras que en las crónicas predomina el efecto de masa. En su fase inicial la arquitectura de la glándula está preservada, mientras que en la fase avanzada de las lesiones de mayor severidad se presenta necrosis con reemplazo completo de la glándula por células inflamatorias. Se clasifican de acuerdo con las características de los infiltrados inflamatorios y su localización.

1. La mastitis aguda (puerperal) se presenta más frecuentemente durante la lactancia y se caracteriza por la presencia de polimorfonucleares neutrófilos, congestión y edema; posteriormente se presenta necrosis de licuefacción, la cual se asocia a la formación de abscesos. En algunas ocasiones puede presentarse infección de quistes con una respuesta inflamatoria de las mismas características.
2. La mastitis de células plasmáticas o mastitis periductal se caracteriza por áreas induradas de aspecto amarillento (xantomatoso) con ductos dilatados e histológicamente por la presencia de acúmulos de histiocitos rodeados por infiltrados linfoplasmocitarios densos de predominio periductal y en menor proporción lobular.

3. La mastitis granulomatosa (lobular) hace referencia a un proceso inflamatorio granulomatoso no asociado a un agente infeccioso específico, de localización perilobular predominante caracterizado por nódulos indurados, en algunos casos con microabscesos no coalescentes e histológicamente por la presencia de infiltrados inflamatorios mononucleares con formación de granulomas histiocitarios o epitelioides con células gigantes multinucleadas entremezclados con linfocitos plasmocitos y neutrófilos que pueden formar microabscesos. Su diagnóstico diferencial debe establecerse en algunos casos con compromiso por tuberculosis micosis o sarcoidosis; para excluirlas debe efectuarse correlación con los hallazgos clínicos y para las primeras se realizan coloraciones especiales (ZN, PAS, Grocott) y los estudios microbiológicos pertinentes.
4. Ectasia ductal. Es un proceso que compromete los ductos lactíferos, se caracteriza por induración del tejido retroareolar, que al corte presenta ductos acentuadamente dilatados ocupados por material cremoso o pastoso amarillento, con paredes engrosadas de aspecto xantomatoso e histológicamente por ductos dilatados parcialmente denudados, ocupados por material eosinófilo denso con detritus tisulares y proporciones variables de histiocitos espumosos y células ductales descamadas y en su vecindad fibrosis y esclerosis prominentes e infiltrado inflamatorio linfohistioplasmocitario alrededor de los ductos.
5. Parafinoma. Es el nombre genérico que se aplica a las lesiones secundarias a la inyección de diversas sustancias y que se caracteriza por la presencia de pseudoquistes de tamaño variable rodeados por histiocitos, células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño y fibrosis variable.
6. Granuloma por silicona. Se presentan en la periferia de prótesis. Se caracterizan por cápsulas constituidas por tejido fibroconjuntivo denso revestido por una capa de histiocitos. Cuando se extravasa silicona de una prótesis, ésta se acumula en espacios con aspecto de pseudoquistes rodeados por histiocitos y otras células inflamatorias y fibrosis.
7. Mastopatías benignas secundarias. Entre las entidades sistémicas que comprometen la glándula mamaria se encuentran la sarcoidosis, vasculitis como la arteritis de células gigantes, la granulomatosis

de Wegener y la poliarteritis nodosa, enfermedades del tejido conjuntivo como la esclerodermia y la dermatomiositis y otros procesos como flebitis, el tumor amiloide e infecciones específicas causadas por agentes diversos. Su diagnóstico requiere correlación estricta entre los hallazgos clínicos y patológicos.

NEOPLASIAS MAMARIAS Y CONDICIONES PRECANCEROSAS

La versión de 2003 de la clasificación histológica de la OMS es el sistema que actualmente se utiliza para clasificar las neoplasias de la glándula mamaria, el cual además de tumores incluye lesiones precursoras, proliferaciones epiteliales benignas y algunas lesiones pseudotumorales. En la Tabla 1 se relacionan las diferentes categorías de los tumores y lesiones precursoras.

TABLA 1. PRINCIPALES CATEGORÍAS DE LAS NEOPLASIAS Y LESIONES PRENEOPLÁSICAS DE LA GLÁNDULA MAMARIA.

<p>Tumores epiteliales Tumores epiteliales invasivos o infiltrantes Lesiones precursoras: Neoplasias in- situ Lesiones proliferativas intraductales</p> <p>Lesiones mioepiteliales Tumores mesenquimales Tumores fibroepiteliales Tumores del pezón Linfomas Tumores metastásicos Tumores de la mama masculina</p>
--

En este apartado relacionamos los tipos histológicos de cada categoría enfatizando los criterios diagnósticos de las entidades más frecuentes.

En el apartado de interpretación del estudio histológico se hace referencia a los criterios pronóstico y predictivos, dentro de los cuales se encuentran el tamaño, el grado histológico, la invasión vascular, las metástasis ganglionares, los receptores hormonales, el her 2 neu, etc., que se evalúan en cada caso.

TUMORES EPITELIALES INFILTRANTES

Los tumores epiteliales infiltrantes generalmente se caracterizan macroscópicamente por una masa indurada con patrones de crecimiento expansivo e infiltrativo e histológicamente por severa alteración de la estructura de la glándula mamaria, la cual es reemplazada o infiltrada por la neoplasia; con frecuencia puede encontrarse coexistencia con componente de carcinoma in situ, el cual debe describirse separadamente enfatizando sus proporciones.

El diagnóstico de cada tipo específico de tumor se efectúa con base en sus características arquitectónicas y citológicas a las que hace referencia su denominación; las características de arquitectura comprenden la formación de estructuras ductales, tubulares, papilares o sincitios entre otras, la presencia de productos de secreción extracelulares, el tipo de estroma y las características citológicas que incluyen la cohesividad y el aspecto de los núcleos y de los citoplasmas de las células tumorales. En la tabla No. 2 se relacionan los diferentes tipos histológicos de carcinomas invasivos.

TABLA 2. CARCINOMAS INVASIVOS DE LA GLÁNDULA MAMARIA.

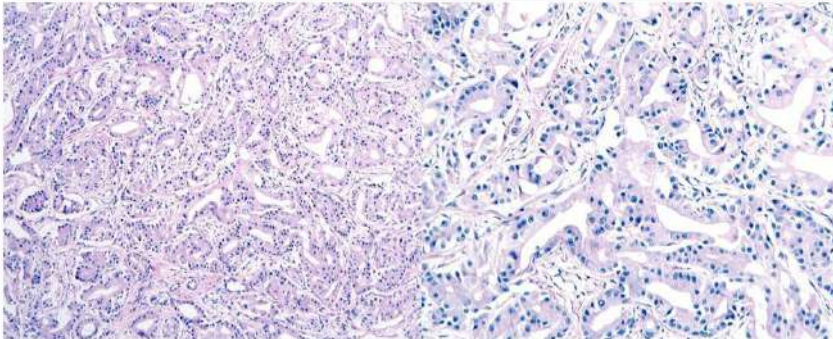
Carcinoma ductal infiltrante, -no especificado de otra manera - Carcinoma mixto, carcinoma pleomórfico, carcinoma con células gigantes tipo osteoclastico, carcinoma con características coriocarcinomas, carcinoma con características melanóticas
Carcinoma lobular o lobulillar infiltrante
Carcinoma tubular
Carcinoma cribiforme infiltrante
Carcinoma medular
Carcinoma mucinoso y otros tumores con abundante moco Carcinoma mucinoso, carcinoma de células en anillo de sello, cistadenocarcinoma y carcinoma mucinoso de células columnares
Tumores neuroendocrinos - Carcinoma neuroendocrino sólido, tumor carcinoide atípico, carcinoma de célula pequeña, carcinoma neuroendocrino de célula grande
Carcinoma papilar invasivo
Carcinoma micropapilar invasivo

Carcinoma apocrino
Carcinoma metaplásico Carcinoma metaplásico epitelial puro - Carcinoma escamocelular, adenocarcinoma con metaplasia fusocelular, carcinoma adenoescamoso, carcinoma mucoepidermoide, carcinomas metaplásicos mixtos epiteliales/mesenquimales
Carcinoma rico en lípidos Carcinoma secretor Carcinoma oncocítico Carcinoma adenoide quístico Carcinoma de células acinares Carcinoma de células claras rico en glucógeno Carcinoma sebáceo
Carcinoma inflamatorio

CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE

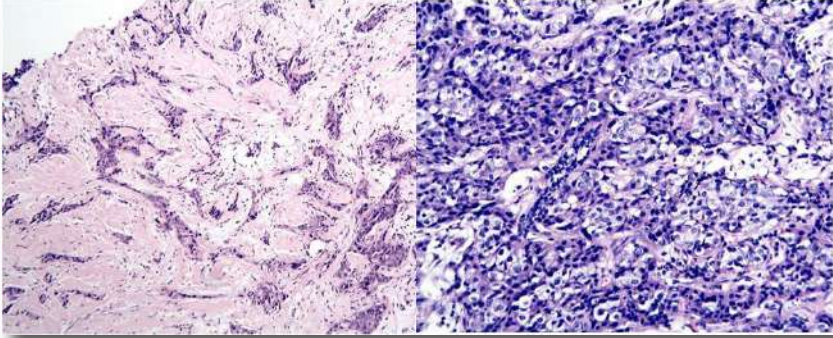
Es el tumor maligno más frecuente de la glándula mamaria, se caracteriza histológicamente por el carácter cohesivo de sus células, las cuales forman proporciones variables de estructuras ductales de diferente tamaño y forma, entremezcladas con nidos, trabéculas o cordones (Figuras 3 y 4).

FIGURA 3.



Carcinoma ductal infiltrante bien diferenciado conformado por numerosas estructuras ductales de tamaño y forma variable conformadas por células poligonales con moderada atipia nuclear, H&E 200 y 400x. (¿Fuente?)

FIGURA 4.



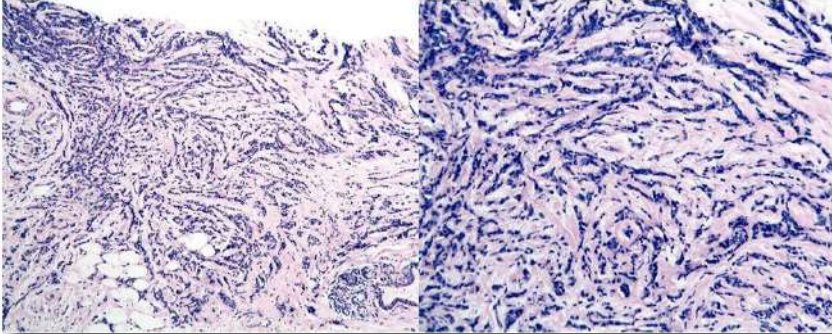
Carcinoma ductal infiltrante pobremente diferenciado conformado por nidos y trabéculas sin formación de estructuras ductales, con estroma desmoplásico a la izquierda e infiltración linfocitaria estromal a la derecha H&E 200 y 400x. (¿Fuente?)

Los otros tipos son inusuales; el carcinoma mixto, además de las características mencionadas tiene componente de carcinoma lobulillar, el pleomórfico se caracteriza por núcleos con severa atipia y gran variabilidad de su forma, y los tipos restantes por los elementos celulares osteoclastícos, coriocarcinomatoso o melanótico a los que hace referencia su denominación.

CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE

Es el segundo tumor epitelial maligno en frecuencia. Está constituido característicamente por células poligonales no cohesivas de citoplasma eosinófilo escaso y núcleos redondeados con atipia nuclear ligera o moderada que no conforman estructuras y se disponen en forma aislada, conformado filas indias o en patrón de diana en la periferia de unidades ductolobulillares residuales. En algunas muestras puede ser difícil efectuar su diagnóstico únicamente con base en criterios morfológicos, por la presencia de artificios de compresión, por la sospecha de carcinoma mixto, etc. En estos casos está indicado realizar estudio de inmunohistoquímica para E-cadherina, glucoproteína relacionada con la adhesión celular, la cual está ausente en este tipo histológico (Figura 5).

FIGURA 5.



Carcinoma lobulillar infiltrante conformado por células poligonales con moderada atipia nuclear que se disponen en filas y aisladas, H&E 200 y 400x. (¿Fuente?)

CARCINOMA TUBULAR

Este tipo histológico de bajo grado se caracteriza por la presencia de estructuras tubulares pequeñas de contornos angulados conformadas por células poligonales con ligera atipia en prácticamente todo el tumor. Su diagnóstico diferencial debe establecerse con adenosis esclerosante y particularmente microglandular, para lo cual se utilizan estudios de inmunohistoquímica para la demostración de marcadores de células mioepiteliales o proteína S-100, los cuales están ausentes en este tipo de tumor.

CARCINOMA CRIBIFORME INFILTRANTE

Esta variedad de carcinoma se caracteriza por el predominio de estructuras ductales voluminosas con múltiples luces delimitadas por puentes anastomosados de célula tumorales. Debe distinguirse en biopsias con aguja gruesa particularmente del carcinoma ductal in-situ de patrón cribiforme, con el cual puede coexistir, para lo cual se utilizan estudios de inmunohistoquímica para la demostración de marcadores de células mioepiteliales, los cuales están ausentes en el carcinoma infiltrante.

CARCINOMA MEDULAR

Este tipo de neoplasia está constituido por célula poligonales voluminosas con acentuada atipia nuclear que se disponen en sincitios, sin formación de ductos; su patrón de crecimiento es expansivo bien definido y en su estroma característicamente hay denso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario. A pesar de su aspecto, esta neoplasia tiene un comportamiento favorable y debe diferenciarse de algunos carcinomas ductales que lo simulan, por tener baja formación de estructuras ductales, atipia nuclear prominente y compartir las característica del estroma.

CARCINOMA MUCINOSO

Este tumor de bajo grado se caracteriza macroscópicamente por nódulos circunscritos con aspecto mucoide por la presencia de abundante moco extracelular que diseca el tejido, adoptando aspecto histológico de lagos que corresponden a más de 50% del tumor y en los cuales se encuentran inmersas las células tumorales con ligera atipia nuclear, conformando estructuras ductales o nidos. Debe diferenciarse del carcinoma en anillo de sello, mucho menos frecuente y de comportamiento más agresivo, el cual está conformado por células epiteliales no cohesivas de nucleos excéntricos, desplazados a la periferia por una vacuola de mucina intracelular. Las otras variedades de tumores con abundante moco (cistadenocarcinoma y carcinoma mucinoso de células columnares), aún mas raras, como su nombre lo indica tienen un aspecto quístico bien definido o están conformados por células columnares de núcleo basal y citoplasma claro apical.

TUMORES NEUROENDOCRINOS

Estos tumores son muy poco frecuentes. Tienen un espectro morfológico variable, el cual se relaciona con su comportamiento biológico; las neoplasias bien diferenciadas están constituidas por células poligonales homogéneas de citoplasma eosinófilo o claro y núcleos redondeados de cromatina granular que conforman proporciones variables de nidos trabéculas o cordones mientras que el carcinoma de célula pequeña está conformado por células de menor tamaño con citoplasma incospicuo.

cuo y núcleos hipercromáticos, los cuales frecuentemente “estallan” por efecto de compresión (“crushing”). Su diagnóstico diferencial debe establecerse con otros tumores epiteliales y mioepiteliales requiriendo la identificación de marcadores neuroendocrinos como la cromogranina, la sinaptoficina y la enolasa neuronal específica.

CARCINOMA PAPILAR INVASIVO

Este tumor habitualmente de comportamiento favorable se localiza predominantemente en la porción retroareolar. Puede ser sólido, quístico o mixto e histológicamente se caracteriza por la presencia de estructuras papilares revestidas por células poligonales y columnares de núcleos redondeados u ovoides sin células mioepiteliales interpuestas, característica que determina un aspecto monomorfo del epitelio; frecuentemente coexiste con carcinoma papilar in situ, con el cual debe establecerse diagnóstico diferencial, al igual que con papilomas intraductales. Para ello se requiere demostrar la ausencia de marcadores de células mioepiteliales, recomendándose identificar simultáneamente marcadores citoplasmáticos como cadena pesada de miosina, CD10, actina muscular específica, etc. y marcadores nucleares como p63. También debe diferenciarse del carcinoma micropapilar invasivo, aún menos frecuente, de comportamiento más agresivo con acentuada tendencia a producir invasión linfático, el cual está conformado por estructuras papilares pequeñas de aspecto más homogéneo revestido por células poligonales con atipia nuclear moderada o prominente y presencia de cuerpos de psamoma.

CARCINOMA APOCRINO

Como su nombre lo indica, este tumor de comportamiento desfavorable, está constituido por células apocrinas voluminosas de citoplasma amplio intensamente eosinófilo y núcleos vesiculosos con acentuada atipia y nucléolos prominentes que conforman estructuras ductales, papilas, nidos, trabéculas o se disponen en patrón sólido. Deben diferenciarse de carcinomas ductales con diferenciación apocrina, de adenosis microglandular apocrina y del los carcinomas oncócitos de ocurrencia excepcional en seno.

CARCINOMA METAPLÁSICO

Esta categoría comprende un grupo inusual de carcinomas mamarios de comportamiento agresivo, caracterizados por la presencia de componentes metaplásicos de aspecto variable que incluyen elementos epiteliales puros como el carcinoma escamocelular con rasgos indistinguibles de los derivados de epitelios escamosos de otros órganos, componente carcinomatosos fusocelular, similar al de los carcinomas escamosos sarcomatosos, carcinomas adenoescamos con diferenciación dual ductal y escamosa y carcinomas mucoepidermoides con rasgos similares a los originados en glándulas salivares. Los carcinomas metaplásicos mixtos con componentes epiteliales y mesenquimales, dentro de estos se destacan componentes sarcomatosos fusocelulares, osteosarcomatosos, leiomiomasarcomatosos, etc. Estos deben diferenciarse de sarcomas, los cuales carecen de elementos epiteliales.

CARCINOMA INFLAMATORIO

Esta variedad de carcinoma de comportamiento agresivo debe su nombre a sus características clínicas que simulan un proceso inflamatorio de la piel del seno, la cual presenta rubor y edema adoptando aspecto de piel de naranja, el cual a pesar de su nombre equívoco, está determinado por la invasión tumoral de vasos linfáticos dérmicos.

Las otras variedades de carcinoma mamario infiltrante son excepcionales y su diagnóstico se hace con su aspecto citoplasmático. El carcinoma rico en lípidos se caracteriza por la presencia de microvesículas, el carcinoma secretor presenta mínima atipia citológica y abundante material eosinófilo extracelular e intracelular como vacuolas citoplasmáticas; el carcinoma oncocítico se caracteriza por la presencia de citoplasmas eosinófilos amplios homogéneos, los carcinomas adenoide quístico y de células acinares son similares a los derivados de glándulas salivares y el primero se caracteriza por ser de bajo grado, el carcinoma de células claras rico en glucógeno presenta citoplasma claro amplio o es PAS positivo resistente a tratamiento con diastasa y el carcinoma sebáceo es de aspecto vacuolado y sus células presentan citoplasma de aspecto espumoso.

LESIONES PRECURSORAS

NEOPLASIAS IN- SITU

En esta categoría de la clasificación de la OMS se agrupan las neoplasias epiteliales no invasivas originadas en las unidades ductolobulillares, los ductos periféricos y las neoplasias papilares intraductales, las cuales constituyen una categoría separada en este sistema de clasificación. La importancia de las neoplasias agrupadas en esta categoría, se debe a su imposibilidad de producir invasión vascular y metástasis, aspectos relacionados con su pronóstico favorable. Sin embargo, contrariamente a lo que pudiera pensarse, el tamaño de estas lesiones, particularmente de las originadas en unidades ductolobulillares y ductos periféricos varía notoriamente y no necesariamente son pequeñas, debido a que su crecimiento a través del sistema ductal puede ser extenso con compromiso multifocal afectando un solo cuadrante o incluso multicéntrico comprometiendo varios lóbulos o cuadrantes. Este aspecto unido a la imposibilidad para determinar su extensión mediante imágenes diagnósticas determina que sea difícil determinar su tamaño y establecer el estado de los márgenes de sección en las piezas quirúrgicas resecadas. En la tabla No. 3 se relacionan las diferentes lesiones precursoras epiteliales.

TABLA 3. LESIONES PRECURSORAS.

Neoplasia lobulillar intraepitelial (carcinoma lobulillar in- situ)
Lesiones proliferativas intraductales: Hiperplasia ductal usual Atipia epitelial plana Hiperplasia ductal atípica Carcinoma ductal in- situ
Neoplasias intraductales papilares Papiloma central Papiloma periférico Papiloma atípico Carcinoma intraductal papilar Carcinoma papilar intraquístico

NEOPLASIA LOBULILLAR INTRAEPITELIAL (CARCINOMA LOBULILAR IN- SITU)

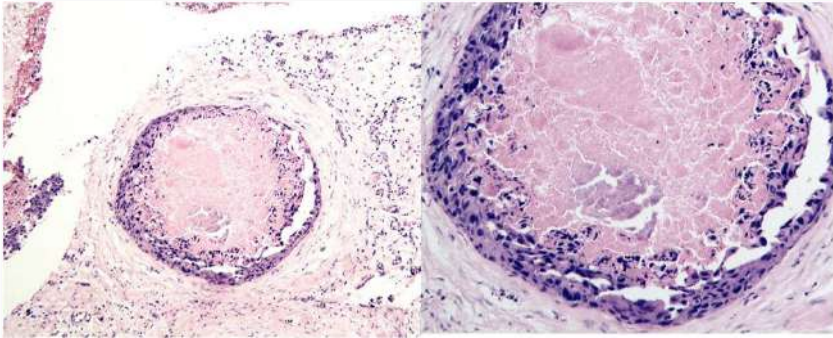
Este tipo histológico carece de un aspecto macroscópico característico y habitualmente constituye un hallazgo incidental en la vecindad de otros tipos de mastopatía. Histológicamente se caracteriza por la presencia de unidades ductolobulillares con acentuada distensión acinar por una proliferación sólida de células poligonales de núcleos redondeados con atipia nuclear ligera y escaso citoplasma. Este sistema de clasificación agrupa en esta categoría la hiperplasia lobulillar atípica bajo la misma denominación. Su diagnóstico puede documentarse con la identificación de marcadores mioepiteliales (cadena pesada de miosina, CD10, actina muscular específica, p63, etc) y debe diferenciarse de la cancerización de los lobulillos por un carcinoma ductal in - situ por su diseminación luminal a partir de porciones proximales del sistema ductal, para lo cual está indicada la identificación de E- cadherina, la cual está ausente en la neoplasia intraepitelial lobulillar.

CARCINOMA DUCTAL IN- SITU

El carcinoma ductal in- situ es la neoplasia más frecuente de las neoplasias intraepiteliales no invasivas. Su detección puede ser incidental en la vecindad de otro tipo de mastopatías o coexistiendo con carcinomas infiltrantes o gracias al hallazgo de microcalcificaciones en estudios imagenológicos, las cuales sirven como guía para la toma de biopsias dirigidas con aguja gruesa o biopsias abiertas con arpón. Su aspecto macroscópico es variable, generalmente no es evidente; en la variante de comedocarcinoma puede apreciarse un área indurada con focos redondeados de material amarillento, a los cuales debe su denominación. Histológicamente se caracterizan por la presencia de estructuras ductales voluminosas distendidas por una proliferación monomorfa de células poligonales con atipia nuclear variable, que pueden disponerse en varios patrones: sólido, micropapilar, cribiforme o tipo comedo, el cual se caracteriza por necrosis y acentuada atipia nuclear (Figura 6); frecuentemente se identifican microcalcificaciones luminales. El tipo cribiforme se caracteriza por luces redondeadas de aspecto rígido, aspecto útil para diferenciarlo de la hiperplasia ductal atípica, para cuya distinción es útil la identificación de marcadores mioepiteliales (cadena

pesada de miosina, CD10, actina muscular específica, p63, etc) que en el carcinoma in- situ están restringidas a la periferia del ducto comprometido, mientras que en la hiperplasia ductal están presentes también en su espesor, entremezcladas con las células ductales. Para su diferenciación con carcinoma ductal infiltrante es útil también la identificación de estos marcadores, los cuales están presentes en la periferia del componente in- situ y ausentes en el componente infiltrante.

FIGURA 6. (¿FUENTE?)



Carcinoma ductal in- situ grado nuclear 3 de tipo comedo, mostrando un ducto severamente distendido por proliferación de células ductales con severa atipia nuclear y con necrosis prominente, H&E 200 y 400x. (¿Fuente?)

HIPERPLASIA DUCTAL ATÍPICA

Esta entidad tiene un riesgo aumentado de desarrollo de carcinoma, con el que puede coexistir y, por ello, se la considera una lesión precursora de cáncer mamario. Su detección puede ser incidental o como parte del estudio de una biopsia tomada por microcalcificaciones. Se caracteriza por la presencia focal y limitada de ductos voluminosos distendidos por una proliferación de células poligonales con atipia ligera, entremezcladas con células mioepiteliales, las cuales pueden no ser aparentes en preparaciones de Hematoxilina y eosina y presencia de microcalcificaciones luminales en algunos casos; pueden disponerse en patrones, micropapilar, ondulante, sólido o cribiforme. En este último, a diferencia del carcinoma ductal in- situ, las luces tienen aspecto colapsable o de hendidura. Su diferenciación de carcinoma ductal in- situ

puede requerir de la identificación de células mioepiteliales mediante inmunohistoquímica para cadena pesada de miosina, CD10, actina muscular específica, p63, etc, que en la hiperplasia ductal están presentes también en su espesor, entremezcladas con las células mioepiteliales mientras que en el carcinoma in-situ están restringidas a la periferia del ducto comprometido.

HIPERPLASIA DUCTAL USUAL

Este hallazgo tiene riesgo ligeramente aumentado para desarrollo de cáncer mamario, casos en los cuales se considera una condición predisponente. Se caracteriza por la presencia focal y limitada de ductos voluminosos distendidos por una proliferación de células ductales de aspecto benigno, entremezcladas con células mioepiteliales; pueden disponerse en patrones, micropapilar ondulante, sólido o cribiforme; en este último, las luces tienen también aspecto colapsable o de hendidura.

ATIPIA EPITELIAL PLANA

Esta lesión de creciente diagnóstico en biopsias tomadas por el hallazgo de microcalcificaciones en estudios mamográficos, se ha asociado al desarrollo de carcinomas de bajo grado de tipo tubular. Carece de características macroscópicas que permitan su identificación e histológicamente se caracteriza por la presencia de agregados de ductos voluminosos dilatados revestidos por células columnares con atipia nuclear ligera o moderada y microcalcificaciones lumbinales. Esta lesión está emparentada con la hiperplasia de células columnares, la cual carece de atipia nuclear y con el cambio de células columnares, en la cual hay ductos dilatados aislados sin proliferación.

CARCINOMA MICROINVASIVO

El carcinoma microinvasivo, más que un tipo histológico específico, corresponde a una fase del estado tumoral aplicable a los diferentes tipos histológicos, y el cual se caracteriza por la presencia de componente

infiltrante que se extiende solo a una distancia menor de un milímetro del componente infiltrante.

NEOPLASIAS INTRADUCTALES PAPILARES

Esta categoría agrupa proliferaciones epiteliales intraductales benignas, malignas y limítrofes de patrón papilar. Se localizan más frecuentemente en ductos terminales retroareolares, manifestándose por teloreea, pero pueden originarse en ductos periféricos, los cuales tienen un aspecto imagenológico nodular o de quistes complejos.

PAPILOMAS INTRADUCTALES

Son proliferaciones epiteliales intraductales que macroscópicamente corresponden a nódulos que al corte presentan ductos dilatados de aspecto quístico en los que se reconoce una masa intraluminal, la cual histológicamente está constituida por estructuras papilares conformadas por tallos fibrovasculares, recubiertos por células epiteliales poligonales y columnares entremezcladas con células mioepiteliales que distienden los ductos comprometidos. Con frecuencia se encuentran erosiones y en la luz pueden apreciarse hemorragia antigua y hemosiderófagos. Su diagnóstico diferencial debe establecerse con carcinoma papilares intraductales, para lo cual puede estar indicada la identificación de las células mioepiteliales por inmunohistoquímica mediante marcadores mioepiteliales (cadena pesada de miosina, CD10, actina muscular específica, p63, etc), los cuales están ausentes en los carcinomas y acentuadamente disminuidas en los papilomas atípicos.

CARCINOMAS PAPILAR INTRADUCTAL E INTRAQUÍSTICO

Este tumor se localiza predominantemente en la porción retroareolar, aunque puede afectar ductos periféricos que macroscópicamente corresponden a nódulos que al corte presentan ductos dilatados de aspecto quístico, en los cuales se reconoce una masa intraluminal, la cual histológicamente está constituida por estructuras papilares conformadas por tallos fibrovasculares, recubiertos por células poligonales y columnares

de núcleos redondeados u ovoides atípicos sin células mioepiteliales interpuestas, característica que determina el aspecto monomorfo del epitelio. El diagnóstico diferencial debe establecerse con papilomas intraductales; para ello se requiere demostrar la ausencia de marcadores de células mioepiteliales como cadena pesada de miosina, CD10, actina muscular específica y p63. También debe diferenciarse del carcinoma papilar invasivo con el cual puede coexistir; aspecto de mayor dificultad en biopsias por punción, considerando la necesidad de evaluar el patrón de crecimiento del margen del tumor su margen, y de carcinoma micropapilar invasivo por sus características histológicas.

PROLIFERACIONES EPITELIALES BENIGNAS

Las proliferaciones epiteliales benignas comprenden los diferentes tipos de adenosis, la cicatriz radial junto con las lesiones esclerosantes complejas y los adenomas, los cuales se relacionan en la tabla 4.

TABLA 4. PROLIFERACIONES EPITELIALES BENIGNAS.

Adenosis y sus variantes Adenosis esclerosante, adenosis apocrina, adenosis microglandular, adenosis mioepitelial
Cicatriz radial/ lesiones esclerosantes complejas
Adenomas Adenoma tubular, adenoma lactacional, adenoma apocrino, adenoma pleomórfico, adenoma ductal

ADENOSIS Y SUS VARIANTES

Estos procesos proliferativos se derivan de la unidad ductolobulillar terminal y están constituidos por estructuras acinares o tubulares focales o difusas que habitualmente conservan un patrón lobulado, las cuales están constituidas por dos o más capas de células epiteliales poligonales pequeñas de aspecto maduro, entremezcladas con células mioepiteliales – exceptuando la variante microglandular que carece de ellas- y provistas de membrana basal. Cada uno de los subtipos lleva implícita en su denominación la característica que la diferencia: la esclerosante se caracteriza por su estroma hialinizado; la apocrina por el citoplasma

eosinófilo, granular, amplio de los elementos epiteliales; la microglandular por el tamaño de los acinos y la mioepitelial por la mayor proporción de células mioepiteliales; en algunas ocasiones los elementos epiteliales pueden tener aspecto secretor. Su mayor importancia está relacionada con el diagnóstico diferencial que plantean con carcinomas infiltrantes de tipos ductal y tubular, para el cual se utiliza la identificación de marcadores mioepiteliales, recomendándose el uso de uno nuclear como p63 junto con uno o dos citoplasmáticos como cadena pesada de miosina, CD10, actina muscular específica o de músculo liso, calponina, entre otros. En el caso de la adenosis microglandular que carece de estos elementos celulares, se recomienda el uso de proteína S-100, el cual es coexpresado en las células con marcadores epiteliales como citoqueratinas AE1/AE3.

CICATRIZ RADIAL/ LESIONES ESCLEROSANTES COMPLEJAS

Este conjunto de lesiones se caracterizan por su aspecto infiltrativo tanto macroscópico como imagenológico y microscópico en baja magnificación, que simula carcinomas ductales invasivos; histológicamente se caracteriza por una proliferación de elementos ductales que se irradian centrifugamente a partir de un núcleo fibroesclerótico de aspecto cicatricial con estructuras tubulares atrapadas, las cuales están constituidas por dos o más capas de células epiteliales poligonales pequeñas de aspecto maduro, entremezcladas con células mioepiteliales; las lesiones mayores con componente epitelial prominente con aspecto que simula un papiloma esclerosado se denominan lesiones esclerosantes complejas y cuando este componente se caracteriza por hiperplasia intraductal florida se ha usado el término de epiteliosis infiltrativa; algunas de estas lesiones pueden tener aspecto apocrino.

ADENOMAS

Estas lesiones se caracterizan por su aspecto macroscópico nodular, bien circunscrito y superficie de corte sólida uniforme e histológicamente por una proliferación lobulada de estructuras tubulares aglomeradas constituidas por células epiteliales poligonales con elementos mioepiteliales interpuestos. A diferencia de los fibroadenomas y de los hamarto-

mas el estroma es escaso. Cada uno de sus subtipos lleva implícita en su denominación la característica que permite su diferenciación. El adenoma pleomórfico, por su parte, es similar al tumor mixto derivado de las glándulas salivares; presenta componente mioepitelial prominente, el cual puede ser fusocelular o disponerse en sábanas y el estroma es de aspecto mixocondroide y menos frecuentemente cartilaginoso u óseo.

LESIONES MIOEPITELIALES

Estas lesiones son infrecuentes, derivan de las células mioepiteliales, las cuales hacen parte de las estructuras ductales, localizándose entre las células epiteliales y la membrana basal o interpuestas entre éstas. También hacen parte de un numeroso grupo de proliferaciones epiteliales entre las que se destacan las adenosis y lesiones relacionadas. En la tabla 5 se relacionan los diferentes tipos de lesiones mioepiteliales.

TABLA 5. LESIONES MIOEPITELIALES.

Mioepiteliosis
Adenosis adenomioepitelial
Adenomioepitelioma
Mioepitelioma maligno

La mioepiteliosis se caracteriza por la proliferación de estos elementos alrededor o en el interior de estructuras ductales, distendiéndolas, mientras los adenomioepiteliomas se caracterizan por la proliferación dual de células epiteliales y mioepiteliales en proporciones variables, que pueden adoptar patrones tubular, lobulado o fusocelular.

El mioepitelioma maligno es excepcional y suele coexistir con componente de adenomioepitelioma benigno, aunque puede originarse de novo. Se caracteriza por infiltrar los tejidos vecinos, sobrecrecimiento del componente mioepitelial, la presencia de figuras mitóticas (más de 3 por 10 campos de 40x) y la coexistencia componente de carcinoma de aspecto variable: mioepitelial o adenoide quístico. El diagnóstico diferencial debe establecerse con tumores de músculo liso y cuando el componente epitelial es prominente con adenoma o carcinoma tubular.

TUMORES MESENQUIMALES

Los tumores mesenquimales son muy poco frecuentes. Tienen características similares a las de las neoplasias originadas de los tejidos blandos de cualquier otra localización, incluyen proliferaciones benignas vasculares, miofibroblásticas, adiposas y neurales, así como diferentes tipos de sarcomas (ver tabla 6), recalando que para el diagnóstico de los sarcomas debe considerarse particularmente en el estudio de biopsias con aguja gruesa, su diagnóstico diferencial con los componentes mesenquimales sarcomatosos de carcinomas metaplásicos y de tumores phyllodes malignos, cuyos componentes epiteliales por efecto de muestreo, pueden no estar adecuadamente representados.

TABLA 6. TUMORES MESENQUIMALES.

Hemangioma Angiomatosis Hemangiopericitoma Hiperplasia epitelial pseudoangiomatosa
Miofibroblastoma Fibromatosis (agresiva) Tumor miofibroblástico inflamatorio
Lipoma Angiolipoma
Tumor de células granulares Neurofibroma Schwannoma
Angiosarcoma Liposarcoma Rabdomiosarcoma Osteosarcoma Leiomioma Leiomiomasarcoma

TUMORES FIBROEPITELIALES

Denominados también lesiones bifásicas y, como su nombre lo indica, están constituidos por componentes epiteliales y estromales. En la tabla 7 se relacionan los diferentes tipos de tumores fibroepiteliales.

TABLA 7. TUMORES FIBROEPITELIALES.

Fibroadenoma
Tumor phyllodes
Benigno
Borderline
Maligno
Sarcoma estromal periductal de bajo grado
Hamartoma mamario

FIBROADENOMA

Es el tumor benigno mamario más frecuente. Se caracteriza macroscópicamente por su aspecto nodular, circunscrito, blanquecino, firme y al corte por su patrón lobulado o con hendiduras e histológicamente por un componente epitelial conformado por estructuras ductales irregulares, elongadas revestidas por células ductales de aspecto benigno con elementos mioepiteliales interpuestos asociados a estroma mamario especializado de aspecto nodular con patrones de crecimiento peri o intracanalicular con aspecto mixoide o esclerosis focales.

TUMOR PHYLLODES

Generalmente originados en fibroadenomas. Se diferencian de estos por el predominio del componente estromal, el cual es hiper celular habitualmente de aspecto foliado de cuyas características depende su comportamiento biológico.

La mayoría son benignos y deben diferenciarse de fibroadenomas por el riesgo de recidiva local; macroscópicamente son de aspecto carnosos con márgenes bien definidos en los tumores benignos y e infiltrativos en los malignos. Los tumores phyllodes benignos presentan margen circunscrito, celularidad moderada sin atipia nuclear significativa ni figuras mitóticas; los limítrofes (“borderline”) se caracterizan por margen expansivo con infiltración focal, hiper celularidad y atipia nuclear moderadas, escasas figuras mitóticas, mientras que los malignos presentan hiper celularidad acentuada con sobrecrecimiento estromal, atipia nuclear severa de aspecto fibrosarcomatoso, abundantes figuras mitóticas (más de 10 por 10 campos de 40x), diferenciación heteróloga frecuente

con componentes de osteo, condro, lipo o rabdomiosarcoma y áreas de necrosis. Estos deben diferenciarse de sarcomas, aunque su comportamiento no es diferente.

HAMARTOMA

Estas lesiones se caracterizan macroscópicamente por su aspecto nodular circunscrito, su consistencia laxa y su superficie de corte blanco amarillenta sólida con componente quístico en algunas ocasiones e histológicamente por la presencia de elementos epiteliales y estromales dispuestos desorganizadamente, dentro de los cuales se destaca la presencia constante de proporciones variables de tejido adiposo maduro entremezclado con tejido mamario de aspecto variable, pudiendo observarse características de mastopatía fibroquística, hiperplasia ductal, adenosis.

TUMORES DEL PEZÓN

Esta categoría incluye los inusuales tumores benignos correspondientes a adenomas del pezón y el adenoma siringomatoso y la enfermedad de Paget, que corresponde a un tipo especial de tumor maligno intraepidérmico.

ADENOMAS DEL PEZÓN

Los adenomas del pezón son muy infrecuentes, macroscópicamente pueden tener aspecto nodular o verrucoso e histológicamente se pueden presentar dos patrones, simulando una adenosis esclerosante con estructuras tubulares constituidas por dos capas de células dispuestas en la periferia y a lo largo de los conductos galactóforos o como una hiperplasia intraductal con rasgos similares a la de ductos periféricos o de patrón papilomatoso, la cual puede presentar extrusión a través del orificio. Ha sido descrito el desarrollo de carcinomas derivado de estas lesiones. El adenoma siringomatoso, por su parte, es un tumor benigno constituido por nidos y cordones y túbulos con pequeñas luces y en menor proporción por quistes queratinosos y glándulas ramificadas

constituidos por células poligonales pequeñas de núcleos redondeados pequeños y citoplasma eosinófilo PAS positivo, que proliferan alrededor de los ductos con patrón de crecimiento infiltrativo que se irradia a través del músculo liso adyacente, y por ello debe ser diferenciado de carcinomas infiltrantes de bajo grado, particularmente de carcinoma tubular. Para establecer el diagnóstico diferencial de estos tumores con carcinomas ductales o tubulares infiltrantes se documenta la presencia de células mioepiteliales mediante marcadores nucleares como p63 y citoplasmáticos como cadena pesada de miosina, CD10, actina muscular específica o de músculos liso y calponina, entre otros.

ENFERMEDAD DE PAGET

La enfermedad de Paget es un tumor epitelial maligno intraepidérmico que tiene un aspecto macroscópico variable. Algunos casos tienen aspecto de placas eritematodescamativas, erosivas, costrosas o ulceradas que se extienden a la areola o a la piel adyacente e histológicamente se caracterizan por la presencia de células voluminosas poligonales intraepidérmicas de citoplasma eosinófilo o claro con acentuada atipia nuclear que se disponen en forma aislada entre los queratinocitos o con menor frecuencia pueden adoptar un patrón “bowenide” simulando una proliferación atípica de queratinocitos, agrupándose en los dos tercios basales del epitelio o con aspecto acantolítico, disponiéndose en hileras con espacios o hendiduras en su vecindad semejando un pénfigo. La epidermis suele presentar además hiperqueratosis con focos de paraqueratosis y la dermis subyacente infiltrado inflamatorio mononuclear subyacente. En la mayoría de casos se encuentra asociación con carcinoma ductal in situ o invasivo de extensión variable. Su diagnóstico diferencial debe establecerse con otros tumores intraepiteliales de ocurrencia inusual en esta localización, entre los cuales se encuentran el carcinoma escamocelular in situ de patrón “bowenide”, proliferaciones melanocíticas como nevus displásico de unión y melanoma in situ. Las células tumorales expresan constantemente citoqueratina 7 y CAM 5.2 y en menor proporción en orden decreciente antígeno carcinoembrionario, (CEA), antígeno epitelial de membrana (EMA, Her 2 neu, proteína del líquido de la enfermedad fibroquística (GCDFP- 15) y receptores de estrógeno y progesterona).

LINFOMAS

El compromiso de la glándula mamaria por linfomas es infrecuente, siendo más frecuente el compromiso secundario. Los linfomas primarios son excepcionales y para su diagnóstico debe excluirse origen ganglionar o en otros sistemas donde estas neoplasias se presentan más frecuentemente; la clasificación de OMS comprende los siguientes tipos de linfoma primario de seno: linfomas B difuso de célula grande, linfoma de Burkitt, linfoma extranodal B de la zona marginal y linfoma folicular. Su diagnóstico diferencial incluye mastopatías, hiperplasias linfoides y carcinomas indiferenciados, el cual se realiza mediante estudios de inmunohistoquímica.

TUMORES METASTÁSICOS

El compromiso de la glándula mamaria por tumores metastásicos es inusual. Se presenta más frecuentemente por linfomas, leucemias, melanomas y entre los carcinomas, los tumores de pulmón, ovario, riñón, tiroides, cervix estómago y próstata.

TUMORES DE LA MAMA MASCULINA

La lesión más frecuente de la mama masculina es la ginecomastia; mientras que los tumores de la mama masculina son infrecuentes.

GINECOMASTIA

La ginecomastia es una condición no neoplásica, caracterizada por proliferación de los elementos epiteliales y estromales. Su aspecto es de una lesión blanquecina irregular rodeada por tejido adiposo y su aspecto microscópico es variable. En su fase inicial presenta grados variables de proliferación intraductal, metaplasia apocrina, edema estromal periductal, vascularización estromal aumentada e infiltrado linfocitario y en fases avanzadas los cambios proliferativos son menores, el edema periductal aumenta y el estroma presenta fibrosis acentuada.

Los carcinomas son inusuales y presentan características histológicas similares a los carcinomas invasivos e in-situ de la glándula mamaria femenina.

INTERPRETACIÓN DEL ESTUDIO HISTOLÓGICO

La interpretación de los estudios histológicos se basa en el reconocimiento de los patrones de cada una de las categorías diagnósticas y su correlación con los hallazgos clínicos, imagenológicos y los resultados de estudios cito o histopatológicos previos. Con base en este análisis se determina el diagnóstico, el cual se acompaña de información sobre la severidad o extensión de cada proceso patológico.

Siempre que las diferentes lesiones estén adecuadamente representadas en muestras de los diferentes tipos de biopsia, podrán obtenerse diagnósticos conclusivos, los cuales deben tener una correlación adecuada con los hallazgos clínicos y de las imágenes. En el caso de biopsias tomadas por microcalcificaciones, estas deben buscarse exhaustivamente y consignarse su presencia en el informe. En caso que se presenten limitaciones para obtener un diagnóstico conclusivo por efecto de muestreo, artificios o correlación inadecuada, situación más probable que se presente en biopsias con aguja, puede requerirse tomar nuevas biopsias por punción, o abiertas incisionales o excisionales. Para el caso de tumores malignos, debe incluirse información adicional relacionada con factores pronósticos y predictivos, que incluyen el tamaño del tumor; la multifocalidad o multicentricidad, el grado histológico, la invasión linfovascular; las metástasis ganglionares, la expresión de los receptores hormonales y de Her 2 neu, así como la proliferación celular determinada por la marcación del antígeno Ki-67 y en algunos casos de alto grado particularmente de la proteína p53.

La evaluación de estos factores se hace con base en criterios y sistemas propuestos para garantizar la homogeneidad de su interpretación y de sus resultados en los informes patológicos.

TAMAÑO TUMORAL

El tamaño tumoral se determina con base en la mayor dimensión del tumor. En el caso de tumores multifocales, restringidos a un lóbulo o

cuadrante o multicéntricos, varios tumores no restringidos a un lóbulo o cuadrante, se selecciona el valor del foco o tumor de mayor tamaño y cuando coexisten componentes de carcinomas infiltrantes e in- situ se selecciona el valor del componente infiltrante independientemente del tamaño del componente in- situ.

GRADO HISTOLÓGICO

El grado histológico de los carcinomas infiltrantes se realiza con base en la evaluación de la proporción de estructuras ductales, el tamaño de los núcleos y el conteo mitótico, a los cuales se les asigna un puntaje de 1 a 3 y estos a su vez se suman entre sí para obtener el grado. Se han propuesto varios sistemas para su valoración dentro de los cuales se destaca el sistema modificado de Bloom- Richardson (ver cuadro 1) por su amplia aplicación. En el caso de los carcinomas lobulillares, considerando que por definición no forman estructuras ductales, pueden utilizarse solo el grado nuclear y el conteo mitótico, aunque como estos parámetros suelen ser bajos, el puntaje del sistema Bloom- Richardson no se incrementa significativamente.

CUADRO 1. GRADO HISTOLÓGICO (SISTEMA BLOOM- RICHARDSON MODIFICADO).

Puntaje	Variables		
	Formación de ductos	Tamaño nuclear	Conteo mitótico *
1	Más de 75%	Similar al de células ductales no neoplásicas	0- 5
2	Entre 10 y 75%	Intermedio	6- 10
3	Menos de 10%	Grandes vesiculosos	11 o más

*Por campo de 40x campo de 0.42- 0.44 mm de diámetro. Grado I (bien diferenciado): 3- 5, Grado II (moderadamente diferenciado): 6- 7, Grado III (pobrementemente diferenciado): 8- 9.

Para los carcinomas in- situ se valoran únicamente las características de los núcleos, también utilizando una escala de 1 a 3. Ver cuadro 2.

CUADRO 2. GRADO NUCLEAR PARA CARCINOMA IN- SITU.

Característica	Grado I	Grado II	Grado III
Variabilidad de tamaño	Monomófico	Intermedio	Pleomórfico
Tamaño en relación con una célula ductal normal	Similar	Intermedio	2.5 veces mayor
Cromatina	Granular fina	Intermedio	Vesicular
Núcleo	Ocasionales y aparentes	Intermedio	Prominentes o múltiples
Mitosis	Ocasionales	Intermedio	Frecuentes
Polaridad (basales)	Preservada	Intermedio	Alterada

RECEPTORES HORMONALES PUNTAJE DE ALLRED

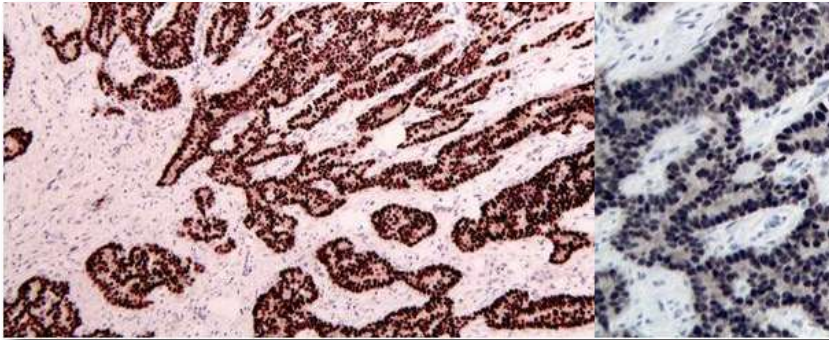
La expresión de los receptores hormonales de estrógeno y progesterona es un factor predictivo que permite seleccionar específicamente pacientes para tratamiento dirigido contra estos blancos; se determina utilizando métodos inmunohistoquímicos. Su evaluación se hace con base en la intensidad de la reactividad nuclear y la proporción de células positivas. Existen varios sistemas de evaluación, dentro de los cuales se destaca el puntaje de Allred (ver cuadro 3).

CUADRO 3. RECEPTORES HORMONALES PUNTAJE DE ALLRED.

Reactividad nuclear	Puntaje					
	0	1	2	3	4	5
Porcentaje	0	<1	10	11- 33	34- 66	> 67
Intensidad	Negativa	Débil	Moderada	Intensa		

Puntaje total: Intensidad + porcentaje. Negativo 0- 2. Positivo 3- 8

FIGURA 7.



Carcinoma ductal bien diferenciado con reactividad intensa para receptores de estrógenos en 100% de las células tumorales (puntaje 8/8 de Allred), 200 y 400x. (¿Fuente?)

EXPRESIÓN DEL ONCOGEN HER 2 NEU

La expresión del oncogen Her 2 neu es un factor predictivo que permite seleccionar específicamente pacientes para tratamiento dirigido contra este blanco en carcinomas. Su sobre expresión se presenta entre 15 y 22% de los tumores en diferentes series. Su evaluación se realiza mediante estudios de inmunohistoquímica y de hibridación in-situ fluorescente o cromogénica, siguiendo las recomendaciones del colegio americano de patólogos (cuadro 4).

CUADRO 4. EVALUACIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL ONCOGEN HER 2 NEU POR INMUNOHISTOQUÍMICA.

Puntaje	Criterio
0 negativo	Ausencia de inmunoreactividad en menos de 10% de las células tumorales
1+ negativo	Reactividad de membrana discontinua débil en mas de 10% de células tumorales
2+ equívoco	Reactividad de membrana continua débil o moderada en más de 10% de las células tumorales o intensa en menos de 30% de las células tumorales
3+ positivo	Reactividad de membrana continua e intensa en mas de 30% de las células tumorales

La evaluación del índice de proliferación celular determinado por inmunohistoquímica mediante la valoración de la expresión de Ki- 67 brinda información útil para subclasificar los carcinomas luminales A y B junto con la expresión de los receptores y del Her 2 neu, con base en un punto de corte de 11 a 14% y predecir la respuesta a diferentes esquemas de quimioterapia.

INTERPRETACIÓN DE LOS ESTUDIOS CITOLÓGICOS

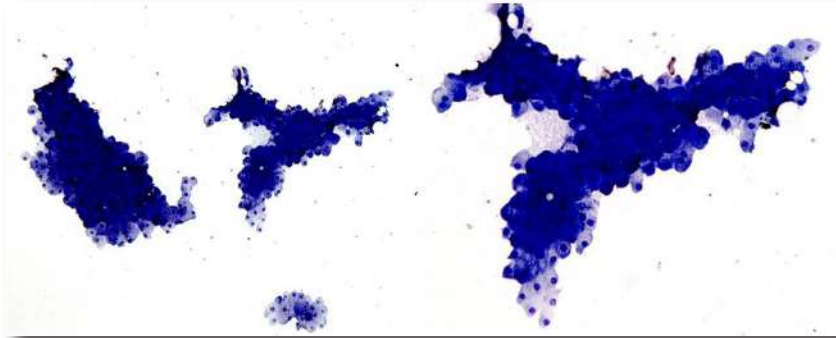
Las preparaciones citológicas se interpretan evaluando la composición celular de los extendidos, las características nucleares y citoplasmáticas de los diferentes tipos celulares y la forma como se agrupan. El estudio de este tipo de muestras permite efectuar diagnósticos específicos, los cuales deben correlacionarse con los hallazgos clínicos e imagenológicos para decidir conductas de manejo. En la actualidad se consideran complementarios de los estudios histopatológicos de biopsias con aguja gruesa.

A continuación se relacionan brevemente los criterios de diagnóstico de las mastopatías no neoplásicas y de los tumores benignos y malignos.

- Mastopatías benignas.
- Condición o mastopatía fibroquística.
- Contenido de quistes: celularidad baja con número variable de células ductales de aspecto benigno con o sin metaplasia apocrina, histiocitos espumosos y material proteináceo.
- Hiperplasia micropapilar apocrina: celularidad moderada con pequeños grupos papilares de células apocrinas de aspecto benigno, histiocitos y material proteináceo en un fondo limpio (Figura 8).

En casos con predominio del componente fibroso, la proporción de histiocitos espumosos y material proteináceo es significativamente menor.

FIGURA 8.



Citología por aspiración con aguja fina (ACAF) mostrando hiperplasia micropapilar apocrina, Diff- quick 200 y 400x. (¿Fuente?)

GALACTOCELE

Celularidad baja: material eosinófilo denso con escasos histiocitos.

TELORREA PSEUDOFISIOLÓGICA

Celularidad escasa con ocasionales histiocitos espumosos y material proteináceo en un fondo limpio. Diagnóstico de correlación con secreción bilateral escasa clara.

NECROSIS GRASA

CELULARIDAD MODERADA:

Fase inicial: adipocitos aislados o fragmentos de tejido adiposo necróticos con hemorragia reciente y escasos histiocitos espumosos y células ductales de aspecto benigno ocasionales o ausentes.

Fase intermedia: abundantes histiocitos espumosos, algunos multinucleados, menor proporción de adipocitos aislados o fragmentos de tejido adiposo necróticos con eritrocitos crenados y células ductales de aspecto benigno ocasionales o ausentes.



Fase tardía: histiocitos espumosos, algunos multinucleados, hemosiderófagos, fragmentos de tejido de granulación o fibroso y células ductales ausentes.

MASTITIS AGUDA/ABSCESOS

Celularidad abundante: PMN neutrófilos, detritus celulares y células ductales de aspecto benigno escasas o ausentes en proporción inversa a la severidad del proceso.

ABSCESO SUBAREOLAR (ENFERMEDAD DE ZUSKA)

Celularidad abundante con células escamosas anucleadas, detritus celulares, neutrófilos histiocitos, células gigantes multinucleadas, fragmentos de tejido de granulación y fibrosis.

MASTITIS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

Celularidad abundante: linfocitos, plasmocitos y en menor proporción histiocitos, detritus celulares y células ductales de aspecto benigno escasas o ausentes en proporción inversa a la severidad del proceso.

MASTITIS DE GRANULOMATOSA

Celularidad abundante: histiocitos y células epitelioides aisladas o agrupadas (granulomas) y en menor proporción linfocitos, plasmocitos, PMN neutrófilos, detritus celulares y células ductales de aspecto benigno escasas o ausentes en proporción inversa a la severidad del proceso.

GRANULOMAS POR CUERPO EXTRAÑO

Celularidad abundante: histiocitos y células gigantes multinucleadas con vacuolización prominente.



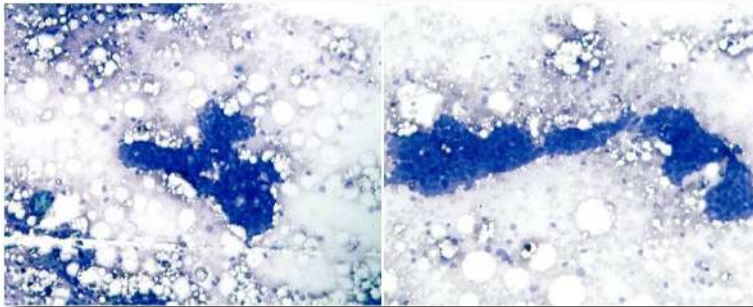
ECTASIA DUCTAL

Celularidad moderada: material proteináceo denso con detritus celulares y proporciones variables de células ductales de aspecto benigno con o sin metaplasia apocrina.

FIBROADENOMA

Celularidad variable, en general abundante. Los fibroadenomas antiguos con esclerosis pueden tener menor celularidad. Están constituidos por grandes grupos bidimensionales digitiformes de células ductales de aspecto benigno denominadas sábanas sin pérdida de cohesividad, acompañadas invariablemente por células estromales especializadas denominadas también células bipolares y proporciones variables de fragmentos de estroma, el cual en las coloraciones hematológicas presenta aspecto metacromático rosado magenta (Figura 9). La variabilidad morfológica de los fibroadenomas, determina aspectos variables de los extendidos, entre los cuales se destacan la presencia de metaplasia apocrina, histiocitos espumosos y mayor celularidad epitelial asociada a hiperplasia ductal o adenosis. Estos aspectos plantean diagnóstico diferencial en algunos casos con mastopatías proliferativas y carcinoma mamario de bajo grado, particularmente cuando el componente epitelial predomina, es muy abundante y presenta discreta discohesividad, la cual no es proporcional a la celularidad y con tumor phyllodes cuando los componentes estromales predominan y presentan alta celularidad.

FIGURA 9.



Citología por aspiración con aguja fina (ACAF) mostrando un fibro adenoma con sábanas digitiformes de células ductales de aspecto benigno y células bipolares sueltas Diff- quick 200x. (¿Fuente?)

CLASIFICACIÓN DE PAGE/MASSOD

Aunque en el diagnóstico de la mayoría de mastopatías se utilizan las mismas categorías diagnósticas usadas para los estudios histopatológicos, se han propuesto nomenclaturas complementarias para facilitar su abordaje en función del riesgo de cáncer; los más difundidos son la nomenclatura propuesta por el doctor Page, adaptada por la doctora Massod para el informe de estudios citopatológicos y el sistema del National Cancer Institute de los Estados Unidos.

La clasificación de Page/Masood contempla cuatro categorías:

- Mastopatía benigna no proliferativa.
- Mastopatía proliferativa benigna.
- Mastopatía proliferativa con atipias.
- Carcinoma mamario.

MASTOPATÍA BENIGNA NO PROLIFERATIVA

Esta categoría se caracteriza por tener baja celularidad, la cual está representada por elementos ductales cohesivos conformando grupos bidimensionales de tamaño moderado o pequeño, con o sin metaplasia apocrina, células estromales bipolares, histiocitos espumosos, material proteináceo y ocasionales fragmentos de estroma fibroadiposo. En esta categoría se agrupan entidades sin riesgo de cáncer infiltrante, correspondientes predominantemente a contenido de quistes y mastopatía fibroquística.

MASTOPATÍA PROLIFERATIVA BENIGNA

Esta categoría se caracteriza por tener moderada celularidad, la cual está representada por predominantemente elementos ductales cohesivos que conforman grupos bidimensionales de tamaño moderado o pequeño, con o sin metaplasia apocrina, células estromales bipolares y en menor proporción histiocitos espumosos, material proteináceo y ocasionales fragmentos de estroma fibroadiposo. En esta categoría se agrupan entidades con discreto (1.5 - 2 veces) riesgo de desarrollo cáncer mamario infiltrante, correspondientes predominantemente a hiperplasia ductal, hiperplasia de células columnares, adenosis y lesiones relacionadas.

MASTOPATÍA PROLIFERATIVA CON ATIPIAS

Esta categoría se caracteriza por tener moderada celularidad, la cual está representada predominantemente por elementos ductales cohesivos generalmente sin metaplasia apocrina que conforman grupos bidimensionales de tamaño moderado o pequeño sin atipia nuclear, entremezclados con grupos de mayor densidad celular; con aspecto tridimensional (“moriforme”), discohesividad focal y grados variables de atipia nuclear generalmente ligera, células estromales bipolares y en menor proporción histiocitos espumosos, material proteináceo y ocasionales fragmentos de estroma fibroadiposo. En esta categoría se agrupan entidades con riesgo intermedio (4- 5 veces) de desarrollo de cáncer mamario infiltrante, correspondientes predominantemente a hiperplasia ductal atípica, atipia epitelial plana y neoplasia lobular intraepitelial. Su diagnóstico diferencial debe establecerse tanto con lesiones benignas hipercelulares como fibroadenomas muy celulares y con carcinomas mamarios generalmente de bajo grado. Requieren de complementar el estudio con biopsia o excisión para poder efectuar diagnóstico conclusivo.

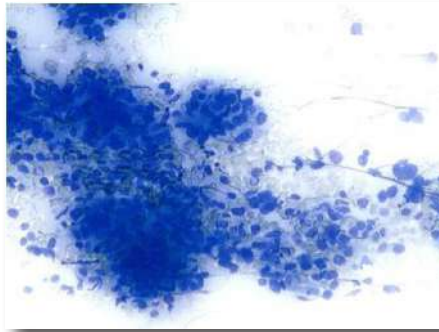
LESIONES PAPILARES

Este grupo de lesiones merece un apartado especial por tener características epiteliales intermedias, que pueden permitir su clasificación como mastopatías proliferativas con o sin atipia, las cuales están conformadas por grupos tridimensionales de aspecto papilar con tallos fibrovasculares evidentes recubiertos por elementos celulares ductales y columnares con discreta atipia nuclear y en menor proporción histiocitos, hemosiderófagos y fondo hemorrágico, habitualmente con eritrocitos crenados. En general en estudios citológicos no es posible discriminar si las lesiones corresponden a papilomas intraductales o a carcinomas papilares in-situ o intraquísticos, por ello se recomienda efectuar biopsia o excisión de las lesiones para efectuar su diagnóstico conclusivo.

CARCINOMA MAMARIO

Esta categoría se caracteriza por tener abundante celularidad, la cual está representada predominantemente por elementos ductales con grados variables de atipia nuclear, nucléolos prominentes en algunos casos, que conforman grupos con aspecto tridimensional (“moriforme”) y acentuada discohesividad y menor proporción histiocitos y detritus celulares (Figura 10). Los hallazgos citológicos no permiten discriminar tumores infiltrantes de neoplasias in-situ y se informan de acuerdo con sus características nucleares en grados 1, 2 y 3.

FIGURA 10.



Citología por aspiración con aguja fina (ACAF) mostrando un carcinoma mamario conformado por grupos tridimensionales de células con acentuada atipia nuclear y discohesividad, Diff-quick 200x. (¿Fuente?)

Algunos tipos de carcinomas, por sus rasgos morfológicos pueden diagnosticarse específicamente: entre los de bajo grado se destacan el carcinoma mucinoso, que presenta material mucoide en los extendidos, algunos carcinomas lobulillares por su discohesividad predominante y la presencia de vacuolas citoplasmáticas y el carcinoma adenoide quístico por la presencia de fragmentos de material eosinófilo denso correspondientes a acúmulos de membrana basal: entre los de alto grado se destacan el carcinoma apocrino por sus características citoplasmáticas, el carcinoma medular por el fondo linfocitario y los carcinomas metaplásicos por los componentes de diferenciación epitelial escamosa o los componentes heterólogos sarcomatosos.

Los tumores phyllodes se caracterizan por la presencia de elementos epiteliales y estromales, con franco predominio de estos últimos (células bipolares y fragmentos de estroma fibroso hiper celulares) sin atipia en los tumores benignos y con atipia nuclear creciente en los tumores limítrofes y malignos. Su clasificación específica se requiere de efectuar biopsia para estudio histológico.

Los sarcomas se caracterizan por la presencia de fragmentos hiper celulares de estroma con células fusiformes con acentuada atipia nuclear y rasgos citoplasmáticos propios de su línea de diferenciación. Su clasificación específica se requiere de efectuar biopsia para estudio histológico.

Los linfomas no Hodgkin se caracterizan por poblaciones monótonas discohesivas de las células linfoides neoplásicas que caracterizan cada tipo histológico. Su clasificación específica se requiere de efectuar biopsia para estudio histológico.

SISTEMA DEL NATIONAL CANCER INSTITUTE

Calidad de la muestra: satisfactoria/insatisfactoria

- a. Benigna.
- b. Atípica/indeterminada.
- c. Sospechosa/probablemente maligna.
- d. Maligna.

El sistema de clasificación propuesto por el NCI contempla un ítem relacionado con las características de la muestra para su evaluación, en la cual se consideran la celularidad de la muestra, determinando la cantidad de grupos de células (pocos, moderada cantidad o abundantes) y el aspecto de los extendidos, considerándose satisfactorias las muestras con apropiada celularidad y extendidos delgados (en monocapa) adecuados para su evaluación, mientras que considera insatisfactorias muestras pobremente celulares, y extendidos hemorrágicos, muy gruesos con sobreposición de elementos celulares o con artificios por secado al aire cuando se usa tinción de Papanicolau o por compresión.

El otro ítem evalúa los elementos celulares; contempla dos categorías de diagnóstico conclusivo, caracterizadas por elementos celulares sin evidencia de malignidad con los rasgos descritos en los apartados de las mastopatías benignas y muestras con los rasgos celulares de malignidad descritos en el apartado de carcinoma mamario y dos categorías limítrofes con rasgos indeterminados, los cuales no se consideran diagnósticos y requieren correlación con los hallazgos clínicos e imagenológicos y sospechosos o posiblemente malignos, los cuales indican la necesidad de realizar biopsia para obtener diagnóstico conclusivo. En nuestro medio, donde la evaluación de este tipo de muestras está fundamentalmente dirigido al diagnóstico en un marco de referencia correlativo con los hallazgos clínicos e imagenológicos, el sistema de Page y Masood en la mayoría de los casos brinda la información requerida para el apropiada, mientras que el sistema del INC con dos categorías limítrofes puede ser más problemático para definir conductas, aunque protege más a los patólogos de eventuales problemas legales, donde estos aspectos tienen mayor relevancia en la práctica médica.

EVALUACIÓN CITOLÓGICA DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS

En este aspecto del diagnóstico del cáncer mamario, la citología espirativa continúa teniendo un papel primordial. Los ganglios linfáticos evaluados por este procedimiento son sospechosos de compromiso metastásico y por ello, evidentes clínica o imagenealógicamente.

El aspecto citológico de los ganglios metastásicos se caracteriza por la presencia de la población de células atípicas metastásicas, cuyos rasgos defieren de las características de los elementos linfoides e histiocitarios propios de los ganglios con hiperplasias reactivas sin compromiso tumoral. En los casos con abundantes elementos neoplásicos el diagnóstico citológico es conclusivo, pero en los casos con escasos elementos celulares atípicos, este método puede presentar limitaciones para diferenciar de forma conclusiva compromiso por macro o micrometástasis o células tumorales aisladas.

EL INFORME DE PATOLOGÍA QUIRÚRGICA

El informe de estudio patológico de especímenes de la glándula mamaria es similar al de otros especímenes y está constituido por cuatro secciones:

La identificación, que incluye un número consecutivo asignado por el laboratorio de patología, el nombre y documento de identificación de la paciente, el tipo de muestra recibido, el tipo de estudio realizado, el diagnóstico o los hallazgos clínicos y radiológicos relevantes, los datos del médico o la institución remitente.

La descripción macroscópica, en la cual se consignan las características de cada uno de los especímenes y la forma como se procesan:

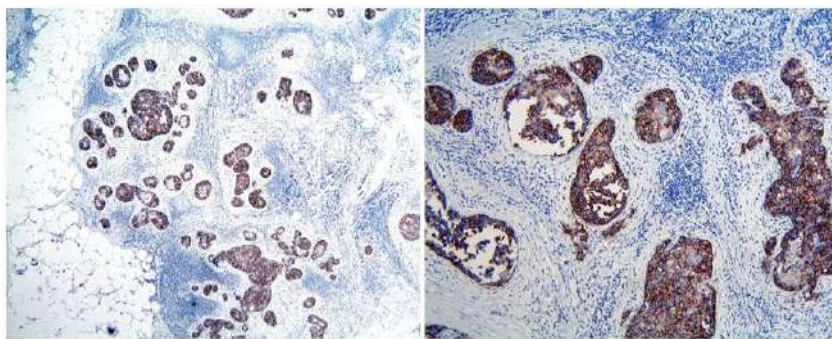
- a) Para estudios citopatológicos, el número de láminas o las características de líquidos de muestras de aspiración con aguja fina (volumen color, consistencia).
- b) Para biopsias con aguja gruesa el número de fragmentos y sus características; para biopsias cutáneas, el tipo y sus características.
- c) Para biopsias abiertas y especímenes quirúrgicos (tumorectomías, cuadrantectomías, mastectomías y vaciamientos ganglionares) se consigna el peso, las dimensiones, la presencia de reparos y se describe el aspecto de la superficie externa y de los hallazgos de la superficie de corte y se seleccionan áreas para tomar cortes para estudio histológico de las lesiones. En el caso de tumores malignos, se consignan sus dimensiones, el compromiso multifocal o multicéntrico, las características de los márgenes de resección, su relación con el tumor, se procesan cortes habiéndolos marcado previamente con tinta. También se procesan cortes de la piel y del complejo areola pezón.
- d) En el caso de los vaciamientos ganglionares axilares, que habitualmente vienen reparados en su vértice, se disecan los ganglios y se procesan separando los de la base, del piso medio y del vértice.

La descripción microscópica, en la cual se consignan las características histológicas de las lesiones en cada uno de los cortes, que sirven como soporte para los diagnósticos, la graduación histológica de los tumores, la invasión linfática o vascular, el estado de los bordes de sección

enfatisando la distancia del margen mas cercano al tumor y para los vaciamientos ganglionares, el número de ganglios linfáticos evaluados y los comprometidos por macro (mayores de 2mm) o micrometástasis (mayores de 0.2 mm y menores de 2mm) o células tumorales aisladas (Figura 11).

En el caso de biopsias con aguja gruesa de tumores, la determinación de la longitud del cilindro con mayor compromiso es una aproximación del diámetro del tumor.

FIGURA 11.



Ganglio linfático con metástasis de carcinoma ductal moderadamente diferenciado mostrando reactividad para citoqueratina AE1/AE3, 100 y 400x. (¿Fuente?)

En el apartado de diagnóstico se mencionan el órgano, el tipo de espécimen analizado, la categoría diagnóstica e información complementaria relevante como la severidad, la extensión o progresión de procesos benignos como las mastopatías necroinflamatorias y en el caso de neoplasias malignas los factores pronósticos y predictivos, como el tamaño tumoral, los grados histológico y/o de diferenciación de los tumores infiltrantes, el grado nuclear y el tipo histológico de las neoplasias in- situ, la invasión linfovacular, las metástasis a ganglios linfáticos, el resultado de pruebas auxiliares complementarias como estudios de inmunohistoquímica para receptores hormonales, el Her 2 neu, el índice de proliferación celular y el resultado de otras pruebas auxiliares de inmunohistoquímica o moleculares y para el caso de resecciones, el estado de los márgenes. Recientemente se ha recomendado también incluir el estado TNM patológico (ver tabla 8).

TABLA 8. PTNM PATOLÓGICO.

<p>pT Tumor. Tis Carcinoma in situ. (TCDIS carcinoma ductal i- situ TCLIS carcinoma lobulillar in- situ). Tamaño (referencia al diámetro mayor del tumor). En caso de coexistir carcinomas in situ e infiltrante, independientemente de sus tamaños, se toma el componente infiltrante como referencia para definir el T pT1 menor de 2cm. pT1 mic tumor microinfiltrante (< de 0.1 cm). pT1a Tumor entre 0.1 y 0.5 cm. pT1b Tumor entre 0.5 y 1 cm. pT1b Tumor entre 1 y 2 cm. pT2 entre 2 y 5 cm. pT3 mayor de 5 cm. p T4 Cualquier tamaño con compromiso de piel o de la pared torácica.</p>
<p>pN Ganglios. No. Ganglios examinados. pNX Sin ganglios linfáticos disponibles para su estudio. pN0 Ganglios linfáticos negativos para metástasis. pN1mi Micrometástasis. pN1 Metástasis en 1- 3 ganglios linfáticos axilares y/o mamaros internos ipsilaterales con compromiso microscópico detectado en ganglio centinela y no aparentes clínicamente. pN1a Metástasis en 1- 3 ganglios linfáticos axilares, al menos una mayor de 2 mm. pN1b Metástasis en 1- 3 ganglios linfáticos mamaros internos con compromiso microscópico detectado en ganglio centinela y no aparentes clínicamente. pN1c Metástasis en 1- 3 ganglios linfáticos axilares y mamaros internos con compromiso microscópico detectado en ganglio centinela y no aparentes clínicamente. pN2 Metástasis en 4- 9 ganglios linfáticos axilares ipsilaterales o en ganglios mamaros internos aparentes clínicamente en ausencia de metástasis a ganglios axilares. pN2a Metástasis en 4- 9 ganglios linfáticos axilares, al menos una mayor de 2 mm. pN2b Metástasis en ganglios mamaros internos aparentes clínicamente en ausencia de metástasis a ganglios axilares. pN3 Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares ipsilaterales; o en ganglios linfáticos infraclaviculares; o en ganglios mamaros internos aparentes clínicamente en presencia de uno o más ganglios axilares positivos; o en 3 o más ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópicas a ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente negativos ; o en ganglios linfáticos supraclaviculares. pN3a Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (al menos una mayor de 2 mm) o en ganglios linfáticos infraclaviculares. pN3b Metástasis en ganglios mamaros internos aparentes clínicamente en presencia de uno o más ganglios axilares positivos; o en 3 o más ganglios linfáticos axilares y en ganglios linfáticos mamaros internos con metástasis microscópicas detectados en ganglio centinela pero no aparentes clínicamente. pN3c Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares.</p>

pM Metástasis a distancia.
 pMX Metástasis a distancia no evaluables.
 pM0 Metástasis a distancia negativas.
 pM1 Metástasis a distancia.
 Macrometástasis > 2 mm.
 Micrometástasis > 0.2 mm y < 2mm.
 Células tumorales aisladas células o grupos menores de 0.2mm.

EVALUACIÓN DE ESPÉCIMENES QUIRÚRGICOS POSTRATAMIENTO

En la solicitud de estudio de especímenes de casos previamente tratados debe incluirse esta información: la solicitud de estudio patológico, para incluir en el informe la evaluación de la respuesta al tratamiento y en caso de disponerse de material histológico de la biopsia previa, poder hacer un análisis comparativo. Esta evaluación incluye los siguientes parámetros: presencia o ausencia de tumor en el lecho de la masa, tamaño y extensión del tumor residual, celularidad del tumor idealmente comparándolo con la biopsia, grado histológico, viabilidad del tumor informando presencia de necrosis, actividad mitótica e índice de proliferación celular determinado con Ki- 67, presencia de carcinoma in- situ, estado de los márgenes; considerando que en algunos casos se presentan cambios de grado histológico o modificaciones de la expresión de marcadores biológicos puede requerirse su reevaluación. En la evaluación de los vaciamentos ganglionares deben consignarse el número de ganglios y de ganglios con compromiso metastásico con la dimensión de la metástasis de mayor tamaño y el número de ganglios negativos con evidencia de respuesta al tratamiento (necrosis, agregados histiocitarios o fibrosis). En el ítem de TNM patológico del diagnóstico debe utilizarse el prefijo “y”. Aunque existen varios sistemas para valorar estos hallazgos, el propuesto por el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) es sencillo y aporta apropiadamente la información (ver tabla 9).

TABLA 9.

pCR (Respuesta patológica completa)	Células tumorales no identificables
pPR (Respuesta patológica parcial)	Presencia de células tumorales aisladas o en pequeños grupos y estroma desmoplásico o fibroso
pNR (Sin respuesta a tratamiento)	Tumor sin los cambios descritos

Sistema del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) para evaluar respuesta a tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Ali SZ, Parwani AV. Breast Cytopathology. *Springer Science+Business Media*. New York, 2007.
- Andea AA, Wallis T, Newman LA, Bouwman D, Dey J, Visscher DW. Pathologic Analysis of Tumor Size and Lymph Node Status in Multifocal/Multicentric Breast Carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1383–90.
- Aysegul A, Sahin AA, Guray M, Hunt KK. Identification and Biologic Significance of Micrometastases in Axillary Lymph Nodes in Patients With Invasive Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2009; 133: 869–878.
- Bartley AN, Ross DW. Validation of p53 Immunohistochemistry as a Prognostic Factor in Breast Cancer in Clinical Practice *Arch Pathol Lab Med*. 2002; 126: 456–458.
- Connolly JL. Changes and Problematic Areas in Interpretation of the AJCC Cancer Staging Manual, 6th Edition, for Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 287–291.
- Dabbs D. Immunohistology of the Breast in: *Diagnostic Immunohistochemistry*. Elsevier Churchill Livingstone. 2nd Edition. Philadelphia 2006. Chapter 18: 699- 745.
- De may RM. The Art & Science of Cytopathology. Vol 2, *Aspiration Cytology*. American Society of Clinical Pathologists. Chicago 1996. Chapter 19: 847- 938.
- Fabian CJ, Kimler BF, Zalles CM, et al. Expanding Role of Breast Cytopathology as a Risk Predictor. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1217– 1227.
- Faratian D, Bartlett J. Predictive markers in breast cancer – the future. *Histopathology* 2008, 52, 91–98.
- Gruver A M, Portier BP, Tubbs RT. Molecular Pathology of Breast Cancer. The Journey From Traditional Practice Toward Embracing the Complexity of a Molecular Classification. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 544–557.
- HammondMEH, Hayes DF, Dowsett M, AllredDC, Hagerty KL ET AL. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134: 907–922.
- Haupt B, Ro JY, Schwartz MR. Basal-like Breast Carcinoma. A Phenotypically Distinct Entity. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134: 130–133.
- Howat AJ, Coghill SB, Gray W, Mc Kee GT. *Diagnostic Cytopathology*. Elsevier Churchill Livingstone. 2nd Edition. Philadelphia 2003. Section 4: 235- 302.
- Kocjan G. *Fine Needle Aspiration Cytology*. Springer Verlag Berlin Heidelberg 2006: 181- 212.
- Lester SC. *Manual of Surgical Pathology*. Elsevier Churchill Livingstone. 2nd Edition. Philadelphia 2006. Chapter 15: 239- 268.
- Lester SL, Bose S, Chen Y- Y, Connolly JL, de Baca ME, Protocol for the Examination

of Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast ET AL; for the Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1515- 1538 (¿?).

Lester SC, Connolly JL, Amin MB. College of American Pathologists Protocol for the Reporting of Ductal Carcinoma In Situ. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 13- 14. (¿?).

MacNeill M, Arnott I, Thomas J. Fine needle aspiration cytology is a valuable adjunct to axillary ultrasound in the preoperative staging of breast cancer. *J Clin Pathol* 2011; 64:42- 46.

Masood S. Cytopathology of the Breast. *American Society of Clinical Pathologist*. Chicago 1996.

Masood S. The Expanding Role of Pathologists in the Diagnosis and Management of Breast Cancer: Worldwide Excellence in Breast Pathology Program. *The Breast Journal* 2003; 9: S94-S97.

Masood S, Vass L, Ibarra Jr JA, Ljung BM, Helge Stalsberg et al. Breast Pathology Guideline Implementation in Low- and Middle-Income Countries. *Cancer* 2008; 113(8 suppl): 2297-304.

Mendoza P, Lacambra M, Tan P-H, Tse GM. Fine Needle Aspiration Cytology of the Breast: The Nonmalignant Categories. *Pathology Research International* 2011: 1- 8

National Cancer Institute sponsored conference, The Uniform Approach to Breast Fine-Needle Aspiration. Biopsy. *Am J Surg*. 1997; 174: 371-385.

Pargaonkar AS, Beissner RS, Snyder S, Speights Jr VO. Evaluation of Immunohistochemistry and Multiple-Level Sectioning in Sentinel Lymph Nodes From Patients With Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2003; 127: 701-705.

Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis I O. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology* 2007, 50, 409-417.

Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Research* 2010, 12:207.

Reda S Saad and Jan F Silverman. Breast in: Bibbo M. *Comprehensive Cytopathology*. Saunders. Second edition. Philadelphia 1997. Chapter 25: 712- 772.

Ricaurte O, Sarmiento L. Manual de Manejo de Muestras para Estudios de Anatomía Patológica. *Manual de Procedimientos*. Instituto Nacional de Salud. Bogotá, 1993.

Rosen PA, Hoda SA. *Breast Pathology*. Diagnosis by Needle Core Biopsy. Lippincott Williams & Wilkins. Second Edition. Philadelphia 2006.

Rosen, Paul Peter. *Rosen's Breast Pathology*. Lippincott Williams & Wilkins. 3rd Edition. Philadelphia 2009.

Sahoo S, Lester SC. Pathology of Breast Carcinomas After Neoadjuvant Chemotherapy. An Overview With Recommendations on Specimen Processing and Reporting.

Arch Pathol Lab Med. 2009; 133: 633–642.

Tavassoli FA. *Pathology of the Breast.* Appleton & Lange. 2nd Edition. Stamford, Connecticut 1999.

Tavassoli FA, Devilee P. WHO Classification Tumours of the Breast and Female Genital Organs. *IARC press.* Lyon 2003: 9- 112.

Tavassoli FA, Eusebi V. Tumors of the Mammary Gland. AFIP Atlas of Tumor Pathology. *American Registry of Pathology.* Washington 2009.

Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131:18–43.

Yeh I- T, Mies C. Application of Immunohistochemistry to Breast Lesions. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132: 349–358.

Yenidunya S, Bayrak R, Haltas H. Predictive value of pathological and immunohistochemical parameters for axillary lymph node metastasis in breast carcinoma. *Diagnostic Pathology* 2011, 6:18.

Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *The Lancet Oncology* 2010; 11: 174- 183.



CAPÍTULO

4

***HISTORIA DE LA
MAMOGRAFÍA EN
COLOMBIA***



Historia de la mamografía en Colombia

D. Botero Palacio
M. Botero Echeverry

En 1913, después de estudiar aproximadamente 3.000 senos, Alberto Salomón, un cirujano alemán informó una correlación radiográfica entre los senos amputados y los hallazgos clínicos y radiográficos.

Solo fue en 1926 cuando S. L. Warren, en el *Rochester Memorial Hospital*, de Rochester, empezó a estandarizar una técnica para el registro radiológico del seno. Sin embargo, este procedimiento no progresó debido a la pésima calidad de las imágenes.

Hubo muchos otros autores que realizaron estudios similares, tanto en Europa como en Estados Unidos. El doctor Raúl Leborgén, en Uruguay, visualizó microcalcificaciones en 30% de los cánceres. Sin embargo, el desconocimiento de las propiedades de las radiaciones ionizantes emitidas por distintos elementos, así como la falta de conocimiento de las necesidades de los receptores de las imágenes, impidió un avance importante para la época.

Se debe recordar que los filamentos de los tubos para ese entonces eran de tungsteno y de tamaño relativamente grande. Asimismo, el grano de las películas y de las pantallas intensificadoras tampoco habían sido adecuadamente desarrollados. Fueron muchos los autores que para mediados del siglo XX creían en las posibilidades de la radiología en el diagnóstico del cáncer de seno. Para entonces R. Egan diseñó un siste-

ma que fue apoyado por el servicio público de Estados Unidos y por la Sociedad Americana de Mamografía como un procedimiento de salud de los del cáncer, y así surgió la mamografía como un procedimiento sugerido por la Sociedad Americana de Radiología y se establecieron varios puntos de entrenamiento en los Estados Unidos para su difusión.

Entre nosotros, en Colombia, también existía la misma preocupación y fue así como para finales de 1967 el Departamento de Radiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional asignó a uno de sus instructores para realizar estudios sobre el tema en una de las unidades avaladas por la Sociedad Americana de Radiología e implantar su uso en el hospital San Juan de Dios, de Bogotá, para promoverlo en nuestro medio.

Es de anotar que muchos de los cirujanos de seno de entonces no compartían las bondades del procedimiento, dado que para ellos “lo que no percibieran sus dedos no existía”.

Fue entre 1963 y 1966 que se realizó el primer screening de cáncer de seno en New York. Charles Gros, en 1965 en Estrasburgo, diseñó el primer mamógrafo con ánodo de molibdeno. La técnica que en ese entonces se introdujo consistía en el uso de un equipo convencional de radiología adaptado de tal manera que se pudiera eliminar el filtro de aluminio y reducir el Kv entre 20 y 30. El estudio constaba de tres proyecciones realizadas con un cilindro de extensión usado entonces para realizar Rx de senos paranasales: una cráneo caudal, otra en medio lateral y una tercera para la axila. El chasis era de cartón, sin pantallas intensificadoras y la película, de tipo industrial.

La compresión sobre el seno se hacía solamente con el cilindro de extensión y una técnica de exposición entre 22y 28 Kv, 200 May 3 a 4 segundos.

El procesado de la película era manual, con la técnica convencional de entonces, ya que para la época no se disponía entre nosotros de máquinas procesadoras. Hacia los años 80 se introdujo en el país la técnica de xerorradiografía, que permitía obtener imágenes de tejidos blandos de excelente calidad, incluyendo el seno, dada la característica de la formación de las imágenes, de muy alta definición, particularmente importante en la demostración de las microcalcificación están definitivas en el diagnóstico de cáncer de seno. Este procedimiento no perduró

debido, en primer término, a la alta radiación recibida por la paciente durante el examen y en segundo lugar a los múltiples problemas técnicos de los equipos.

Por esta misma época aparecieron los mamógrafos convencionales, que ya contaban con filamentos adecuados para mejorar la calidad de las imágenes y conseguir la disminución de la radiación recibida. Estos equipos fueron mejorando progresivamente. Asimismo, aparecieron las procesadoras de tiempo variable que optimizaron el proceso de revelado; y nuevas películas radiográficas, chasis y pantallas, diseñados especialmente para mamografía.

Para finales de los años 90 se desarrolló la técnica de digitalización de imágenes, inicialmente indirectas y posteriormente directas, las cuales mejoraron sustancialmente su calidad, dada la posibilidad de su manipulación, optimizando de manera considerable el diagnóstico.

En la actualidad el estudio de seno en Colombia no solo cuenta con la presencia de equipos de mamografía convencional sino con mamógrafos totalmente digitales y con otros métodos diagnósticos como ecografía de alta resolución y resonancia magnética

BIBLIOGRAFÍA

Mammography, Egan L Robert, 1964, Pag. 3-10.¿Editor, ciudad?

Xeroradiography, Wolte Jhon N 1975.¿Editor, ciudad?

Radiologsdecatalunya¿Editor, ciudad?



CAPÍTULO

5

**IMÁGENES DE LA MAMA
MAMOGRAFÍA: LO QUE
DEBEMOS SABER**



Imágenes de la mama

Mamografía: lo que debemos saber

Ricardo Rodríguez
Carlos Mendoza

OBJETIVO

El objetivo de este capítulo es brindar información a los estudiantes de medicina, médicos generales, residentes y radiólogos en aspectos generales relacionados con la mamografía. Intentamos contestar preguntas básicas tales como: ¿Qué es la mamografía? ¿Cómo se hace? ¿Cuándo se hace? ¿Cómo se interpreta? ¿Qué es la biopsia por estereotaxia? ¿Qué es marcación por arpón? ¿En qué consiste la tomosíntesis?, etc.

¿QUÉ ES LA MAMOGRAFÍA?

La mamografía es un método diagnóstico mediante imágenes radiológicas de las mamas que tiene como finalidad primordial descubrir o descartar la presencia de cáncer mamario, así como poder hacer diagnóstico de patología benigna de la mama.

Podemos dividir la mamografía en un método de diagnóstico y de tamizaje.

También con las proyecciones mamográficas podemos guiar procedimientos intervencionistas como biopsias por estereotaxia, que sirve para confirmar un diagnóstico presuntivo y guiar al cirujano antes de la cirugía, haciendo una marcación del sitio a operar y así asegurando que se extraigan correctamente los hallazgos sospechosos, (calcificaciones, masas, otras).

¿CÓMO SE HACE?

En la mamografía los rayos X inciden sobre la mama, unos son absorbidos por esta y los tejidos vecinos, otros se dispersan y los restantes dan lugar a la imagen mamográfica.

Desde el punto de vista técnico, según la manera como se capturan estos rayos X y se transforman en imagen mamográfica, se denomina mamografía análoga (o convencional) y mamografía digital. En la primera, la imagen es capturada por un sistema pantalla-placa, que mediante un proceso de revelado químico se plasma y fija en el acetato o película (placa).

En la mamografía digital los rayos X son capturados por detectores digitales que en realidad están detectando cargas eléctricas. Existen dos tipos de detección de estas cargas, indirecta o directa, lo que da lugar a esos mismos dos tipos de mamografía digital.

En la mamografía indirecta una placa de cristales con la capacidad de centellear actúan sobre unos fotodiodos sensibles a la luz que forman los elementos detectores, llamados píxeles. Los rayos X actúan sobre la placa de cristales, que al centellear dan lugar a una luz que es captada por los fotodiodos y convertida en una carga eléctrica que es almacenada en cada uno de estos. Cada fotodiodo contiene un transistor que actúa como un interruptor que al activarlo recolecta la carga eléctrica y permite generar una lectura de todo el detector. La resolución espacial del detector está dada por el tamaño de cada fotodiodo. La luz que se genera en el material fosforescente se dispersa antes de llegar al detector, lo que produce cierta borrosidad.

En el sistema directo existe un fotoconductor de cristal de selenio amorfo cubierto por una capa metálica delgada, que funciona como un

electrodo que está colocado sobre unos detectores eléctricos (píxeles). Cuando los rayos X actúan sobre el cristal de selenio se liberan electrones en un número proporcional a los rayos X incidentes. Al aplicar un campo eléctrico negativo al electrodo los electrones liberados son dirigidos hacia los detectores eléctricos (píxeles) que van colectando la carga eléctrica. La resolución espacial de estos sistemas está dada sólo por las dimensiones del detector. Ya que en estos los electrones son dirigidos en su totalidad por el campo eléctrico, no existe dispersión de la señal, lo que causa que no exista el componente de borrosidad del sistema indirecto.

Los sistemas de radiografía computarizada (CR) emplean una pantalla de cristal fosforescente. Los rayos X hacen liberar electrones de esas pantallas, que son capturados en “trampas”. Luego, al emitir un láser rojo sobre esas trampas, se liberan de nuevo electrones que regresan a su estado de fotoluminiscencia y liberan energía excedente en forma de luz azul, la cual es capturada por una guía óptica y transformada en una señal eléctrica. Ya que no existen píxeles, la resolución y la localización de la señal están determinadas por el tamaño del láser y la zona donde incide. En la actualidad se utilizan láseres con resolución de 50 micras.

En el sistema digital indirecto el límite de resolución espacial es de 100 micras y disminuyendo el tamaño del pixel no es posible mejorar la resolución, debido a la dispersión producida por el cristal y al espesor que debe tener este para detectar los Rx. En el sistema directo no existe dispersión del cristal y la resolución está dada solo por el tamaño del pixel, en la actualidad de 70 y 85 micras.

¿CUÁNDO SE HACE?

Desde el punto de vista de la aplicación del estudio, la mamografía se divide en **mamografía de detección** y **mamografía diagnóstica**.

La **mamografía de detección** o de cribado es el examen radiográfico de las mamas realizado con el fin de descubrir cáncer de mama en mujer asintomática, por lo tanto clínicamente oculto.

Existen publicaciones en las que, si se realiza un análisis por décadas de edad, se observa una significativa reducción en las décadas de los 30-39, 40-49 y 50-59, por lo que en la actualidad se plantea el comienzo

del tamizaje mamario al menos a la década de los 40-49 años. Tabar y colaboradores han publicado un estudio que demuestra la eficacia del tamizaje mamográfico para reducir la mortalidad en mujeres de edades de 40-74 años.

Se ha mostrado que el tamizaje mamográfico en mujeres de 40 años en adelante ha reducido las muertes por cáncer desde un 29% a 45%.

En las mujeres que hayan recibido radioterapia antes de los 30 años la vigilancia puede comenzar 10 años después de finalizar la exposición a la radiación de la pared torácica y mediastino, pero no antes de 25 años de edad.

Mujeres portadoras de mutación genética BRCA1 o BRCA2 tienen un riesgo alto para desarrollar cáncer mamario. Hay quienes sugieren que en la paciente con una pariente en primer grado de consanguinidad, con cáncer de mama antes de la menopausia, la detección se inicie cuando la mujer tiene 10 años menos que la edad a la que se le diagnosticó a su pariente.

La mamografía de detección es aún la mejor prueba para detectar el cáncer de mama subclínico. Si bien es cierto que los factores de riesgo aumentan la posibilidad de cáncer de mama en una mujer, la mayoría de los cánceres se producen en mujeres sin antecedente familiar.

La mamografía diagnóstica pretende dar respuesta a un interrogante que puede estar relacionado con un síntoma determinado (masa, telorrea, mastalgia localizada), con un examen de detección anterior que amerita un mayor estudio, con el seguimiento de un hallazgo mamográfico previo (BI-RADS 3), o de paciente con antecedente de cáncer de mama.

Independiente de si el estudio mamográfico es análogo o digital, debe constar en la modalidad de tamizaje de dos proyecciones básicas en cada mama, que corresponden a una proyección cráneo-caudal y otra medio oblicuolateral. Marcelino Iribar de Marcos, en el artículo *Tamizaje del cáncer mamario: actualidad y controversias*, del libro *Mama* (5), señala que cuando se realizan dos proyecciones se diagnostica un 24% más de cánceres y se disminuye un 15% la cantidad de nuevas citas, que cuando se realiza únicamente una proyección.

En una población que nunca antes ha sido sometida a tamizaje, la incidencia de cáncer de mama detectado en este es de 6 a 10/1.000 y si ha

sido sometida de manera rutinaria a este, la incidencia disminuye a 2 a 4/1.000.

En el caso de la mamografía diagnóstica, puede ser necesario realizar otras proyecciones mamográficas tales como proyecciones laterales, conos de compresión focalizados, magnificaciones, etc. A pesar de esto, algunas mamografías pueden aún no ser diagnósticas y ser necesario realizar otros estudios como galactografías, y en algunos casos incluso puede requerirse la realización de otras modalidades imaginológicas con otros equipos como ultrasonografía, resonancia magnética, tomografía, para tomar la decisión de si la paciente requiere ser sometida a una biopsia, a una cirugía o a un seguimiento.

En Colombia actualmente la mamografía de tamizaje se realiza a partir de los 50 años, cada dos años.

En nuestra institución existen programas de promoción y prevención para cáncer de seno en pacientes de EPS, y un programa de tamizaje de oportunidad para cáncer de seno en pacientes de EPS y prepago, que cuentan con un adecuado seguimiento.

En relación con la edad de comienzo de la mamografías, siempre está en controversia, ya que en algunas sociedades científicas se recomienda a partir de los 40 años, cada año, y en otras no.

Lo que sí sabemos los médicos que estamos trabajando en el área es que cada vez detectamos más pacientes jóvenes con cáncer de seno y que deberíamos impulsar campañas para realizar un diagnóstico temprano con todos los recursos posibles.

En estudios estadísticos realizados a nuestros pacientes de Colsanitas, de corte transversal, podemos decir a grandes rasgos que se encuentra un porcentaje casi similar entre los casos de diagnóstico en pacientes de edades entre los 40 a 50 como entre los de 50 a 60 años.

Lo que sabemos es que la mamografía de diagnóstico se puede usar en cualquier momento. Se recomienda que si el paciente tiene menos de 40 años, se realiza primero una ecografía, como método de diagnóstico y después de los 40 años se realice la mamografía. Ambos estudios son complementarios y de acuerdo al caso se procederá de acuerdo al criterio del radiólogo. El estudio de anomalías palpables depende de la edad de la paciente y puesto que la mayoría de estas en mujeres menores de 35 años corresponden a quistes, el examen inicial de elección



es la ecografía. En mujeres mayores de 35 años el examen inicial es la mamografía diagnóstica.

La mamografía diagnóstica, sin embargo, puede ser necesaria según el criterio médico, por lo tanto su aplicación es independiente de la edad y solo mediante el estudio individualizado de cada paciente justificada o no.

Ambos procedimientos están aprobados para hacer diagnóstico temprano de cáncer; ambos tienen ventajas y desventajas en relación con costos y accesibilidad y para los pacientes lo más importante es contar con la lectura de radiólogos expertos en el área.

A continuación realizamos un esquema, que nos permite analizar mejor la conducta a seguir.



ESQUEMA 1.
NO ESTÁ

¿CÓMO SE INTERPRETA?

Existen varios factores que afectan la interpretación de los estudios mamográficos y por lo tanto sus resultados. Entre ellos están factores técnicos como el posicionamiento del paciente, compresión, calidad de las imágenes; las características propias de cada paciente, que van desde su estado de ánimo en el momento de la toma del estudio, el cual facilita o dificulta la realización del mismo; la densidad y tamaño de las mamas, etc.

Especial importancia tiene el trabajo en equipo, la comunicación del paciente con el tecnólogo que realiza el estudio y/o con el médico radiólogo, así como el entrenamiento y experiencia del radiólogo dedicado a mama, que le permita evaluar adecuadamente todos los parámetros anteriores. El trabajo multidisciplinario, con una adecuada comunicación con los colegas clínicos, es de vital importancia porque la evaluación por parte de ellos puede hacer modificar la rutina de los estudios e incluso la toma de decisiones, ya que en presencia de hallazgos clínicos sospechosos aún sin evidencia imagenológica de malignidad es imperativa la realización de biopsia. En ocasiones es necesaria la realización de doble lectura radiológica o la conformación de comités de evaluación con participación de mastólogos, radiólogos y patólogos.

La sensibilidad de la mamografía es inversamente proporcional a la densidad monográfica, por lo que la especificidad en mamas grasas es alta, mientras que en mamas con predominio del componente fibroglandular disminuye progresivamente.

Los beneficios con el uso de diagnóstico asistido por computador (CAD) son llamativos. Ferrer y colaboradores, en 12.860 mamografías de escrutinio compararon el rendimiento con y sin CAD y observaron un 19.5% de incremento en el número de cánceres detectados, y el porcentaje de estos en estadios tempranos se incrementó de 73% a 77.6%. A pesar de esto, hay que tener en cuenta que el uso de CAD debe realizarse como una ayuda y no como el primer paso en la interpretación mamográfica y que incluso la realización de doble lectura puede superar el CAD. Por otro lado, con el CAD se incrementa el número de estudios complementarios y por lo tanto el rellamado a las pacientes para tal efecto. Además, puede tener implicaciones médico-legales. Por estos motivos algunos ponen en duda sus beneficios.

La mamografía, ecografía y resonancia magnética de la mama se interpretan siguiendo las recomendaciones del *American College of Radiology* del sistema de reporte de datos del seno, conocido con la sigla BI-RADS, que permite una presentación clara de los resultados de dichos estudios:

- | | |
|----------|---|
| Bi-rad 0 | No es posible concluir, se necesitan complementos. |
| Bi-rad 1 | Mamografía normal. |
| Bi-rad 2 | Mamografía con hallazgos benignos. |
| Bi-rad 3 | Mamografía que debe tener seguimiento en tiempo menor a lo rutinario. |
| Bi-rad 4 | Mamografía que necesita biopsia. |
| Bi-rad 5 | Mamografía con hallazgo sospechoso, que amerita biopsia. |
| Bi-rad 6 | Cáncer conocido. |

Hay cinco hallazgos que debemos detectar los radiólogos para poder interpretar la mamografía y así poder clasificarla: masas, calcificaciones, asimetrías en las densidades, distorsión en la arquitectura y hallazgos asociados como engrosamiento de la piel, retracción del pezón y adenopatías axilares. Cualquiera de estos hallazgos puede corresponder a patología benigna o maligna del seno.

Para poder diferenciarlas contamos con cinco herramientas básicas que son: historia clínica, examen físico, ecografía, proyecciones adicionales y comparación de estudios previos.

Una vez analizadas las imágenes procederemos a clasificar la mamografía según el sistema Bi-rad



Ejemplos de casos.

No está



¿QUÉ ES LA BIOPSIA POR ESTEREOTAXIA Y MARCACIÓN POR ARPÓN?

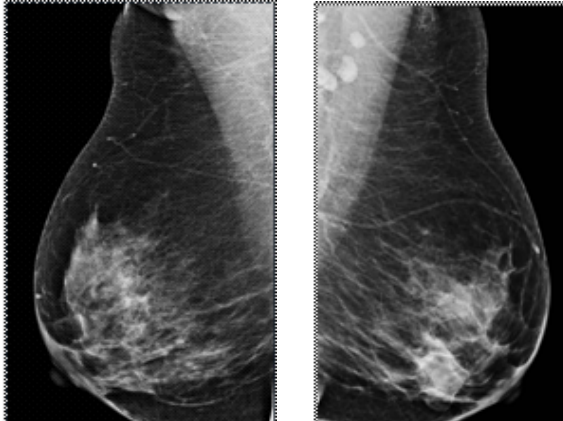
La biopsia por estereotaxia es el procedimiento que se realiza con el objeto de obtener muestra de tejido de un sitio específico, calculado por plano de orientación de imágenes para obtener la profundidad. Es muy exacta y está diseñada para lesiones que no se ven por ecografía. Se utiliza un equipo especialmente delicado y un sistema de biopsia por vacío.

La marcación por arpón es un procedimiento que se realiza previo a la cirugía. Consiste en fijar al tejido un alambre con terminación de arpón, permitiendo que el cirujano identifique el área a extraer en el momento de la cirugía. Puede ser guiada por mamografía estereotaxia o ultrasonido, dependiendo del caso.

Ejemplos de casos

Caso 1

- 42 años.
- Masa palpable en mama izquierda desde hace tres meses.
- Histerectomía hace un año por miomatosis.
- Antecedentes familiares negativos.



TOMOSÍNTESIS

La tomosíntesis es una nueva técnica que utiliza rayos x en un equipo similar al mamógrafo, pero en lugar de visualizarse una imagen se realizan cortes lineales en cada proyección (oblicua, lateral o cráneo caudal). De esta manera se obtienen 17 cortes en cada proyección, cada 3 milímetros.

Tiene ventajas y desventajas, como todos los procedimientos, especialmente por la dosis de radiación para el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

American College of Radiology, Illustrated Breast Imaging Reporting and Data System, Illustrated BI-RADS, Mammography, Reston 4 Edition, 2003. 1 - 336.??

Berg W, Birdwell R, *Diagnostic Imaging Breast*, Edi. Amirsis, Canada, 2006.??

Cardenosa G, Galactografía, en *Mamografía Intervención e Imagen*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000: 169 - 173.

Cardenosa G, Tamizaje mamográfico, *Diagnóstico por Imágenes de la mama*. Editorial Journal, Argentina 2011: 72 - 225.

Comstock CE, Biopsia guiada por esterotaxis con aguja gruesa, en *Mamografía Intervención e Imagen*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000: 219 - 233.

Eklund GW, Posiciones mamograficas, en *Mamografía Intervención e Imagen*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000: 18 - 33.

Iribar de Marcos Marcelino, Tamizaje del cáncer mamario: Actualidad y controversias, en *Avances de Diagnóstico por Imágenes, Mama*, Castro Barba M, Rostagno R, Ediciones Journal, Argentina. 2010: 1 - 11.

Kopans DB, La eficacia del Screening, en *La mama en Imagen*, Editorial Marban, Madrid, España 1996: 9 - 13

Kopans DB, Mamografía de control (escrutinio), en *Mamografía Intervención e Imagen*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000: 34 - 58.

Kopans DB, Proyecciones mamograficas, en *La mama en Imagen*, Editorial Marban, Madrid, España 1996: 43 - 56.

Maranhão N, Vasconcelos G, Nascimento R, Bione D, Mamografía Digital, en *Mama Diagnóstico por imagen* Tomo 2, Aguillar V, Bauab S, Maranhão N, Editorial Amolca, Caracas, 2010: 427 - 452.

Parker SH, Lovin JD, Jove WE, et al: Stereotactic breast biopsy with a biopsy gun. *Radiology* 176: 741 - 747, 1990.

Rostagno R, Rostagno C, Acha A, Mastropiero G, Ultima clasificación BI-RADS de las lesiones no palpables en *Avances de Diagnóstico por Imágenes, Mama*, Castro Barba

M, Rostagno R, *Ediciones. Journal* 2010: 13 - 32.

Tabart L, Fagerberg CJG, Gad A, et al: Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography, *Lancet* 1985. 1: 829 - 832.

Tabart L, Vitak B, Tony HH, Yen MF, Duffy SW, Smith RA, Beyond randomized controlled trials: Organized Mammographic screening substantially reduced breast carcinoma mortality. *Cancer* 2001; 91: 1724 – 1731.

Villaseñor Y, Mamografías: digitalización directa e indirecta, en Avances de Diagnóstico por Imágenes, Mama, Castro Barba M, Rostagno R, Ediciones. *Journal* 2010: 33 - 41.

Weinstein SP, Mamografía de Cribado, en Diagnóstico por la Imagen de la mama, en *Radiología Secretos*, Scott Pretorius E, Solomon JA, Editorial Elsevier, España 2006: 39 – 43.

Whitman GJ, Chmielewski A, Monsees B, Stelling C, Mammography, Magnetic Resonance Imaging of the breast and Radionuclide Imaging of the breast, in *Breast Cancer*, Hunt K, Robb G, Strom E, Ueno N, Springer, Mew York. 2001: 93 – 127.



CAPÍTULO

6

ECOGRAFÍA MAMARIA



Ecografía mamaria


**María del Rosario Helo Kattah
Clara Inés Posada Trujillo**



INTRODUCCIÓN

La ecografía es una herramienta indispensable en el diagnóstico y manejo de la patología tanto benigna como maligna de la mama. El uso de la ultrasonografía de alta resolución espacial es un complemento útil de la mamografía, especialmente en las mamas densas, y permite distinguir no solamente las masas sólidas de los quistes sino que también permite determinar las características de las masas solidas, evaluar nódulos palpables en mujeres jóvenes y es un medio muy útil en la guía de los procedimientos percutáneos.

La ecografía está experimentando importantes avances tecnológicos y se han incorporado nuevas aplicaciones en el estudio de las lesiones mamarias; las más relevantes son las imágenes armónicas, el estudio tridimensional, el perfeccionamiento del estudio Doppler con softwares cada vez más sensibles que permiten visualizar vasos de menor calibre, la sonoelastografía y el estudio con transductor automatizado.



INDICACIONES

Durante muchos años la ecografía fue utilizada exclusivamente para determinar la naturaleza sólida o quística de las masas mamarias. Si bien este sigue siendo un importante uso, existen hoy muchas más indicaciones.

En nuestro servicio de ecografía, al igual que lo reportado en la literatura, las principales indicaciones son: 90% de los estudios para valorar lesiones palpables, alteraciones mamográficas o dolor focal; 6% para seguimiento de lesiones previamente diagnosticadas por ecografía; 2% para valoración de secreciones por el pezón, y menos del 2% son ecografías no dirigidas (mastalgia global, historia familiar de cáncer de mama)

Las principales indicaciones de la ecografía actualmente son:

- Caracterizar las masas detectadas por la mamografía.
- Caracterizar las anomalías palpables.
- Evaluar hallazgos mamográficos inespecíficos como las asimetrías parenquimatosas en evolución.
- Estudiar el tejido o las lesiones que quedan por fuera del campo de la mamografía convencional como son los cuadrantes supero internos y el tejido axilar.
- Estudio en mujeres con procesos inflamatorios para el diagnóstico diferencial de mastitis, abscesos, carcinoma inflamatorio.
- Estudio de las secreciones por el pezón.
- Guía de procedimientos intervencionistas.
- Valoración de los implantes mamarios.

El empleo de la ecografía como método de tamizaje es controvertido. En el estudio de Kolb y colaboradores demostró que la detección de cáncer en mujeres con mamas densas sometidas a mamografía de tamizaje, aumentó 42 % cuando se combina con el uso de la ecografía. Por el contrario, la ecografía en las mamas de predominio graso contribuye con escasa información y puede inducir a errores diagnósticos. En estos casos la mamografía es el mejor método diagnóstico con una sensibilidad de 98%. De acuerdo con lo anterior, la ecografía mamaria es un

examen complementario a la mamografía de tamizaje pero no hay evidencia de que se pueda usar como prueba única de tamizaje.

La imposibilidad para detectar con certeza las microcalcificaciones y el hecho de ser un método operador dependiente son las principales limitaciones de la ecografía que se oponen a su uso como método convencional de tamizaje. Las nuevas tecnologías como el ultrasonido automatizado y los software para detección de microcalcificaciones pretenden subsanar estas limitaciones; sin embargo, igual que la mamografía, antes de definirse como método de tamizaje probablemente sea necesario estandarizar tanto las técnicas de barrido como los ecógrafos. Asimismo, es importante que tanto los médicos como los responsables de los seguros médicos tengan claro que la ecografía es un examen complementario que no reemplaza la mamografía.

EQUIPO Y ASPECTOS TÉCNICOS

Los factores técnicos y el entrenamiento del radiólogo son de gran importancia y tienen un impacto en la calidad final de la imagen para evitar los errores diagnósticos. Solo cuando se utiliza un ecógrafo optimizado con transductores adecuados, mayor de 13 MHz, una buena calidad de imagen y una técnica meticulosa, la ecografía se convierte en una herramienta invaluable a la hora de estudiar y verificar la evolución de las pacientes con patología mamaria.

En cuanto a la técnica de exploración es importante su estandarización teniendo en cuenta el posicionamiento de la paciente en decúbito supino ligeramente inclinada hacia el lado contrario a la mama explorada. La presión del transductor debe ser uniforme y el protocolo de barrido monográfico en forma radial, describiendo los hallazgos en sentido horario y su distancia desde el pezón.

TERMINOLOGÍA

La estandarización del léxico tanto para la caracterización de las lesiones como para la elaboración de los informes se basa en una técnica ecográfica depurada que beneficia tanto al médico remitente como a las pacientes.



Existen varios términos para caracterizar el aspecto ecográfico del tejido mamario y de las lesiones. En la mama la ecogenicidad se compara con la grasa subcutánea: Es **hipoecoica** si la región contiene menos ecos, es decir es más oscura que la grasa. Es **hiperecoica** si contiene más ecos, es decir, es más blanca. Es **anecoica** si no contiene ecos, es decir, es negra, y es **isoecoica** si contiene la misma cantidad de ecos que la grasa.

Se llama “**refuerzo acústico**” cuando el tejido que está a mayor profundidad de una lesión es más blanco, que es una característica típica de los quistes, y se llama “**sombra acústica posterior**” cuando el tejido que está a mayor profundidad de una lesión es oscuro, lo cual constituye una característica de las lesiones malignas y de las lesiones calcificadas.

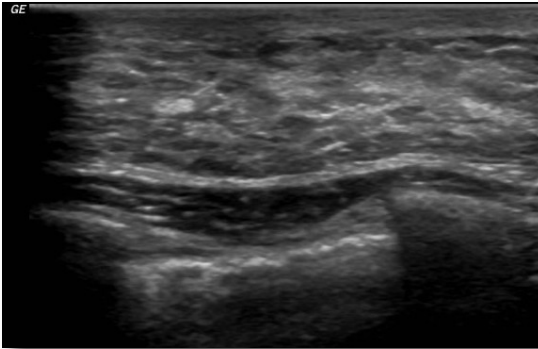
ANATOMÍA ECOGRÁFICA DE LA MAMA

La mama está compuesta por tejido fibroconectivo (ligamentos de Cooper) organizado en una estructura con forma de panal de abejas que rodea los conductos mamarios y la grasa. La proporción de tejido estromal de soporte y tejido glandular varía considerablemente dentro de la población normal y depende de la edad de la paciente, de la paridad y de su estado hormonal. En las mujeres jóvenes el tejido mamario está principalmente compuesto por tejido fibroglandular denso y con la edad este tejido glandular se va transformando en grasa.

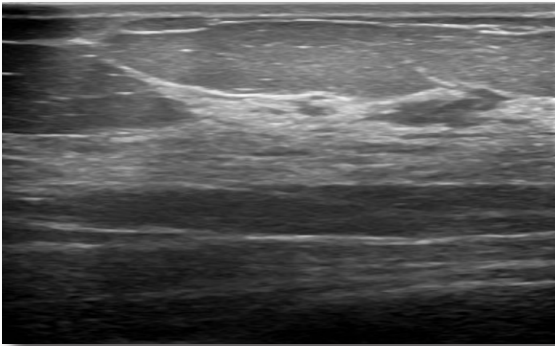
La piel se encuentra inmediatamente debajo del transductor y consiste en una línea ecogénica que suele medir dos a tres milímetros de espesor, seguido de una capa hipoecoica que corresponde con la grasa subcutánea. El parénquima mamario y el tejido conectivo son ecogénicos o blancos y la grasa retro mamaria es más hipoecoica u oscura. Los conductos mamarios son estructuras tubulares hipoecoicas que no deben superar los dos milímetros de diámetro. El pezón es hipoecoico



FOTO 1. ANATOMÍA ECOGRÁFICA NORMAL



Paciente adolescente. Ecografía normal. Predominio del tejido fibroglandular.



Ecografía normal. Ligamentos de Cooper.

CUADRO 1. CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS DE LAS LESIONES MAMARIAS
TÉRMINOS DE DESCRIPCIÓN EN ECOGRAFÍA MAMARIA (ACR)

Forma	Orientación	Margen	Alrededores	Patrón de ecos	Características posteriores
Ovalada	Paralela	Circunscrito	Interfase abrupta	Anecoico	Refuerzo
Redondeada	Anti paralela	Angulado	Halo ecogénico	Hipoecoico	Sombra
Irregular		Microlobulado		Hiperecoico	Combinado
		Espiculado		Isoecoico	Sin alteraciones
		Indefinido		Complejo	

BI RADS ECOGRÁFICO

En la descripción ecográfica de los hallazgos, igual que en la interpretación mamográfica para la clasificación del riesgo de malignidad, se utiliza el sistema BIRADS, que es universalmente aceptado.

Categoría 1, negativa: ecografía normal, sin ningún hallazgo.

Categoría 2, hallazgos benignos: incluye los hallazgos típicamente benignos: quistes, ganglios intramamarios, prótesis mamarias, cambios postquirúrgicos estables, fibroadenomas estables. Recomendación: control rutinario.

Categoría 3, hallazgos probablemente benignos: nódulo sólido con márgenes bien definidos, forma ovalada y orientación horizontal compatible con fibroadenoma. Quistes complicados no palpables y grupos de microquistes. Recomendación: control ecográfico en 6 meses.

Categoría 4, hallazgos sospechosos. Debe realizarse biopsia: nódulos sólidos que no cumplen criterios de fibroadenomas. Quistes complejos o lesiones intraquisticas. Recomendación: estudio histológico.

Categoría 5, altamente sospechoso de malignidad: lesiones sólidas de forma irregular, espiculadas, hipoeoicas con sombra posterior. Recomendación: estudio histológico.

Categoría 6, biopsia previa con resultado de malignidad: lesión maligna confirmada en seguimiento antes de culminar tratamiento médico y/o quirúrgico.

Categoría 0, se necesitan estudios adicionales: en muchas ocasiones la ecografía es suficiente para completar el estudio de la paciente. Si la ecografía es el estudio inicial pueden estar indicados otros estudios. Por ejemplo, la necesidad de realizar mamografía o RM.

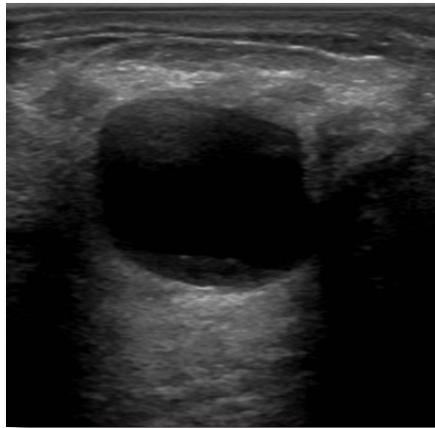
EVALUACIÓN DE LOS HALLAZGOS DETECTADOS POR ECOGRAFÍA

1. NÓDULOS QUÍSTICOS O DE CONTENIDO LÍQUIDO

Los quistes son los nódulos mamarios más frecuentes y se estima que su incidencia está entre el 7 al 10% de todas las mujeres. La precisión de la ecografía para diferenciar solido de quístico se estima entre el 98-100%.

Los criterios ultrasonográficos de quistes son: forma ovalada o redondeada con márgenes bien delimitados, ausencia de ecos internos o anecoicos y refuerzo posterior del haz ultrasónico.

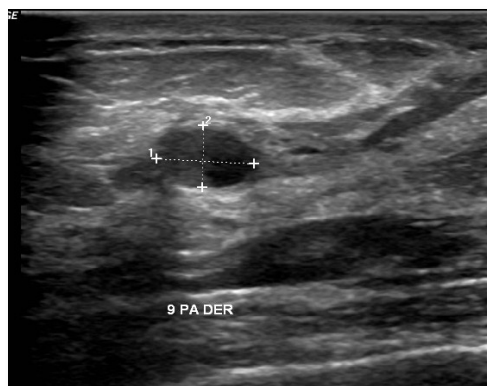
FOTO 2. QUISTE SIMPLE.



Paciente de 33 años que consultó por presentar masa palpable y dolorosa de reciente aparición en la mama derecha. El primer examen solicitado fue la ecografía que demostró un macroquiste.

Los quistes pueden ser únicos o múltiples, pueden estar aislados o agrupados. Existen varios tipos de quistes: grupo de microquistes, menores de tres milímetros, con paredes delgadas, separados por tabiques menores de uno a dos milímetros; quistes complicados con sedimentos en el interior y paredes o septos delgados; quistes complejos: con tabiques gruesos, formaciones papilares o componente sólido en su interior y alta vascularización; nódulo sólido intraquístico, papiloma, carcinoma intraquístico o cáncer necrótico.

FOTO 3. QUISTE COMPLICADO.



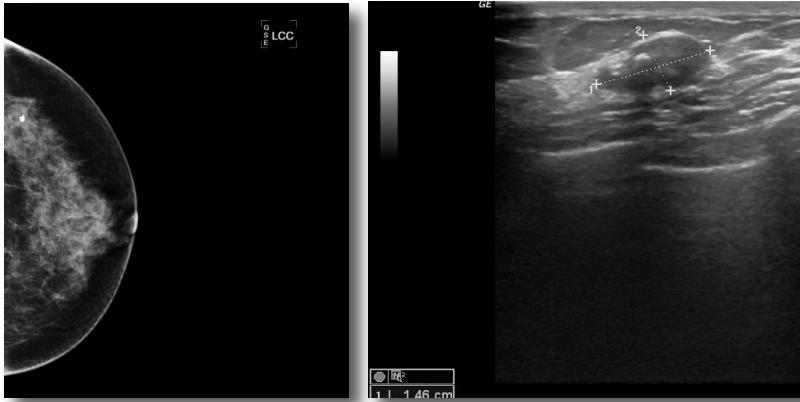
Paciente de 45 años con mamas densas en la mamografía. En la ecografía se visualizaron múltiples quistes simples y un quiste con ecos finos en su interior. El examen citológico demostró lesión papilar.

2. MASAS SÓLIDAS BENIGNAS (FIBROADENOMAS Y LÓBULOS GRASOS)

Los fibroadenomas son los tumores sólidos más frecuentes en las mujeres menores de 30 años (5). Una vez diagnosticado, el fibroadenoma suele permanecer estable en 80% de los casos, involuciona en 15% y crece entre el 5-10%. Pueden ser únicos o múltiples y se les denomina gigantes si miden más de ocho centímetros (Gilda).

Sus características más importantes son: forma ovalada, más ancho que alto, cuatro o menos lobulaciones discretas, cápsula delgada y ecogénica, textura ecogénica interna homogénea y ausencia de criterios ecográficos de malignidad.

FOTO 4. FIBROADENOMA.



Paciente de 40 años. Primera mamografía. En el cuadrante supero externo de la mama izquierda se visualiza nódulo de bordes parcialmente oscurecidos asociado a calcificación gruesa.

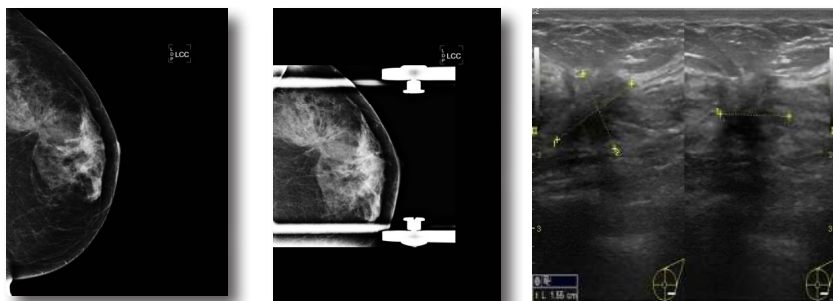
Con la ecografía se confirma la presencia de un nódulo sólido, bien definido, lobulado, con su eje mayor paralelo a la piel, asociado a calcificaciones gruesas, características de los nódulos típicamente benignos.

Este nódulo no necesita confirmación histológica.

3. CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS SOSPECHOSAS DE LOS NÓDULOS SÓLIDOS

Más alto que ancho, atenuación posterior, espiculación, microlobulación, micro calcificaciones, extensión ductal, márgenes angulados, marcadamente hipoecoicas. No obstante, algunos carcinomas tienen forma redondeada, simulando lesiones benignas por lo que siempre se debe correlacionar con la historia clínica y los hallazgos mamográficos.

FOTO 5.



Paciente de 70 años con terapia hormonal de reemplazo. Mamografía de control. Se observa distorsión en la arquitectura en cuadrante inferior externo de la mama izquierda. En la ecografía se observa masa sólida, espiculada, hipocóica con sombra posterior. El estudio histológico demostró carcinoma ductal infiltrante.

4. SIGNOS SECUNDARIOS DE CÁNCER MAMARIO EN LA ECOGRAFÍA

Dado que las lesiones malignas pueden infiltrar los tejidos vecinos, se debe estar atento a distorsiones del parénquima, engrosamiento de los ligamentos de Cooper, engrosamiento de la piel y retracciones de la piel o del pezón.

5. PROCESOS INFLAMATORIOS

Pueden presentarse durante el embarazo y lactancia o de manera espontánea. Se conoce como mastitis y en su etapa inicial se evidencia como edema, que ecográficamente se ve como un área hipocóica difusa por el aumento del líquido en los tejidos comprometidos. Puede avanzar hasta la formación de un absceso, el cual se ve como un nódulo con contenido heterogéneo, áreas sólidas y quísticas, engrosamiento de sus paredes y edema del tejido subyacente, esto como consecuencia del proceso de licuefacción de los tejidos.

Con el Doppler se observa aumento de la vascularización de los tejidos adyacentes.

Mastitis no puerperal: se presenta como un proceso inflamatorio no infeccioso secundario a una ruptura de un conducto o un quiste. Los hallazgos ecográficos van a depender de la evolución. Se evidencia engrosamiento de las paredes de los conductos y edema de los tejidos

subyacentes.

Galactocele: se trata de un nódulo doloroso que se presenta al poco tiempo de iniciar la lactancia. Las características de la imagen varían según el estado de evolución, puede presentarse inicialmente como un nódulo anecóico y posteriormente presentarse con ecos de mayor amplitud y septos en su interior, hasta llegar a confundirse con un nódulo sólido e incluso presentarse como abscesos.

Quistes juveniles de la mama: durante los primeros años del desarrollo mamario los conductos empiezan su desarrollo desde la región retroareolar y se van dirigiendo hacia la profundidad de la mama, ramificándose y elongándose. Durante este proceso se forman nódulos palpables causados por anomalías en el desarrollo ductal o aumento de la actividad secretora. Ecográficamente se manifiesta como quistes simples peri o retro areolares que ocasionalmente pueden tener sedimentos en su interior por proceso inflamatorio asociado.

6. CICATRICES POST QUIRÚRGICAS Y POST BIOPSIA

Es importante su reconocimiento porque ocasionan dificultades diagnósticas importantes debido a que su presentación en las imágenes es similar a la del cáncer de mama y hacen pensar en una recidiva.

La ecografía es muy útil en esta diferenciación, ya que permite la compresibilidad del tejido y permite apreciar las modificaciones sobre la imagen sospechosa. Al aplanar las fibras del tejido hace que se modifique o desaparezca tanto la lesión hipocóica como su sombra acústica.

El tejido se regenera en 6 a 12 meses, por lo que muchas de estas cicatrices se observan como un área discretamente hipocóica que está en relación con la distorsión del parénquima.

7. IMPLANTES MAMARIOS

En las mamas con implantes se debe valorar el tejido mamario y valorar complicaciones del implante. La ecografía es más sensible que la mamografía pero menos sensible que la resonancia nuclear magnética, para valorar la integridad del implante. Para valorar el tejido mamario la ecografía es el procedimiento de elección.

En el parénquima mamario se debe valorar la homogeneidad del tejido y la presencia de lesiones benignas o sospechosas.

Anomalías de los implantes: La contractura capsular es un hallazgo clínico, sin embargo puede encontrarse engrosamiento de la cápsula y alteración en su forma.

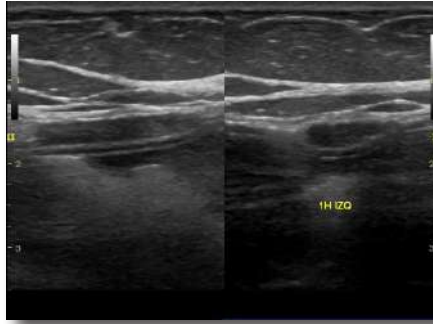
La herniación del implante se presenta cuando hay desgarramiento de la cápsula fibrosa o cápsula externa peri implante y se hace evidente con la pérdida de las tres líneas ecogénicas, las cuales son evidentes en los implantes íntegros.

El concepto de ruptura intra o extra capsular no es válido para los implantes salinos, ya que su ruptura provoca un colapso completo e inmediato del mismo y se evidencia ecográficamente como múltiples líneas eco génicas paralelas orientadas horizontalmente.

La ruptura intracapsular se presenta cuando el gel de silicona sale a través de un desgarramiento en la cubierta o cápsula interna propia del implante, pero permanece dentro de la cápsula fibrosa adyacente. Se hace evidente en la ecografía cuando existe gel de silicona extravasado por fuera de la cubierta del implante pero se mantiene dentro del espacio intracapsular; observándose una separación de la cubierta y la cápsula con un área hiperecogénica entre ellas. Se encuentra también el “signo de la escalera”, que son unas líneas ecogénicas finas y dobles paralelas al transductor.

En la ruptura extra capsular se evidencia gel de silicona por fuera de la cubierta del implante e implica una ruptura intracapsular simultánea o previa. Este gel extravasado produce la formación de un granuloma que ecográficamente se evidencia como un nódulo intenso y homogéneamente hiperecogénico, con un contorno anterior redondeado que produce sombra acústica oscureciendo el contorno posterior. Este hallazgo se conoce como aspecto de “nevada”, sin embargo no siempre se manifiesta y puede tener otras presentaciones como quiste complejo, un área isoecogénica e incluso como nódulo espiculado. El tipo de hallazgo dependerá de la cantidad de gel extravasado, de la severidad de la reacción fibrosa al cuerpo extraño y del tiempo de evolución de la ruptura.

FOTO 6.



Paciente de 33 años, consulta por mastalgia izquierda. Antecedente de cirugía de aumento hace 8 años. La ecografía demostró ruptura intracapsular de la prótesis.

8-VALORACIÓN DE LA MAMA MASCULINA

La mama masculina normal está compuesta principalmente por conductos subareolares mayores sin ramificación, escaso estroma circundante y tejido adiposo; las unidades lobulillares son escasas.

Todas las lesiones que se presentan en las mujeres, pueden afectar a los varones, pero la incidencia es muchísimo menor, sobretodo de las lesiones que afectan el lobulillo, tales como quistes y fibroademas.

La patología más frecuente en el hombre es la ginecomastia, que es la hiperplasia de la mama acompañada de ramificación secundaria de los conductos subareolares y proliferación del estroma. Puede ser uni o bilateral, simétrica o asimétrica, se puede presentar en cualquier edad, siendo más frecuente en recién nacidos por el paso de estrógenos maternos, en adolescentes y en ancianos. Hay múltiples causas, desde fisiológicas por aumento de los estrógenos o disminución de los andrógenos, asociada a enfermedades sistémicas o de origen farmacológico.

La ecografía es de gran importancia en el abordaje inicial de estos pacientes cuyos síntomas generalmente son masa palpable dolorosa. En la ecografía se observa una imagen hipoeoica digitiforme que se extiende desde el pezón hacia la pared torácica cuyo tamaño y ecogenicidad son variables dependiendo del tiempo de evolución.

Aunque los hallazgos son inespecíficos, la ecografía permite identificar lesiones focales ocultas, que tienen las mismas características de las le-

siones malignas de las mujeres, y en ocasiones son necesarias proyecciones mamográficas para buscar hallazgos asociados como microcalcificaciones.

El cáncer de mama masculino se diagnostica habitualmente después de los 60 años, en estadios más tardíos que en la mujer. Se manifiesta como masa palpable no dolorosa, retroareolar excéntrica al pezón y en la ecografía puede visualizarse como masa bien circunscrita o irregular.

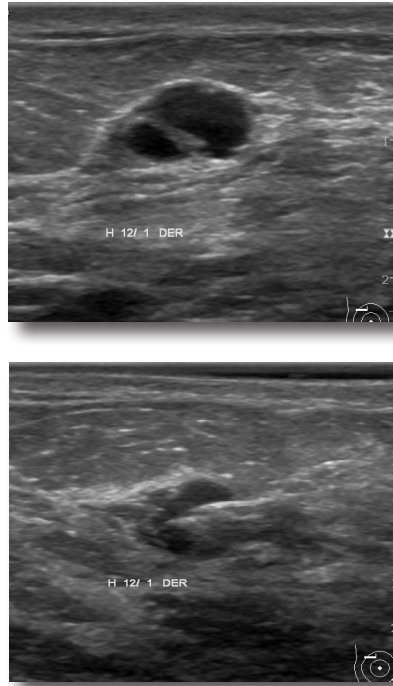
PROCEDIMIENTOS PERCUTÁNEOS GUIADOS POR ULTRASONIDO

El papel actual del radiólogo mastólogo es de gran importancia porque no solo tiene la responsabilidad de la detección temprana del cáncer de mama, sino la capacidad de realizar un diagnóstico preciso, utilizando procedimientos de biopsia percutánea y correlación anatómica patológica y su papel en el seguimiento adquiere cada vez más relevancia.

La biopsia percutánea se presenta como una alternativa mínimamente invasiva para la paciente, lo que permite tomar las decisiones terapéuticas más apropiadas en cada caso.

Punción con aguja fina: el análisis citológico de una lesión mamaria con técnica de aspirado con aguja fina ha quedado reducido a las lesiones clasificadas como BIRADS 3, para drenaje de quistes complejos o complicados, macroquistes a tensión y para la clasificación de adenomegalias. Una limitante para su amplia utilización es que la técnica es operador dependiente y se necesita de un anatomopatólogo entrenado. La sensibilidad y la especificidad son altas, pero todos estos valores disminuyen cuando se trata de lesiones no palpables y el número de punciones nulas alcanza entre el 20 al 37%. También se utiliza como técnica de drenaje de seromas, hematomas o abscesos.

FOTO 7. A y B.

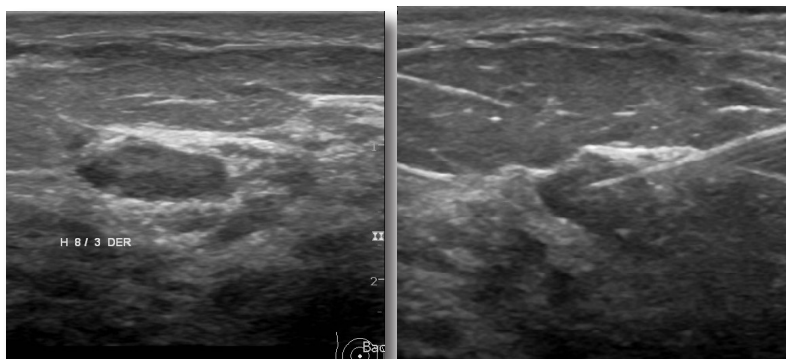


Paciente de 37 años con historia familiar de cáncer de seno. La ecografía demostró quiste complejo. El estudio citológico demostró lesión papilar con atipias.

Biopsia con aguja gruesa: está indicada en lesiones sólidas o complejas que se visualicen en la ecografía, es decir las clasificadas como BI-RADS 4 y 5. Este procedimiento se ha hecho extensivo al BI-RADS 3 por la incertidumbre que genera el seguimiento. Tiene especial importancia en la patología axilar ya que por su fácil abordaje permite su estratificación.

Una vez identificada la lesión y bajo control ecográfico se coloca anestésico local en la piel y el trayecto de la aguja en un punto de 10 a 20 milímetros del borde del transductor. Si la lesión es profunda esta distancia debe ser mayor, porque se busca que la aguja esté lo más perpendicular posible al haz de ultrasonido. En todos los casos se debe documentar la relación de la aguja con la lesión. El número de muestras obtenidas debe ser entre tres y cinco y la aguja ideal es de calibre 14 G.

FOTO 8. A Y B



Paciente de 44 años. Nódulo sólido de reciente aparición de apariencia ecográfica probablemente benigna. El estudio histológico demostró carcinoma medular.

Biopsia asistida con vacío: debido a la subestimación de las lesiones, especialmente de las microcalcificaciones cuando se realiza con aguja trucut calibre 14 G, se desarrolló esta técnica para aumentar la cantidad de tejido extraído que sea más representativa de la lesión. Ha sido de gran impacto para el diagnóstico de la hiperplasia ductal atípica y de los carcinomas ductales *in situ*.

El mecanismo de acción se basa en aspiración y corte para la obtención de la muestra. Se identifica la lesión, se coloca anestésico local en la piel y en el trayecto, se introduce el dispositivo con la cámara cerrada hasta el interior de la lesión o en su periferia, se abre la cámara para que quede enfrentada a la lesión y se hace vacío; posteriormente se hace el corte de la muestra contenida en la cámara que va al recipiente de recolección por una segunda fase de vacío.

La aguja se va rotando para cambiar la orientación de la cámara dentro de la lesión y se repite la toma. De esta forma se obtiene una muestra más representativa de forma continua con una sola inserción de la aguja.

Este procedimiento es tanto diagnóstico como terapéutico ya que se puede hacer extirpación completa de la lesión.

Indicaciones: Resección de nódulos sólidos probablemente benignos, distorsión de la arquitectura, quistes complejos, microcalcificaciones, tratamiento de secreción patológica por el pezón, tratamiento de gi-

necomastia y tratamiento complementario en la ablación térmica. También se utilizan estas cánulas para la introducción de marcadores metálicos que permiten localizar el lugar de la biopsia en caso de ser necesaria su ubicación para su extracción quirúrgica, ya que los puntos de referencia iniciales pueden modificarse después del procedimiento.

Marcación pre quirúrgica con arpón: la marcación pre-quirúrgica con arpón o alambre de la lesiones visualizadas por ecografía es un procedimiento sencillo. Con el paciente en decúbito supino, utilizando técnica estéril y bajo visualización directa por ecografía se planifica el trayecto de la aguja para alcanzar la lesión. Se anestesia la piel y después se inserta bajo guía ecográfica una aguja más larga que va hasta la lesión. Esta aguja se puede dejar como guía para la introducción del arpón que se visualiza en tiempo real para prevenir el riesgo de neumotórax. Una vez el introductor se encuentra dentro de la lesión, se retira suavemente dejando el arpón con su extremo distal en el lugar deseado. Posteriormente se coloca la paciente en posición quirúrgica, se deja tatuaje en la piel tanto del trayecto del arpón como del sitio más perpendicular a la lesión y se envía a la paciente a salas de cirugía. El radiólogo espera la pieza quirúrgica para asegurar que la lesión y el arpón han sido extirpados correctamente y transmite este resultado al cirujano que está en espera en el quirófano.

Marcación pre-quirúrgica con Roll: a fines de la década del 90 se introdujo la técnica de ROLL, que es una alternativa para la marcación de las lesiones no palpables por medio de la inyección de radiofármaco yuxta o intralesional, permitiendo luego su localización intraoperatoria en tiempo real con una sonda gama de mano.

Las resecciones con ROLL tienen un menor volumen de parénquima mamario resecado, ya que solucionan el problema de la “resección innecesaria del trayecto de entrada” que se presenta con el arpón. La utilización del ROLL puede ser combinada en el mismo acto con la biopsia de *ganglio centinela*.

Mediante técnica estéril se inyecta una macromolécula de albúmina marcada con Tc 99, que tiene la ventaja de no migrar, por lo tanto la lesión se puede detectar con la sonda y hacer una extirpación de la lesión con menos cantidad de tejido alrededor.

COMPLICACIONES DE LAS BIOPSIAS PERCUTÁNEAS

El sangrado y los hematomas son las complicaciones más frecuentes en los procedimientos percutáneos. Las pacientes deben evitar el uso de aspirina y antiinflamatorios no esteroideos una semana antes del procedimiento porque disminuyen la agregación plaquetaria. La compresión post procedimiento es el método más eficaz para prevenir la formación de hematomas.

La mastitis es una complicación poco frecuente y en ocasiones requiere antibioticoterapia. Las infecciones graves con formación de abscesos requieren manejo por el cirujano y puede ser necesario el drenaje o el desbridamiento quirúrgico.

El neumotórax es una complicación infrecuente pero descrita tanto con aguja gruesa como con aguja fina y el riesgo aumenta cuando la paciente tose o se mueve.

Los pseudoaneurismas pueden aparecer después de un procedimiento percutáneo y se ha descrito su manejo mediante embolización guiada por ecografía.

El radiólogo debe estar en contacto con el médico remitente para determinar si algún medicamento debe y puede ser retirado con seguridad, especialmente en las pacientes que reciben anticoagulantes. La paciente debe ser informada acerca de los riesgos del procedimiento y debe firmar el consentimiento informado.

NUEVAS TECNOLOGÍAS

Elastosonografía: la elastosonografía es una técnica que evalúa objetivamente la consistencia o dureza de los tejidos. Esta modalidad diagnóstica añade información estructural a las propiedades morfológicas que nos muestra la ecografía y nos permite alcanzar mejores resultados de especificidad, pues en todos los estudios publicados las lesiones malignas muestran dureza significativamente superior a las lesiones benignas. La correlación computarizada de los mapas anatómicos de elasticidad antes y después de ejercer una compresión externa sobre el tejido, muestra el resultado en escala de color proyectado sobre la imagen en modo-B. Los estudios publicados demuestran que la elastosonografía

mamaria mejora los valores de especificidad de la ecografía en modo-B y su aplicación clínica fundamental se centra en las lesiones BI-RADS 3. En este grupo de lesiones, probablemente benignas, como quistes complicados, fibroadenomas o carcinomas con presentación atípica, la elastosonografía permite detectar aquellas que se beneficiarán de una biopsia precoz por sus características elastográficas.

El ecógrafo mediante el cual se realizan estos estudios es una unidad convencional de ecografía con un módulo de elastografía y utiliza el mismo transductor para los estudios en modo B y elastosonografía. Habitualmente se evalúa la lesión en modo B y posteriormente se realiza el estudio elastográfico. La presión que hay que ejercer sobre la mama es mínima y consiste en aplicar una fuerza externa sobre el área de interés, lo que produce una deformación de los tejidos en la zona valorada. Esto permite diferenciar lesiones rígidas de blandas, ya que los nódulos malignos tienden a ser entre 5 a 10 veces más rígidos que los nódulos blandos. Se están desarrollando transductores específicos para reducir las variaciones de compresibilidad entre los diferentes operadores y mejorar la reproducibilidad.

Ultrasonido automatizado: la ecografía de mama automatizada es un sistema computarizado para realizar y grabar el estudio completo de toda la mama. Las imágenes son captadas por transductores multifrecuencia de 7 – 12 Hz. El transductor se acopla a un brazo mecánico guiado por el computador y realiza barridos longitudinales cada 7 a 10 milímetros. Esto requiere una presión adecuada siempre con una orientación vertical respecto de la piel.

Se obtienen entre 150 a 300 imágenes con un tiempo de adquisición entre 10 y 20 minutos. Para el análisis el *software* crea imágenes en movimiento continuo, simulando un estudio en tiempo real. Las ventajas con respecto a la ecografía convencional son su capacidad de ser un método reproducible y proporcionar una mejor definición de la imagen con mejor contraste y nitidez de las lesiones. Permite realizar reconstrucciones tridimensionales.

La desventaja es que no permite la utilización del Doppler y la son-elastosonografía, su interpretación y análisis es más dispendioso por el postproceso, lo cual en ocasiones hace necesario un ultrasonido convencional de segunda mirada.

BIBLIOGRAFÍA

- American College of Radiology. ACR BI-RADS ultrasound In: ACR breast imaging reporting and data system, breast imaging atlas. Reston, V: *American College of Radiology*, 2003.
- Berg WA. Image-guided breast biopsy and management of high-risk lesions. *Radiol-Clin North Am* 2004;42(5):935-946.
- Brenner RJ, Bassett LW, Fajardo LL, et al. Stereotactic core-needle breast biopsy: a multi-institutional prospective trial. *Radiology* 2001;218:866-872.
- Buchberger W, DeKoekkoek-Doll P, Springer P, Obrist P, Dunser M. Incidental findings on sonography of the breast: clinical significance and diagnostic workup. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173:921-927.
- Castro B, Rostano R. *Avances en diagnóstico por imágenes de mama*. Ediciones Journal 1ª edición Buenos Aires 2010
- Cardenosa, G, *Imagenología mamaria*, Editorial Journal, Buenos Aires 2005
- Cirigo L, Becerra G, Ramos F y col. Características mastograficas y ultrasonograficas de los hallazgos categoría BIRADS 3. *Anales de radiología México* 2010;3:117-122
- Ciriza A, De Marcos I, Procedimientos intervencionistas de la mama, 1ª edición patrocinada por la Sedim. Madrid 2009
- Georgian-Smith D, Taylor KJ, Madjar H, et al. Sonography of palpable breast cancer. *J Clin Ultrasound* 2000;28:211-216.
- Harvey JA, Moran RE, DeAngelis GA. Technique and pitfalls of ultrasound-guided core-needle biopsy of the breast. *Semin Ultrasound CT MR* 2000;21:337-403.
- Ikeda, D, Mendelson. Los requisitos, Elsevier Mosby Edición en español, Madrid 2005 (arreglar)
- Kim M, Kim J, Yoon J, et al. How to find an isoechoic lesion with breast US. *Radiographics* May- June 2011 31: 663-676
- Kolb TM, Luchy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patients evaluation. *Radiology* 2002;225:165-175
- Kolb TM, Luchy J, Newhouse JH. Occult cancer in Women with dense breast: detection with screening US diagnostic yield and tumor characteristics. *Radiology* 1998; 207:191-199
- Lanfranchi, M E, *Ecografía Mamaria*. Marban. Buenos Aires 1999
- Liberman L, Feng TL, Dershaw DD, Morris EA, Abramson AF. US-guided core breast biopsy: use and cost-effectiveness. *Radiology* 1998;208:717-723.
- Liberman L. Percutaneous image-guided core breast biopsy. *Radiol Clin North Am* 2002;40: 483-500.
- Madjar H, *Ecografía mamaria*, Editorial Journal, Buenos aires 2003
- Martin F. Ecografía de la mama controversia. *Radiología* 2010;52(sep1):22-25
- Meyer JE, Smith DN, Lester SC, et al. Large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions. *JAMA* 1999;281:1638-1641.
- Papetti F. Mamografía y ecografía en la pesquisa del cáncer de mama. *JAMA*. 2008;299:2151-2163
- Parker SH, Burbank F, Jackman RJ, et al. Percutaneous large-core breast biopsy: a

multi-Institutionalstudy. *Radiology* 1994;193:359–364.

Parker SH, Jobe WE, Dennis MA, et al. US-guided automated large-core breast biopsy. *Radiology* 1993;187:507–511.

Raza S, Goldkamp A, Chikarmane S, Birdwell R. US of breast masses categorized as BI-RADS 3, 4 and 5. Pictorial review of factors influencing clinical management. *Radiographics*. September 2010 30: 1199-1213

Smith DN, Rosenfield Darling ML, Meyer JE, et al. The utility of ultrasonographically guided large-core needle biopsy: results from 500 consecutive breast biopsies. *J Ultrasound Med* 2001;20:43–49

Tabar L, T. Dean P. Teaching atlas of mammography. Thieme. 3th revised and enlarged edition. New York 2001

Trop I, Dugas A, David J. Continuing medical Education: Breast Abscesses: Evidence-based Algorithms for diagnosis, management and follow up. *Radiographics*. October 2011 31:1683-1699

Stavros A. Ecografía de Mama, Marban, 1ª Edición. Madrid 2009

Vizcaino I, Gadea L, Andreo L, et al. Short-term follow-up results in 795 nonpalpable probably benign lesions detected at screening mammography. *Radiology* 2001; 219:475–483.



CAPÍTULO

7

**RESONANCIA
MAGNÉTICA DE MAMA**



Resonancia magnética de mama

Martha Claudia González Encinales




PALABRAS CLAVES

Resonancia magnética de mama, angiogénesis tumoral, protocolo riguroso, integración multimodalidad, radiólogo entrenado en patología de la mama.

INTRODUCCIÓN

Actualmente la resonancia magnética mamaria es una técnica consolidada que tiene indicaciones precisas. Su ejecución exige un protocolo riguroso que debe realizarse bajo condiciones técnicas apropiadas, integrando en su interpretación la información anatómica y funcional de los hallazgos, obtenida después de un análisis en el contexto global de la historia clínica del paciente, y los hallazgos de otros métodos diagnósticos de imágenes complementarios, los cuales deben ser consoli-



dados por radiólogos altamente entrenados en patología mamaria. La angiogénesis representa un elemento indispensable para el crecimiento tumoral y para la invasión de los tejidos vecinos, de igual forma para la formación y diseminación de metástasis a distancia. Esta actividad angiogénica constituye la base de la identificación y caracterización de tumores mamarios mediante resonancia magnética (RM).

¿QUÉ ES LA RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA?

La resonancia magnética mamaria es un examen que se debe realizar en resonador de campo magnético alto (1.5 ó 3 Tesla), lo cual determina mayor certeza diagnóstica, una intensidad de campo mayor, es útil para mejorar la resolución espacial y temporal. Es importante recalcar que no se realiza con radiación ionizante.

Se deben utilizar bobinas o antenas dedicadas, multicanales que pueden ser de 4, 8 y hasta 12 canales, compatibles con la técnica de imagen de adquisición en paralelo que permite una reducción en el tiempo del examen, el cual se ejecuta en simultánea en ambas mamas.

ASPECTOS INHERENTES AL PACIENTE A TENER EN CUENTA ANTES DE UNA RESONANCIA

Datos clínicos:

- El examen se debe realizar entre el sexto y decimocuarto día en relación con el primer día del ciclo menstrual.
- En caso de estar tomando terapia hormonal de reemplazo, esta se debe suspender dos semanas antes.
- Si existe antecedente de cirugía previa, el examen no se debe practicar antes de seis meses, pues el método disminuye su especificidad por captación del medio de contraste en el lecho quirúrgico.
- Si existe el antecedente de radioterapia antes de 18 meses no es aconsejable practicar el estudio, por que puede existir captación inespecífica que afecte la especificidad del método.
- Se debe realizar una historia clínica completa y contar con estudios imagenológicos previos (mamografía, ecografías, resonancia de mama entre otros) y resultado de estudios histológicos.
- El antecedente de una biopsia con aguja gruesa (BAG) o una

con aguja fina (BACAF) no interfiere con la captación patológica del medio de contraste para caracterizar una lesión.

¿CÓMO SE REALIZA LA RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA?

EXPLORACIÓN Y TÉCNICA

1. MANEJO DEL PACIENTE

- Se debe explicar al paciente de forma precisa el procedimiento para disminuir la ansiedad, claustrofobia y artificios de movimiento, debido a que el examen tiene una duración de 30 a 40 minutos dentro del magneto.
- El paciente debe firmar un consentimiento informado en donde autorice el examen después de conocer y entender las contraindicaciones propias de la resonancia como marcapasos, algunos tipos de válvulas cardíacas, alergias al gadolinio o enfermedad renal o falla renal, imposibilidad técnica por obesidad, dificultad al decúbito prono o claustrofobia y al uso del medio de contraste endovenoso.
- Se debe canalizar una vena y verificar su permeabilidad. En el caso en que el paciente haya sido operado, se debe canalizar el brazo contra-lateral.
- Se administra medio de contraste paramagnético (gadolinio) en bomba de inyección a una dosis de 0,16- 0,2 mmdl/kg de peso a una velocidad de 2 ml/segundo seguido de la administración de 10-20 ml de solución salina. El tiempo de la inyección debe ser de 10 a 15 segundos; el gadolinio tiene excreción renal con un tiempo promedio de eliminación de dos horas.
- El paciente debe estar en posición de decúbito prono con las mamas péndulas y fijas dentro de la antena para evitar movimiento y permanece durante el estudio con la cabeza fuera del magneto y los brazos sostenidos arriba de la misma.

2. TÉCNICA

- Se utiliza antena de superficie específica de mama de 4 u 8 canales.
- Se realizan secuencias que dan información anatómica precisa: coronal y sagital T2 con supresión de grasa, que determinan la pre-

sencia de colecciones, edema, quistes líquidos y su distribución, al igual que la presencia de ganglios en cadenas axilares y de la mama interna.

- Se realizan secuencias dinámicas con inyección de medio de contraste, las cuales se pueden adquirir en forma bilateral en coronal o axial o unilateralmente en sagital, 3D eco-gradiente potenciadas en T1, con grosor de corte de 2 a 3 mm y supresión grasa cada 68 segundos por ocho minutos.
- Tener en cuenta que la primera adquisición se debe realizar sin medio de contraste para poder ejecutar el post-proceso de las supresiones.
- En nuestra institución contamos con un software que realiza la adquisición sagital en ambas mamas en simultánea o paralelo, con una duración de ocho minutos (VIBRANT, GE Healthcare).

3. POST-PROCESO

Se deben realizar sustracciones de las secuencias dinámicas y reconstrucciones 3D –MIP al igual que las curvas de captación para obtener información de morfología, localización exacta, vascularización y comportamiento del realce con el medio de contraste en este tiempo.

En Clínica Colsanitas este post-proceso se realiza en una estación de quinta tecnología dedicada a mama (CAD-STREAM), que aumenta la especificidad diagnóstica del método, teniendo en cuenta que mejora el análisis de los hallazgos después de la parametrización de un estricto protocolo.

¿CUÁNDO SE PRACTICA UNA RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA?

INDICACIONES

1. Detección temprana de recidiva en mama tratada.
2. Estadificación de cáncer mamario recientemente diagnosticado.
3. Evaluación de prótesis.
4. Tamizaje en mujeres de alto riesgo.
5. Monitoreo de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante..
6. Posterior a biopsia quirúrgica con bordes positivos.

7. Detección de neoplasia oculta y búsqueda del tumor primario.
8. Situaciones especiales.

1. DETECCIÓN TEMPRANA DE RECIDIVA EN MAMA TRATADA:

Se trata de una indicación no cuestionable de la resonancia mamaria, debido a que la tasa de recidiva tumoral después de un tratamiento conservador es de 1-2% por año y los dos tercios de las recidivas aparecen en el sitio de la tumorectomía.

Para esta detección temprana los exámenes convencionales ultrasonido y mamografía son de bajo rendimiento.

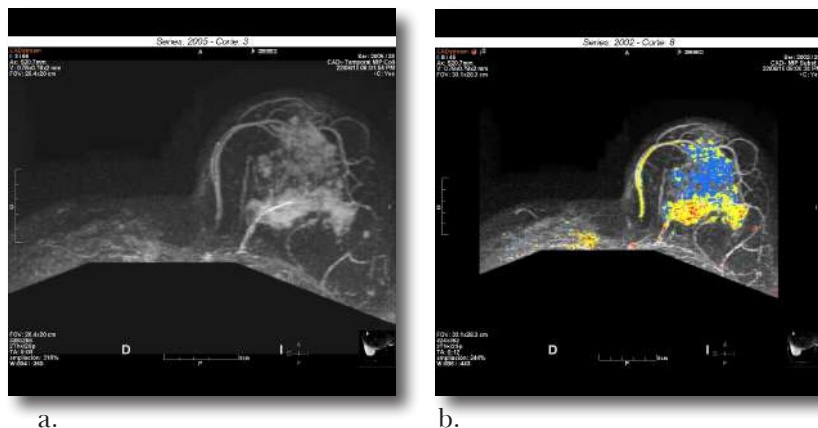
La resonancia magnética puede diferenciar fácilmente una recidiva de una cicatriz fibrosa, ya que esta última no induce angiogénesis por lo tanto no capta el medio de contraste gracias a la ausencia de actividad hormonal y a la radioterapia, que hacen desaparecer toda impregnación fisiológica. En esta situación particular se reducen los falsos positivos y la resonancia magnética alcanza una excelente especificidad (88-100%), conservando su alta sensibilidad (93-100%), por lo cual, frente a la menor duda de una recidiva en pacientes tratados de muy alto riesgo, la resonancia magnética es una excelente alternativa diagnóstica.

En caso de negatividad por su excelente valor predictivo negativo (VPN) la resonancia magnética descarta razonablemente una recidiva infiltrante.

Al detectar una captación patológica se debe realizar una biopsia previa a cirugía para diferenciar recidiva de alguna lesión benigna preexistente desconocida o de un foco de necrosis grasa que pueda captar el medio de contraste, incluso en forma tardía.

El máximo rendimiento de la resonancia magnética en esta indicación se logra al respetar el lapso de seis meses después de la cirugía y 18 meses después de finalizar la radioterapia, cuando los fenómenos reparativos e inflamatorios han desaparecido.

FIGURA 1. PACIENTE POSTMENOPÁUSICA CON CARCINOMA DUCTAL INFLTRANTE.



- a. Gran masa en la mama izquierda con antecedente de mastectomía contralateral.
- b. Metástasis en la pared del tórax derecho (reconstrucción MIP en estación de diagnóstico asistido por computador CADstream. Clínica Universitaria Colombia.

2. ESTADIFICACIÓN DE CÁNCER MAMARIO RECIENTEMENTE DIAGNOSTICADO

La aplicación de la resonancia en esta indicación está claramente dirigida a determinar:

- a. El tamaño y extensión tumoral: de los métodos de imágenes la RM tiene la mayor concordancia con el tamaño histológico real del tumor (principalmente en mamas densas donde la mamografía es limitada).
- b. Multifocalidad y multicentricidad detectada entre 10-30% de los casos.
- c. Bilateralidad: en aproximadamente 3-4% de los casos, la RM permite demostrar cánceres sincrónicos y contralaterales que permanecen ocultos en 75% a la mamografía.
- d. Localización exacta del tumor: es el método con la sensibilidad más alta para identificar la extensión intraductal y claramente demuestra la distancia exacta al complejo areola-pezones, invasión del pectoral o la pared del tórax.

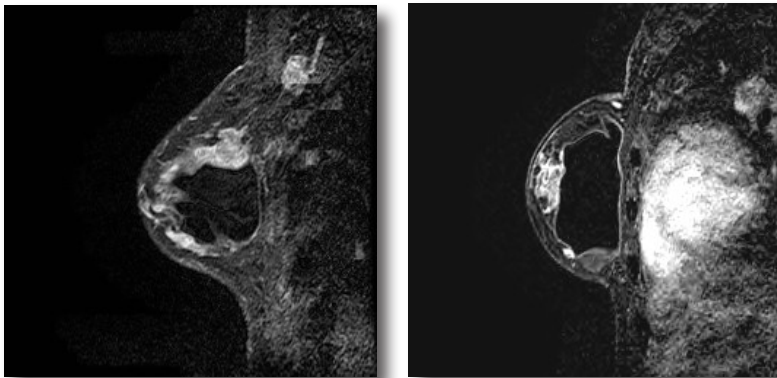
La resonancia magnética, al detectar lesiones adicionales no sospechosas, puede modificar el estadiage radiológico en 20-30%. Los prin-

cipales subgrupos en donde son más frecuentes la presencia de otros focos cancerosos en la misma mama o la contralateral y por lo tanto la resonancia tiene mayor impacto son:

- Pacientes jóvenes con antecedente familiares.
- Mamas densas.
- Tumores mayores de cuatro centímetros con histología lobulillar.
- Cánceres con márgenes irregulares en mamografía.
- Discrepancia del tamaño entre la mamografía y el ultrasonido de más de 10 milímetros en la medición tumoral.

De acuerdo con lo anterior, en diferentes series los hallazgos en la resonancia magnética generan un cambio terapéutico entre 14-26% de los casos. Sin embargo, la resonancia magnética en esta indicación (estadiage) es fuertemente cuestionada, pues su uso sistemático y el cambio de conducta terapéutica que genera no ha impactado en la supervivencia de los pacientes ni ha contribuido a un mejor control local de la enfermedad. Pero es una realidad que el uso de la resonancia magnética preoperatoria ayuda a reajustar la magnitud de la tumorectomía y así ofrecer una sola cirugía bien conducida, minimizando el riesgo de tumor residual post-quirúrgico.

FIGURA.2. PACIENTE CON PRÓTESIS Y CARCINOMA DUCTAL INFLTRANTE MULTICÉNTRICO.



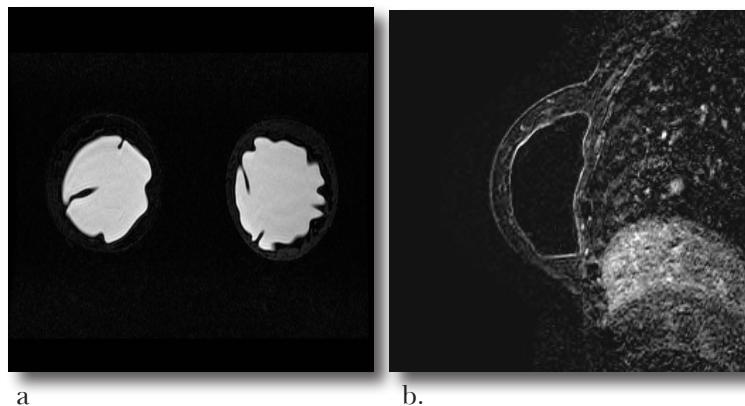
- a. Nódulos con captación en los cuadrantes superior e inferior externos y adenomegalia axilar asociada.
- b. Compromiso retroarteolar. Clínica Universitaria Colombia.

3. EVALUACIÓN DE PRÓTESIS:

La resonancia magnética se utiliza para el diagnóstico de las complicaciones de los implantes de silicona y con menor rendimiento en los de solución salina. Detecta rupturas en 75% mientras la mamografía lo hace en 39% y el ultrasonido en 59%.

La resonancia magnética da información precisa sobre si la ruptura es intra o extra capsular o mixta, si existe migración de silicona al tejido mamario circundante o a los ganglios linfáticos y determina claramente si existe líquido libre o colecciones organizadas sobreagregadas.

FIGURA 3. VALORACIÓN DE PRÓTESIS: PACIENTE CON PRÓTESIS ENCÁPSULADAS, CON IMPORTANTE AUMENTO DE LOS PLIEGUES DE LAS MISMAS.



- a. Secuencia coronal con supresión de grasa y agua para visualizar la silicona.
 b. Secuencia sagital con supresión de silicona para valorar tejidos blandos y la posible existencia de colecciones periprotésicas. Clínica Universitaria Colombia

4. TAMIZAJE EN MUJERES DE ALTO RIESGO:

Una aplicación recientemente validada de la resonancia magnética es su empleo como método de tamizaje en mujeres de alto riesgo.

Lo ideal es que las pacientes a las cuales se les realice una resonancia de tamizaje por antecedentes familiares y personales de cáncer mama ya cuenten con su estudio genético de BRCA1 y BRCA2, ya que se debe tener en cuenta que las pacientes portadoras de estas mutaciones genéticas tienen un riesgo de 65% y 45% respectivamente de padecer

cáncer mamario antes de los 70 años. La mayoría de estos cánceres invasores aparecen antes de los 50 años.

Un examen físico cada seis meses, una mamografía y ultrasonido anual son poco eficientes en la detección temprana en esta población, por lo cual está recomendado el uso de la resonancia magnética en forma anual en los siguientes casos:

- En pacientes con mutaciones BRACA y en sus parientes de primer grado no examinados o estudiadas.
- En pacientes con radiación torácica entre los 10 a los 30 años.
- En pacientes con riesgo en la vida mayor o igual al 20-25 % de tener cáncer, según BRACA u otro modelo basado en historia familiar.

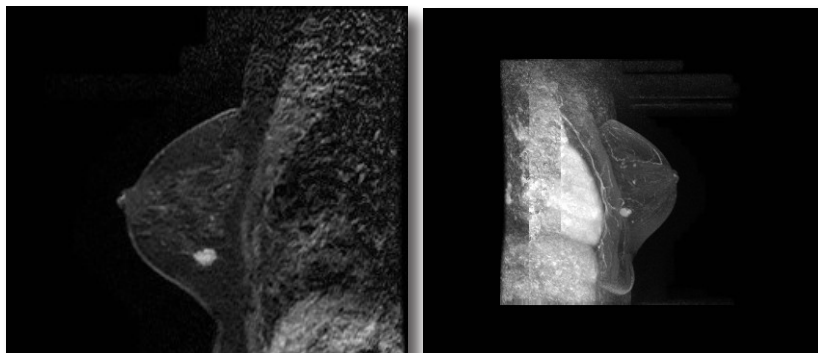
Es importante contar con sistema de biopsia por resonancia que permita confirmar histológicamente las lesiones sospechosas encontradas y visibles solo en resonancia.

Por todo lo referido anteriormente, la resonancia magnética, de acuerdo con esta indicación y sus hallazgos para la toma de decisiones, debe ser analizada caso por caso en circunstancias especiales:

- Riesgo en la vida menor al 15-20% según BRACA u otro método basado en historia familiar.
- Mujeres con antecedente personal de cáncer, incluyendo carcinoma ductal *in situ*.
- Mujeres con riesgo histológico (ya operadas por carcinoma lobulillar *in situ*, hiperplasia ductal atípica o hiperplasia lobulillar atípica)
- Pacientes con mamas heterogéneas o extremadamente densas en mamografía.

Todavía no está claro hasta cuando continuar la vigilancia con resonancia magnética, teniendo en cuenta que la densidad de la mama irá disminuyendo con la edad y la eficiencia de la mamografía irá aumentando.

FIGURA 4. CARCINOMA LOBULILLAR INFLTRANTE EN PACIENTE DE ALTO RIESGO.



- a. Nódulo único hipercaptante.
 b. Lesión hipovascularizada. (reconstrucción MIP en estación de diagnóstico asistido por computador CADstream). Clínica Universitaria Colombia.

5. MONITOREO DE RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (QT-NA)

La resonancia magnética en esta indicación permite evaluar, en forma adecuada, la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (QT-NA), con el fin de predecir si los pacientes responden o no a esta terapia y cambiar oportunamente el tratamiento. La respuesta condicionará la toma de decisión en cuanto a la cirugía local (mastectomía o tratamiento conservador).

La primera resonancia se debe realizar antes de iniciar la quimioterapia; la segunda, en la mitad del tratamiento para evaluar respuesta, y una tercera, después de terminar el tratamiento. Es importante que desde el inicio la información de la resonancia debe aportar tamaño (volumen) y la vascularización de la lesión.

La respuesta a la terapia neoadyuvante, según el caso, se debe informar en los siguientes términos:

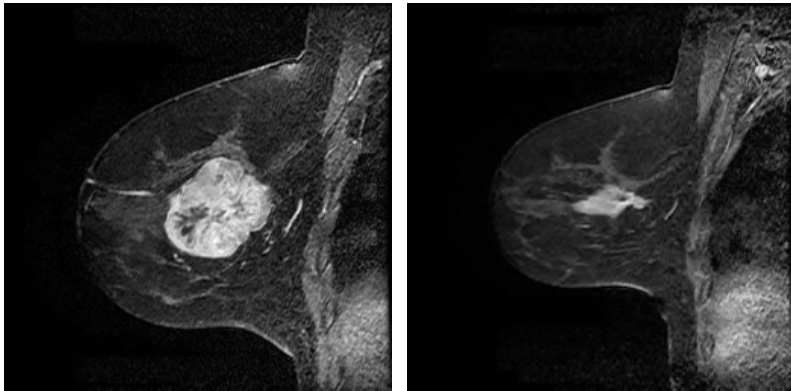
- Respuesta completa: desaparición completa de la lesión.
- Respuesta parcial: mayor o menor si el volumen del tumor disminuye en un porcentaje mayor o menor al 50% respecto al volumen inicial.
- No respuesta: Si la lesión no se modifica.

d. Fragmentación de la lesión en tumores dendríticos e irregulares, lo cual tiene alto riesgo de márgenes positivos post-tumorectomía.

Se debe tener en cuenta que la resonancia magnética aún no puede distinguir la enfermedad residual mínima, del realce de fondo del tejido fibroglandular normal. Por lo cual cualquier tipo de realce en el sitio del tumor debe ser considerado como residual.

En este aspecto, las áreas de investigación actual incursionan con nuevas técnicas en resonancia magnética como la espectroscopia, las secuencias de difusión y la medicina nuclear con la mamografía por emisión de positrones (PEM), que presentan resultados promisorios, pero que aún no han sido probados a gran escala con estudios prospectivos, demostrando hasta ahora algunas de sus ventajas.

FIGURA 5. PACIENTE EN TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE MONITORIZADA CON RESONANCIA MAGNÉTICA.



a.

b.

a. Resonancia al inicio del tratamiento masa de gran tamaño.

b. Respuesta parcial mayor, con disminución mayor al 50% del tamaño inicial de la lesión, estudio practicado en la mitad del tratamiento. Clínica Universitaria Colombia.

6. POSTERIOR A BIOPSIA QUIRÚRGICA CON BORDES POSITIVOS.

La resonancia magnética disminuye claramente su especificidad en el lecho quirúrgico pero puede detectar focos adicionales a distancia en la misma mama o en la contralateral. Por lo tanto es importante forta-

lecer la práctica de la resonancia en la evaluación preoperatoria de la extensión tumoral.

7. DETECCIÓN DE NEOPLASIA OCULTA Y BÚSQUEDA DE TUMOR PRIMARIO.

En esta situación la resonancia magnética puede complementar el estudio radiológico permitiendo encontrar cáncer primario en la mama en caso de existir axila positiva, en aproximadamente 75-86% de los casos.

8. SITUACIONES ESPECIALES.

- a. En lesiones muy extensas donde los exámenes convencionales no son concluyentes como en fibroadenomas gigantes o gran hamartoma.
- b. Evaluación del parénquima mamario en caso de inyección de biopolímeros.
- c. Casos de prevalencia baja de cáncer, en caso de zonas focales asimétricas o distorsión de la arquitectura no visible al ultrasonido. Si la resonancia es negativa, por su alto valor predictivo negativo tranquiliza a la paciente.
- d. Anomalía clínica no aparente al ultrasonido o a la mamografía en caso de masa palpable o secreción por el pezón (importante su indicación en papiloma o papilomatosis intraductal).
- e. Cuando se sospecha enfermedad de Paget la RM es una excelente indicación, especialmente en caso de negatividad de los exámenes convencionales, teniendo en cuenta que la mamografía es negativa en 40% de los casos y en 75% de los pacientes la enfermedad se extiende mucho más allá del complejo areola pezón.

9. ¿CUÁNDO NO SE DEBE PRACTICAR UNA RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA?

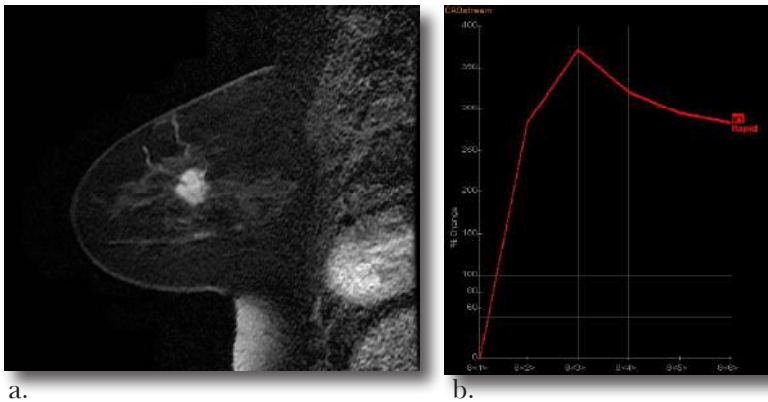
1. Para diferenciar un nódulo benigno del maligno, en este caso es preferible realizar una biopsia percutánea.
2. Evaluación de la axila. La resonancia no diferencia una adenopatía metastásica de una inflamatoria.
3. No permite diferenciar de cáncer inflamatorio de una mastitis.
4. No se recomienda para realizar tamizaje poblacional en paciente sin riesgo aumentado.

10. ¿QUÉ DEBE CONTENER EL INFORME DE UNA RESONANCIA MAGNÉTICA DE MAMA?

El informe de una resonancia magnetica de mama se debe realizar aplicando el léxico del ACR BI-ADS-RM utilizado en la práctica clínica y describir claramente:

1. Corta reseña de antecedentes, historia clínica y comparación con estudios imegenológicos previos.
2. Técnica utilizada y protocolo de post- proceso.
3. Tipo y morfología de la lesión, teniendo en cuenta si el realce es focal, nodular o no nodular (en este ultimo caso describiendo su distribución). Parámetro mas importante de los hallazgos.
4. La valoración de las curvas cinéticas, describiendo la intensidad de señal/tiempo en la lesión o interpretación de paramétricas.
5. Localización exacta de la lesión en relación con el complejo areola-pepuzón, la pared del tórax y la piel.
6. Se debe realizar la categorización de estos hallazgos de acuerdo a la clasificación BI-RADS–RM, la cual debe quedar en la conclusión del informe.

FIGURA 6.



El informe de la resonancia magnética en este caso de paciente con carcinoma ductal infiltrante debe incluir:

- a. Descripción de la morfología, tamaño, localización y características de captación de la lesión. En este caso: captación nodular, en nódulo único espiculado, centromamario.
- b. Curva cinética de intensidad de señal/tiempo. En este caso, con curva tipo lavado. Clínica Universitaria Colombia.

CONCLUSIÓN

La resonancia magnética no reemplaza una buena mamografía o un ultrasonido conclusivo, teniendo en cuenta que es un estudio con baja especificidad, costoso y que requiere de inyección intravenosa de medio de contraste. Se debe practicar respetando las indicaciones precisas para fortalecer sus ventajas y superar sus limitaciones.

Actualmente el esfuerzo por estandarizar la técnica y mejorar las competencias de los radiólogos hace sus indicaciones y hallazgos cada vez más sólidos y validados en la literatura basada en la evidencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Bazzocchi M, Zuiani C, Panizza P, et al. Contrast enhanced breast MRI in patients with suspicious microcalcifications on mammography: results of a multicenter trial. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186:1723-32.
- Boetes C, Barentsz JO, Mus RD, et al. MR characterization of suspicious breast lesions with a gadolinium-enhanced TurboFLASH subtraction technique. *Radiology*; 1994;193:777-81.
- Boetes C, Mann RM. Ductal carcinoma in situ and breast MRI. *Lancet* 2007; 370: 459-460.
- Castro Barba M, Rostaño R. Avances en diagnóstico por imágenes: *Mama*, 1a edición. Argentina, 2010:53-99.
- Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* 1999;213:881-8.
- Heywang-Kobrunner SH, Dershaw DD, Schreer I. *Diagnostic Breast Imaging*, 2nd edition. Germany, 1997;5:103-257.
- Heywang SH, Wolf A, Pruss E, et al. MR imaging of the breast with Gd-DTPA: use and limitations. *Radiology* 1989;171:95-103.
- Ikedo O, Nishimura R, Miyayama H, et al. Magnetic resonance evaluation of the presence of an extensive intraductal component in breast cancer. *Acta Radiol* 2004;45:721-5.
- Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351:427-37.
- Kuhl CK, Bieling HB, Gieseke J, et al. Healthy premenopausal breast parenchyma in dynamic contrast-enhanced MR imaging of the breast: normal contrast medium enhancement and cyclical-phase dependency. *Radiology* 1997;203:137-44
- Kuhl CK, Schmuzler RK, Leutner CC, et al. Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. *Radiology* 2000;215:267-79.
- Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 2005;103:1898-905.

Lehman CD, Isaacs C, Schnall MD, et al. Cancer yield of mammography, MR, and US in high-risk women: prospective multi-institution breast cancer screening study. *Radiology* 2007;244:381–8.

Morris EA, Liberman L, Ballon DJ, et al. MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population. *Am J Roentgenol* 2003;181:619–26.

Menell JH, Morris EA, Dershaw DD, et al. Determination of the presence and extent of pure ductal carcinoma in situ by mammography and magnetic resonance imaging. *Breast J* 2005;11:382–90.

Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology* 2001;220:13–30.

Orel SG, Mendonca MH, Reynolds C, et al. MR imaging of ductal carcinoma in situ. *Radiology* 1997;202:413–20.

Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *Cancer J Clin* 2007;57:75–89.

Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Bartels KC, et al. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2000;63:53–60.

Weinstein S, Rosen M. Breast MR Imaging: Current Indications and Advanced Imaging Techniques. *Radiol Clin N Am* 2010;48: 1013–42.



CAPÍTULO

8

***NUEVAS TECNOLOGÍAS
EN IMÁGENES
MAMARIAS***



Nuevas tecnologías en imágenes mamarias

Martha Claudia González Encinales

PALABRAS CLAVES

Biopsia guiada por resonancia magnética, resonancia magnética con espectroscopia, resonancia magnética con difusión, mastografía por emisión de positrones (PEM), imagenología molecular de la mama, intervencionismo mamario.

BIOPSIA GUIADA POR RESONANCIA MAGNÉTICA

La gran mayoría de cánceres infiltrantes y varios de los cánceres *in situ* (de alto grado) provocan angiogénesis tumoral, por lo cual la resonancia magnética es el examen más sensible para identificarlos. En el diagnóstico del cáncer invasor su sensibilidad es superior a 95%.

Los falsos negativos son poco frecuentes, corresponden a tumores escasamente vascularizados de tipo histológico medular, coloideo o a los

cánceres muy bien diferenciados en alto componente fibroso. Su sensibilidad es significativamente menor en la detección de cánceres in situ específicamente los de bajo grado.

Por otro lado, existe una amplia gama de patología benigna, de tipo inflamatorio, regenerativo o tumoral que realza con el gadolinio en forma difusa o focal y que por su naturaleza son lesiones muy vascularizadas. Esto explica la baja especificidad de la técnica, estimada entre 67-77%.

En este escenario, y teniendo en cuenta que por las claras ventajas la resonancia de mama se practica con mayor frecuencia, nos enfrentamos a las lesiones incidentales llamadas MRI-ONLY en la misma mama o en la contralateral.

¿QUÉ HACER CON LAS LESIONES INCIDENTALES "MRI-ONLY"?

El radiólogo dedicado a la mama debe correlacionar el hallazgo en resonancia con la mamografía y realizar un ultrasonido de segunda mirada dirigido a la lesión. Si esta se encuentra, se debe practicar biopsia dirigida bajo el método en el cual se detectó dicha lesión, ya sea esteotaxia o ultrasonido. Lo anterior ocurre en 85 a 95% de los casos.

Existe, sin embargo, un porcentaje de 10 a 15% en las captaciones que no tienen representación ecográfica ni en la mamografía. Cada caso debe ser evaluado en forma particular y según el grado de sospecha existen varias opciones:

1. Caracterizar claramente la lesión como probablemente benigna y controlarla en forma estricta con resonancia magnética.
2. Repetir el estudio estrictamente entre el día 7 y 12 del ciclo, ideal el día 8 o 9, o después de suspender por seis semanas el tamoxifeno o la terapia hormonal de sustitución (THS). Si la captación persiste o el grado de sospecha es alto, idealmente se realiza biopsia por resonancia marcando con un clip de titanio el sitio de la biopsia, para que, en caso de salir positiva, se pueda marcar con arpón y realizar una biopsia quirúrgica.
3. Realización de biopsia guiada por resonancia del foco aparente únicamente en esta modalidad.

LA BIOPSIA POR RESONANCIA NECESITA UNA INFRAESTRUCTURA ESPECIAL

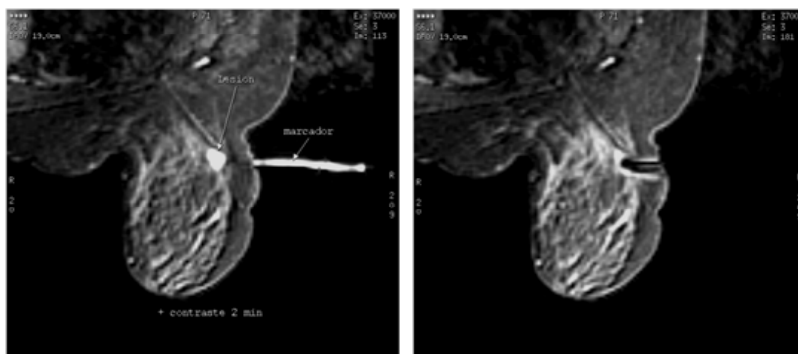
- a. Tener en cuenta las contraindicaciones que se aplican para cualquier resonancia:
 - Marcapasos.
 - Tipo de válvulas aórticas y/o cardíacas.
 - Alergias al gadolinio o enfermedad renal o falla renal.
 - Imposibilidad técnica: obesidad, dificultad al decúbito prono o claustrofobia.

- b. Protocolo del estudio
 - Equipo de alto campo (1.5 tesla).
 - Ideal realizar la biopsia en el mismo equipo con el cual se realizó el estudio anterior, comandado por el radiólogo dedicado a la mama.
 - Antena de ocho canales con rejilla dedicada para localización guiada.
 - Preparación y posicionamiento de la paciente (en decúbito prono y con compresión específica para búsqueda del foco de la lesión).
 - Material para biopsia estéril y no estéril.
 - Dispositivo para biopsia asistida por vacío,
 - Técnicas de estudio: secuencias multiplanares localizadores con gadolinio y sustracciones.
 - Localización de la lesión en las sustracciones y posterior a la biopsia (comprobación del sitio de la misma).
 - Colocación del clip de titanio para seguimiento de marcación posterior.
 - Escasos falsos negativos y baja incidencia de complicación.
 - Cuidado e indicaciones y signos de alarma iguales que para otros procedimientos de mama.

En los centros donde se realiza resonancia de mama se debe contar con la posibilidad de practicar biopsias guiadas por esta modalidad.

La complementariedad de las técnicas mejora la calidad global del proceso diagnóstico en manos de radiólogos dedicados a la mama.

FIGURA 1. BIOPSIA GUIADA POR RESONANCIA MAGNÉTICA DE FOCO DE CAPTACIÓN PATOLÓGICO.



Con guía de marcación en la piel y posterior evidencia en la imagen de extracción de la lesión y trayecto de la biopsia. Cortesía Dr. Miguel Ángel Pinochet Tejos. Clínica Alemana de Santiago de Chile.

Avances en resonancia magnética: se están implementando nuevos *software* para la práctica de secuencias innovadoras y de dispositivos de post-procesos (como sistemas de diagnóstico asistidos por computadores CAD) para mejorar la especificidad del método y fortalecer sus debilidades.

Nuevos medios de contraste: el gadobutrol es una molécula hidrofílica que hace que la señal de realce aumente con menos dosis y es menos nociva para el riñón, pues se excreta más fácilmente por esta vía, presentando una vida media en personas sanas (aproximadamente en 1.5 horas).

Tiene una baja tasa de eventos adversos, mejora la señal de realce en lesiones malignas y ayuda a diferenciarlas más claramente de las lesiones benignas.

Mejoras en los equipos de resonancia: actualmente se está trabajando en resonadores de 3 tesla de mayor campo, con mayor resolución de las imágenes en menor tiempo. Aunque son más exigentes en evitar artificios de movimiento, implementando programas dedicados que perfeccionen y corrijan estos efectos no deseados en las imágenes como el software de Syngo BRACE (*Brest acquisition correction*).

Nuevas secuencias y protocolos: Difusión: esta secuencia proporciona información sobre las características microestructurales de la difusividad de las moléculas de agua en los tejidos. Esta difusividad se cuantifica mediante el coeficiente de difusión aparente o ADC.

La restricción de la difusión depende del aumento de la celularidad y de la integridad de la membrana celular. Por lo cual existe restricción de la difusión en los tejidos tumorales y contrariamente la restricción es menor en los tejidos normales.

Estas secuencias se realizan sin medio de contraste y en resonadores de 1.5 y 3 tesla.

La interpretación del estudio depende de la medición del índice ADC, el cual es bajo en los tumores malignos por tener alta celularidad y menor en las masas benignas por su baja celularidad.

En ADC en masas benignas tiene un valor 1.448×10^{-3} (SD: $0.260 \text{ mm}^2/\text{S}$) y en lesiones tumorales 0.89×10^{-3} (SD $0.20 \text{ mm}^2/\text{S}$).

Es útil en:

- Detección y caracterización de lesiones.
- Extensión y seguimiento de la enfermedad.
- Valoración de respuestas al tratamiento neoadyuvante.
- Pacientes en las cuales está contraindicado el uso del medio de contraste.

Ventajas:

- No se usa medio de contraste.
- Aumenta la especificidad de la resonancia magnética.

- Es una secuencia más rápida (dura entre tres y seis minutos).
- El ADC se modifica primero como respuesta a quimioterapia que la captación de medio de contraste.

Desventajas:

- Escasa resolución espacial.
- Existen valores superpuestos entre lesiones benignas y malignas.
- Muy útil en lesiones mayores de 20 milímetros, limitada en lesiones pequeñas.
- Existen artificios fisiológicos para medir en ADC.
- Es una técnica que continúa en desarrollo.

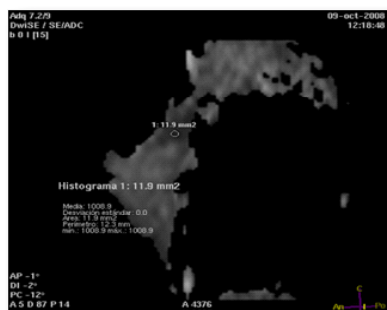
Falsos negativos:

- Carcinoma ductal insitu, tumores menores a un centímetro, cáncer mucinoso, hemorragia, cáncer papilar y cáncer bien diferenciado.

Falsos positivos:

- Cambios fibroquísticos, papiloma intraductal, adenosis esclerosante hiperplasia. Quiste complicado.

FIGURA 2.



Mapa ADC. De paciente con proceso neoplásico de alta densidad celular y restricción de difusión. Secuencia de difusión. ADC $1,0 \times 10^{-3}$ mm²/seg. Cortesía. Dra. Julia Camps. Hospital De la Ribera. Alzira, España.

ESPECTROSCOPIA

Una de las herramientas que se propone para mejorar la especificidad de la resonancia magnética es la espectroscopia. Esta es una técnica que explora la concentración de diversos componentes químicos o metabolitos dentro de un tejido y posee la capacidad de diferenciar los distintos estadios de un tejido (normal, maligno, necrótico o hipóxico).

En el cáncer de mama se ha demostrado un aumento de la concentración de colina (Cho) implicada en la síntesis de los metabolitos de membrana y recambio celular. Su determinación refleja proliferación celular y por lo tanto es un marcador de actividad tumoral.

El aumento de la colina (Cho) observado en tejidos tumorales es el resultado de la combinación de una alta concentración de fosfocolina intracelular con un aumento de la densidad celular; este aumento también refleja alta actividad angiogénica.

Se realiza registrando las señales o “picos” de los metabolitos presentes en el área de estudio.

UTILIDADES Y VENTAJAS:

Diferenciación de lesiones benignas de malignas: Sensibilidad 100%, especificidad 88%, lo cual permite bajar la incidencia de biopsias mamarias.

Evaluación de respuesta en quimioterapia neoadyuvante:

- La disminución del pico de Cho indica respuesta.
- Detecta cambios precoces (24 horas) relacionados directamente con el tamaño final de la lesión.
- Detección de metástasis ganglionares.

Factores Técnicos: Se realiza en la adquisición dinámica con medio de contraste que dura aproximadamente 4:58 a 10 minutos con técnica de BREASE (GE), con la antena configurada de modo unilateral, lo cual trae menos artificios en las curvas y mejor señal de los metabolitos.

Una vez identificada la lesión, se ubica un voxel para medir el metabolito Cho (univoxel 1.2-9cc) aplicable desde lesiones de 12 milímetros,

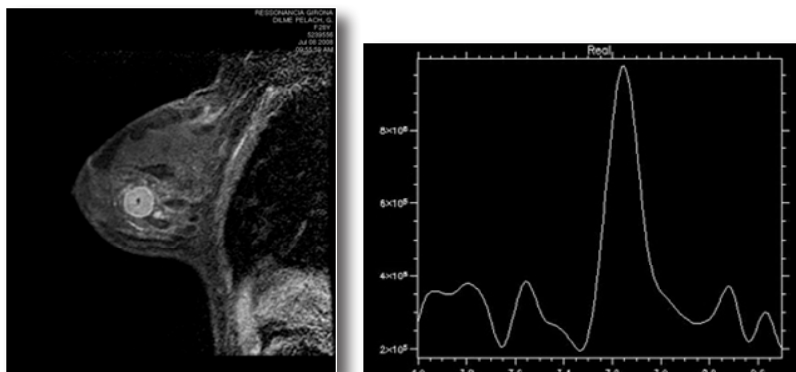
se mide el pico de colina (Cho) siendo positivo mayor de 2 mmol/kg. Lesiones malignas, 3.23 ppm y lesiones benignas 3.28 ppm.

Desventajas

- Requiere antena y software adaptando (BREASE)
- Solo se puede medir una lesión a la vez y la heterogeneidad tumoral es difícil de medir.
- Requiere una técnica controlada, estricta y entrenamiento en su práctica.
- Requiere post-proceso.
- Falsos Positivos: lesiones proliferativas y mama lactante.
- Falsos Negativos: Carcinoma ductal *in situ*, movimiento, hemorragia.

Estos adelantos tecnológicos permitirán caracterizar lesiones con mayor certeza diagnóstica, incrementando el uso de la resonancia en la práctica clínica.

FIGURA 3.



Espectroscopia de voxel único, pico de resonancia de colina a 3,22ppm. Positivo para malignidad. Cortesía Dra. Julia Camps, Hospital De la Ribera. Alzira. España.

MASTOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PEM)

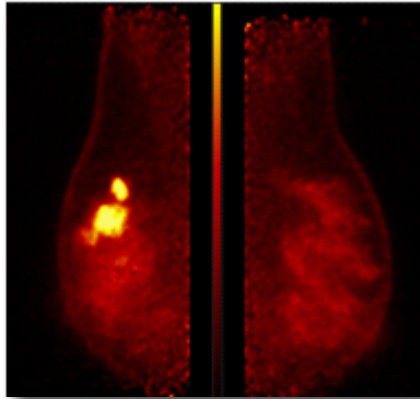
Es una técnica en desarrollo que proporciona imágenes de la actividad bioquímica (funcional de la mama) con mejor resolución espacial que el PET, con bajas dosis (3-5 mci) del radiotrazador; observando captación de las células tumorales por su metabolismo aumentado, las cuales captan evidentemente el radiofármaco en un tiempo de adquisición de 10 minutos por proyección.

Factores técnicos: Existen dos técnicas:

Técnica basada en adquisición mamográfica: Se utiliza un equipo similar a un mimógrafo, con un sistema dual que consiste en dos compresores planos con detectores de alta resolución colocados sobre ellos para adquirir las proyecciones con la técnica convencional de la mamografía, las cuales demoran 10 minutos por proyección, adquiriendo dos craneocaudales y dos mediolaterales oblicuas.

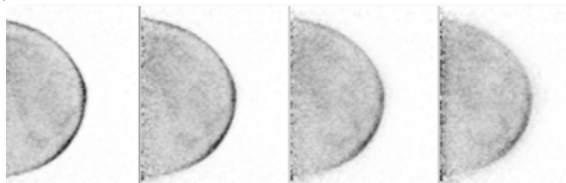
En caso de aclarar lesiones en la axila se pueden practicar también proyecciones axilares ampliadas.

FIGURA 4.



Paciente de 44 años con mamas densas en mamografía. Mastografía por emisión de positrones (PEM) positiva para carcinoma. Cortesía Dra. Patricia Bernal. Servicio de imágenes diagnósticas, PET- PEM. Fundación Santa Fe de Bogotá.

FIGURA 5.



Paciente de 45 años. Control postquirúrgico con cambios positivos en ultrasonido y mastografía por emisión de positrones (PEM) negativa. Cortesía Dra. Patricia Bernal. Servicio de imágenes diagnósticas, PET- PEM. Fundación Santa Fe de Bogotá.

Técnica con adquisición con anillo de detectores: La exploración se realiza con la mama péndula dentro de un anillo de detectores, la paciente en posición decúbito prono y el examen completo dura quince minutos.

Esta técnica tiene claras ventajas en mamas de pequeño tamaño, no depende de la compresión y da la opción de fusionar sus imágenes con resonancia y post-proceso en 3D.

Indicaciones y ventajas:

- Estadificación preoperatorio en cáncer de mama con mejor especificidad para lesiones menores de 5 milímetros.
- Estudio de recurrencia.
- Pacientes con axila positiva y primario desconocido.
- Contraindicaciones de la resonancia en pacientes obesos, claustrofóbicos, alérgicos al medio de contraste o función glomerular afectada.
- Especificidad en carcinoma ductal *in situ* de 91%.
- Alta especificidad en la evaluación de ganglios positivos en la axila.
- Pacientes jóvenes con diagnóstico de cáncer mamario y estado hormonal activo (se puede practicar en mujeres con estímulo hormonal).
- Se pueden realizar biopsias guiadas por este método.

Desventajas:

- No indicada para screening.
- Aunque a bajas dosis pero implica radiación ionizante.
- La técnica de adquisición monográfica es larga, alrededor de 40 minutos.
- Pacientes diabéticas (pues el radiotrazador inyectado FDG contiene glucosa)
- Las imágenes no tienen buena resolución.
- La preparación para la práctica del estudio dura alrededor de una hora con quietud de la paciente inyectada.
- Limitada especificidad en procesos inflamatorios y post-quirúrgicos inmediatos.

CTLM-CT MAMOGRAFÍA CON LÁSER

Significa tomografía computada mamográfica láser. Basada también en la neovascularización de los tumores o angiogénesis. Presenta claras ventajas en mamas densas de mujeres jóvenes; no necesita medio de contraste y no implica radiación ionizante.

Se realiza en una maquina con la paciente en decúbito prono con la mama péndula y el scan dura entre 10 y 12 minutos, pero es un método muy nuevo que la FDA aún no ha aprobado.

IMAGENOLOGÍA MOLECULAR DE LA MAMA

La imagenología molecular está definida como la caracterización y medición de los procesos biológicos a nivel celular y molecular en vivo. Esta rama de investigación está enfocada en el desarrollo y pruebas de nuevas herramientas, reactivos y métodos para representar imagenológicamente procesos moleculares, especialmente aquellos que juegan un papel especial en los procesos patológicos.

El material genético puede ser extraído desde el tejido vivo, congelado e incluso extraído de muestras parafinadas; se debe realizar hibrida-

ción para el estudio de diferentes tumores antes y después del tratamiento o en diferentes estados en un mismo paciente.

Este tipo de técnicas no solo permiten establecer un estudio cualitativo o cuantitativo de la lesión tumoral en un individuo, sino que también permiten establecer el pronóstico de la lesión tumoral, mediante la identificación de patrones numéricos de cantidad (número de copias) de ADN o ARN del gen tumoral que están presentes y que tienen relación con la agresividad y respuesta al tratamiento.

Estos patrones fenotípicos tumorales se manifiestan cualitativa y cuantitativamente con la producción de aminoácidos y productos bioquímicos, que pueden ser medidas con métodos de imágenes como la espectroscopia. Por ejemplo, la relación colina/creatinina, que hasta el momento es el marcador aislado que con mayor grado de sensibilidad (96%) permite una clasificación entre una lesión benigna o maligna.

Existen otras técnicas de resonancia con secuencias dinámicas contrastadas que permiten hacer una valoración fisiológica de la farmacocinética del medio de contraste en el tejido tumoral.

El futuro de estas nuevas técnicas se encuentra enfocado en la detección de factores de riesgo y de pronóstico, clasificación de los pacientes según su perfil de riesgo, para un seguimiento que, dependiendo del tipo de tumor, permita definir el tratamiento más indicado en cada caso.

INTERVENCIONISMO MAMARIO

Ablación de tumores: Actualmente existe una tendencia “ecológica” en el tratamiento del cáncer de mama. La cirugía conservadora se inclina hacia la consideración de tácticas cada vez menos agresivas, como las ablaciones basadas en crioterapia o hipertermia.

En todas las modalidades de tratamiento ablativo se induce un cambio en la temperatura para lesionar letalmente las estructuras del soporte de ADN y causar la muerte celular.

El éxito técnico de estos métodos depende en gran parte de la evaluación exacta de la extensión y el tamaño tumoral a tratar y de la posibilidad de monitorizar los efectos del tratamiento en tiempo real. Un requisito previo a este tipo de tratamiento es obtener suficiente tejido

tumoral para poder determinar el estado de los receptores hormonales, el HER-2/neo, los marcadores de proliferación, la apoptosis y la diferenciación y regulación tumoral.

Comparados con los tratamientos quirúrgicos tradicionales, los tratamientos ablativos mínimamente invasivos y guiados por imágenes ofrecen varias ventajas:

- Menor tiempo de recuperación post-tratamiento.
- Menor tiempo de hospitalización.
- Una disminución en la tasa de complicaciones (hematomas, infecciones).
- La posibilidad de ser ambulatorios y con anestesia local.
- Mejor resultado cosmético.

TIPOS DE ABLACIÓN TUMORAL

A. HIPERTEMIA

- **Radiofrecuencia:** La radiofrecuencia es la técnica ablativa más utilizada y probablemente sea la técnica con mayor potencial del futuro. Se utiliza con una sonda que se introduce en la mama, guiada por ultrasonido. En la punta esta sonda tiene electrodos en forma de paraguas o bien cilíndrica, que actúan en un área de ablación aproximada entre 30 – 40 milímetros. Este procedimiento se puede realizar con anestesia local o con sedación. Está indicada en cánceres de pequeño tamaño y en pacientes inoperables.
- **Ultrasonido de alta intensidad focalizado o HIFU:** se utilizan dispositivos para que el haz de ultrasonido converja en un foco de pequeño tamaño.
- **Tratamiento con láser intersticial:** La luz láser se deposita en la lesión a tratar a través de una fibra óptica de calibre 16-18g insertada percutáneamente.
- **Tratamiento con microondas:** Las microondas aplicadas a los tejidos vivos producen calor por estimulación de las moléculas de agua en forma de agitación.

B. CRIOTERMIA

La sonda que se introduce percutáneamente está térmicamente aislada, excepto en la punta, la cual congela el tejido produciendo una anestesia simultánea. Se realiza con anestesia local, por lo cual no necesita sedación profunda.

Todos los métodos ablativos anteriormente citados continúan en investigación y en Colombia no se está practicando actualmente ninguna de estas técnicas en la mama.

BIBLIOGRAFÍA

Aboagye EO, Bhujwalla ZM. Malignant transformation alters membrane choline phospholipid metabolism of human mammary epithelial cells. *Cancer Res* 1999;59:80-4.

Brem RF, Rechtman LR. Nuclear Medicine Imaging of the Breast: A Novel, Physiologic Approach to Breast Cancer Detection and Diagnosis. *Radiol Clin N Am* 2010;48: 1055-1054

Birdwell RL, Mountford CE, Phil D, Iglehart JD. *Radiol Clin N Am* 2010;48: 1075-1088.

Berg WA, Weinberg I, Narayanan D, et al. High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography with compression (positron emission mammography) is highly accurate in depicting primary breast cancer. *Breast J* 2006;12:309-23.

Barry P, Wadstrom C, Falk G, et al. What is the value of 1H MRS in detecting early malignant changes?. In: Giuli R, Galmiche JP, Jamieson GC, et al, editors. *The oesophagogastric junction*. Montrouge (France): John Libby; 1998 : 1122-27.

Castro Barba M, Rostaño R. Avances en diagnóstico por imágenes: *Mama*, 1a edición. Argentina, 2010: 118-119; 151-159.

Delikatny E, Hull W, Mountford C. The effect of altering time domains and window functions in twodimensional proton COSY spectra of biological specimens. *J Magn Reson* 1991;94:563-73

Gribbestad IS, Singstad TE, Nilsen G, et al. In vivo 1H MRS of normal breast and breast tumors using a dedicated double breast coil. *J Magn Reson Imaging* 1998;8:1191-17.

Heywang-Kobrunner SH, Dershaw DD, Schreer I. *Diagnostic Breast Imaging*, 2nd edition. Germany, 1997: 6:129-130; 7:146-148.

Katz-Brull R, Lavin P, Lenkinski R. Clinical utility of proton magnetic resonance spectroscopy in characterizing breast lesions. *J Natl Cancer Inst* 2002;94: 1197-203.

Lean C, Doran S, Somorjai RL, et al. Determination of grade and receptor status from the primary breast lesion by magnetic resonance spectroscopy. *Technol Cancer Res Treat* 2004;3:551-6.

Mountford CE, Doran S, Lean C, et al. Proton MRS can determine the pathology of

- human cancers with a high level of accuracy. *Chem Rev* 2004;104: 3677-704.
- Mountford C, Lean C, Malycha P, et al. Spectroscopy provides accurate pathology on biopsy and in vivo. *J Magn Reson Imaging* 2006;24:459-77.
- Mountford CE, Doran S, Lean CL, et al. Cancer pathology in the year 2000. *Biophys Chem* 1997; 68:127-35.
- Mountford CE, Stanwell P, Ramadan S, et al. *Proton MRS of the breast in the clinical setting*. *NMR Biomed*2009;22:54-64.
- Mackinnon WB, Barry PA, Malycha PL, et al. Fineneedle biopsy specimens of benign breast lesions distinguished from invasive cancer ex vivo with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1997;204: 661-6.
- Mountford CE, Somorjai RL, Malycha P, et al. Diagnosis and prognosis of breast cancer by magnetic resonance spectroscopy of fine-needle aspirates analysed using a statistical classification strategy. *Br J Surg* 2001;88:1234-40.
- Russell P, Lean CL, Delbridge L, et al. Proton magnetic resonance and human thyroid neoplasia. I. Discrimination between benign and malignant neoplasms. *Am J Med* 1994;96:383-8.
- Raylman RR, Majewski S, Smith MF, et al. The positron emission mammography/tomography breast imaging and biopsy system (PEM/PET): design, construction, and phantom-based measurements. *Phys Med Biol* 2008;53:637-53.
- Schrading S, Kuhl CK. Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology* 2008;246:58-70.
- Stanwell P, Gluch L, Clark D, et al. Specificity of choline metabolites for in vivo diagnosis of breast cancer using ¹H MRS at 1.5T. *Eur Radiol* 2005;15:1037-43.
- Sitter B, Lundgren S, Bathen TF, et al. Comparison of HR MAS MR spectroscopic profiles of breast cancer tissue with clinical parameters. *NMR Biomed* 2006; 19:30-40.



CAPÍTULO

9

**MANEJO DE NÓDULO
PALPABLE EN MAMA**



Manejo de nódulo palpable en mama

Elías Quintero.

“Una masa palpable no vista con mamografía nunca debe ser ignorada” (1).

La presencia de un nódulo palpable en la mama es un reto para el médico general, para el ginecólogo y para el mastólogo. Una historia completa es requisito esencial para una mujer con un nódulo o masa en la mama. Debe tenerse en cuenta el momento de aparición, su evolución con el paso del tiempo, si se acompaña o no de dolor y sea espontáneo o ante la presión, y la edad de presentación. Las masas benignas son más frecuentes en mujeres jóvenes, aunque no se debe descartar en primera instancia un tumor maligno en una mujer joven, ya que con más frecuencia se presentan tumores malignos mamarios en este tipo de pacientes. Debe tenerse en cuenta, además, la relación entre el síntoma y el ciclo menstrual y /o la lactancia, y también deben ser tenidos en cuenta los antecedentes de cáncer de mama en la familia.

EXAMEN FÍSICO DE UN NÓDULO MAMARIO

Antes de enfocar el examen físico debe realizarse una historia clínica lo más completa posible, relacionando los antecedentes de importancia para cada caso en particular. En un ambiente con una adecuada iluminación debe examinarse la paciente tanto en bípeda estación como en decúbito, buscando asimetrías o trastornos del contorno. Se hace un reconocimiento de la piel de la mama, tanto con los brazos a lo largo del cuerpo como con los brazos arriba, buscando pigmentación y retracciones, en especial de la areola o el pezón o protuberancias. Si la retracción del pezón está presente es importante determinar si es de aparición reciente o de años atrás(3).

Debe determinarse si hay eritema y/o aumento de temperatura local. Se pellizca suavemente la piel de las mamas buscando edema de la misma, en especial en la zona supra-tumoral. Debe analizarse la consistencia de la masa, ya que algunos quistes son de consistencia fluctuante cuando no están a tensión, pero pueden ser tensos y dolorosos o son inflamatorios y en esta circunstancia es difícil diferenciarlos de un nódulo sólido. Es necesario consignar las características del contorno y los bordes, ya que los nódulos malignos son de contornos y bordes imprecisos y los benignos, en su gran mayoría, son definidos en sus bordes y contornos. Se debe analizar si el nódulo presenta alguna fijación a piel o a fascia o músculo pectoral, ya que los tumores malignos con frecuencia se adhieren a estas estructuras.

Se localiza la lesión en la mama dentro de un contexto de la carilla de un reloj, donde el centro es el pezón y en sentido horario de las manecillas del reloj se hace la localización por coordenadas. La distancia desde el pezón se hace en centímetros o milímetros, verbigracia: un tumor en hora 2 a seis centímetros del pezón se consignará como masa en (2,6). Es de anotar que la distancia desde el pezón se hace al centro de la lesión mas no a los bordes de la misma, y además se consignará el tamaño del nódulo o masa en centímetros y/o milímetros.

Debe realizarse una minuciosa palpación de las axilas y fosas supraclaviculares y el cuello, en busca de adenomegalias que en un momento podrían indicar extensión a estas estructuras.

Muchos nódulos no son palpables, por lo tanto sería recomendable que al momento de ser valorada o referida la paciente tuviese al menos un

estudio mamográfico y/o ecográfico, ya que sería de gran utilidad para el enfoque del nódulo. En caso de no tenerlo solicitado, es importante solicitar su ejecución.

Algunos nódulos o masas tumorales mamarias son palpables tanto por la paciente como por el médico y no son detectadas mediante mamografías o ecografías. Basset encontró que solo 63% de las masas eran visibles al ultrasonido. Aproximadamente entre 10% y 15% de los cánceres no son detectados por mamografía (5) o incluso por otros métodos imagenológicos más sofisticados, y por ello estas masas no deben dejar de ser estudiadas mediante biopsia o ser referidas a especialista en mastología o a un cirujano oncólogo con dedicación exclusiva en mama.

Es importante tener en cuenta que el estudio de un nódulo mamario es multidisciplinario, y por ello tanto el cirujano mastólogo como el imagenólogo son importantes, sin dejar de tener en consideración que el estudio por el patólogo o el citopatólogo son fundamentales para llegar a un diagnóstico certero y poder tomar la mejor decisión frente al diagnóstico dado.

Si una masa palpable o una asimetría detectada no es clínicamente sospechosa de malignidad y si tanto la mamografía como la ecografía son negativas, el riesgo de cáncer es bajo. En este caso las opciones diagnósticas incluyen biopsia o una observación estrecha con la consideración de biopsia por la persistencia o crecimiento de la masa. La sensibilidad del ultrasonido en distinguir entre masa sólida o quística es baja para lesiones menores de un centímetro. Si no es claro que una masa sea sólida o quística por ultrasonido, la aspiración con aguja fina puede ser utilizada para su determinación. Una masa detectada solo por ultrasonido rara vez será maligna, sin embargo en un estudio retrospectivo de 351 casos de cánceres clínicamente palpables 3,7% de los pacientes tenían hallazgos mamográficos y ecográficos normales.

EVALUACIÓN DE NÓDULO PALPABLE EN LA MAMA

Alrededor de 80% de todas las masas palpables en la mama son benignas, no proliferativas y sin aumento de riesgo de desarrollar cáncer. La evaluación inicial es diferenciar una masa sólida de una masa quística. En nuestro medio un porcentaje importante de los cánceres son

palpables y avanzados en el momento de su presentación. En Estados Unidos la mayoría de los cánceres mamarios son detectados mamográficamente.

HALLAZGOS SUGESTIVOS DE MASA MALIGNA

- Dura- no dolorosa.
- Puede estar fija a la piel o a la reja costal.
- Piel retraída.
- Retracción del pezón.
- Asociada a secreción sanguinolenta por el pezón.
- Presencia de masa en mama previamente irradiada de mujer tratada mediante cirugía conservadora es especialmente sospechosa.

HALLAZGOS SUGESTIVOS DE LESIÓN BENIGNA

- Masa firme y elástica.No dolorosa o poco dolorosa a la presión.(Los cánceres en 10% de los casos son dolorosos).
- márgenes regulares o discretamente regulares.
- Móvil.
- Usualmente no generan cambios en piel.
- Los quistes no son confiablemente distinguibles en el examen clínico de masas sólidas.

RECOMENDACIONES

Los estudios y las evaluaciones no invasivos proporcionan una importante fuente de información. Estos deben ser realizados antes de seguir con los procedimientos invasivos. La ecografía y la mamografía siguen siendo los estudios más importantes después de la evaluación clínica.

La mamografía ha incrementado significativamente la detección de lesiones no palpables. Estas lesiones requieren un análisis muy minucioso mediante técnicas de imagen complementarias, ya que en la mayoría de los casos no es necesario realizar una biopsia para asegurar el carácter benigno de las mismas. El empleo de proyecciones mamográficas complementarias como compresiones focales, magnificaciones, ampliaciones, proyecciones adicionales, etc, sirve en muchos casos para asegurar la benignidad de una lesión.

El ultrasonido es recomendado para la evaluación de síntomas en mujeres menores de 30 años, en mujeres en embarazo o post-partum, en niñas o en hombres con condiciones inflamatorias o con masa palpable. La mamografía debe ser contemplada en mujeres con tumores palpables y con lesiones sólidas por encima de los 30 años o en aquellas con alta sospecha de malignidad. La biopsia siempre debe estar contemplada en cualquier lesión sospechosa de malignidad, independientemente de si ésta es o no visible en la mamografía o en la ecografía.

BIOPSIA-MÉTODO DE ELECCIÓN

La biopsia por punción es muy adecuada para determinar la naturaleza de la mayor parte de las lesiones mamarias. En pacientes con nódulos benignos se evitan cirugías innecesarias con esta técnica. En pacientes en quienes se comprueba que tienen cáncer mamario la biopsia con agujacore o cortante proporciona una adecuada información en cuanto al tipo histológico, el grado del tumor y permite obtener información en cuanto a las características biológicas del tumor se refiere. Ejemplo: receptores hormonales, HER-2, Ki: 67, etc.

En muy pocos casos se recurre actualmente a la biopsia abierta para llegar a un diagnóstico adecuado frente a un nódulo mamario.

¿QUÉ TIPO DE BIOPSIA ELEGIR?

Los métodos actuales para obtener tejido mamario para un diagnóstico son: biopsia por aspiración con aguja fina (Bacaf , Acaf, o Baf), biopsia con aguja cortante (Tru-Cut o Biopsia Core), biopsia asistida por Vacío (Mammotome o Suros en nuestro medio) y biopsia a cielo abierto.

BIOPSIA CON AGUJA FINA VERSUS BIOPSIA CORE

Hay debate acerca de los beneficios comparativos de la biopsia con aguja fina vs. core, pero la aguja calibre 14G automática proporciona significativamente mejor sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo. La biopsia con *aguja core* es superior a la Bacaf en biopsias por estereotaxia o por microcalcificaciones o por distorsiones arquitecturales. En términos globales las biopsias con *agujas core* o cortantes automáticas ofrecen un mínimo de 90% del diagnóstico preoperatorio.

Las razones fundamentales para no llegar a un diagnóstico adecuado en biopsias con agujas son una falla de dar en el objetivo y segundo no obtener suficiente material representativo de la lesión.

Con el advenimiento de “biopsias asistidas por vacío” se logra mayor cantidad de tejido y se alcanzan lesiones de difícil acceso. Las indicaciones para este tipo de biopsia son:

- Lesiones muy pequeñas.
- Distorsiones de la arquitectura.
- Falla en la biopsiascore convencional.
- Pequeños grupos de microcalcificaciones.
- Lesiones papilares o mucoides.
- Anormalidades difusas no específicas.
- Excisión de lesiones benignas.
- Muestreo de ganglio centinela

TÉCNICAS PARA BIOPSIA GUIADA

Los principales métodos de biopsia guiada son:

- Ultrasonido.
- Biopsia /Excisión guiada con alambre.
- Biopsia por estereotaxia.
- Localización de lesión mediante radioisótopos.

ULTRASONIDO

Las biopsias por ultrasonido son la técnica de elección tanto en lesiones palpables como en lesiones no palpables y que sean detectables mediante éste método, ya que son más fáciles de practicar, menos costosas, más rápidas, menos mórbidas y son realizadas a mano libre.

Hay que tener en consideración que ante una anomalía palpable en la mama y que no sea detectada por la mamografía o por la ecografía, esta debe ser biopsiada con aguja cortante mediante “**Técnica a Mano Libre**” para descartar la presencia del clásico carcinoma lobulillar o de carcinomas de bajo grado.

Es importante dejar una marcación, ojalá en el centro de la masa biopsiada, cuando se pretende instaurar terapia neoadyuvante y con el propósito de realizar cirugías conservativas, para que, en caso de respuestas completas o casi completas, el cirujano pueda, mediante la ayuda de marcaje pre-quirúrgico, hacer la extirpación del tumor con la mayor precisión posible, tratar de dar el mayor margen posible por fuera del tumor y tratar de evitar reintervenciones o mastectomías innecesarias por una inadecuada marcación.

BIOPSIA O EXCISIÓN CON MARCACIÓN CON ALAMBRE

Esta es una técnica relativamente simple y no muy costosa. Se requiere el uso de ultrasonido en lesiones no palpables o de localización mediante gradillas con coordenadas o por estereotaxia.

La lesión se debe marcar entre una y dos horas antes del procedimiento. El alambre debe tener guías, para que el cirujano se oriente cuando se esté aproximando a su objetivo en medio de la cirugía, y debe corroborarse la presencia del nódulo u objetivo en el espécimen quirúrgico, ya sea mediante ultrasonido mamografía o incidiendo la pieza quirúrgica. Además, el cirujano debe valorar la proximidad del tumor o nódulo de los bordes de corte, para determinar si está o no justificada una ampliación de márgenes, y debe marcar cuidadosamente la pieza quirúrgica, ya sea con sedas y tintas de colores o con marcas metálicas especiales, para que el patólogo pueda dar un correcto informe de la ubicación de la lesión frente a los bordes de resección.

BIOPSIA POR ESTEREOTAXIA (MAMMOTOME -SUROS)

Esta puede realizarse en posición sentada pero es preferible su realización con las mesas en prono, ya que brindan una mayor comodidad a las pacientes, quienes no observan el procedimiento y en caso de síncope o desvanecimiento están en una posición segura. Los aparatos de mamotomía son muy útiles en el estudio de micro-calcificaciones y en la marcación de lesiones no palpables y no visibles por ultrasonido y permiten la extirpación de lesiones benignas menores de dos centímetros asistidas por sistemas de vacío.

Existen marcadores de titanio que deben ser aplicados al sitio de biopsia para que, en caso de que se extirpen todas las micro-calcificaciones o el tumor y en caso de malignidad, pueda identificarse posteriormente el área a intervenir quirúrgicamente. También existen marcadores que persisten varias semanas, permitiendo la localización pre-quirúrgica ya sea por ultrasonido o por estereotaxia para su marcación.

MANEJO RACIONAL DE LOS NÓDULOS MAMARIOS

Para el estudio y manejo racional de una masa o nódulo mamario palpable el *"Triple test"* es fundamental e incluye palpación, imagen y biopsia percutánea (ejemplo: biopsia core o biopsia por aspiración con aguja fina) y mamografía a menudo en conjunción con ecografía, las cuales son requeridas para mayores de 35 años de edad.

El ultrasonido juega un importante papel en mujeres menores de 35 años. Una lesión redonda y densa en la mamografía, a menudo es un quiste y requiere uso del ultrasonido para distinguirla de una lesión sólida. Para lesiones sólidas, la biopsia con aguja cortante (*tru-cut, fine core, tru-core*) dirigida por mamografía o ultrasonido proporciona una información altamente discriminativa en búsqueda de presencia o ausencia de neoplasia maligna.

En las biopsias con aguja cortante (core) debe obtenerse material suficiente para estudio de patología y estudios adicionales (receptores hormonales, Her-2, Ki 67 y estudio de inmunohistoquímica).

La biopsia con aguja fina proporciona material para estudio citológico, pero esta técnica requiere de un citopatólogo experimentado y este ma-

terial puede ser suficiente hasta en un 36% de los casos, en especial en lesiones no palpables.

Las biopsias por resonancia magnética son factibles pero son dispendiosas y pueden no ser tan costo-efectivas en un porcentaje importante de casos, ya que este es un estudio muy sensible pero poco específico. La galactografía es útil en detectar lesiones focales a un conducto. El estudio citológico de la secreción por conductos tiene una sensibilidad entre 35 y 47%. En el tratamiento de un nódulo benigno juega parte importante el juicio del clínico para proporcionar un balance adecuado entre los controles periódicos y el sobrediagnóstico y sobretratamiento.

LESIÓN Y NÓDULO FOCAL

Un examen cuidadoso discrimina entre un nódulo solitario, discreto, dominante, persistente de un engrosamiento o una modularidad vaga. La Sociedad de Cirugía Norteamericana en sus guías de práctica recomienda la siguiente evaluación, la cual es aplicable en nuestro medio. En mujeres de 35 años o menos todas las lesiones palpables discretas o dominantes deben ser referidas al cirujano. Si un engrosamiento o modularidad vagos o modularidad asimétrica está presente, el examen debe ser repetido a mitad del ciclo menstrual después de uno o dos ciclos. Si la anomalía se resuelve la paciente debe ser tranquilizada, si no, debe ser referida al cirujano.

Mujeres mayores de 35 años de edad con una masa dominante deben ir a diagnóstico mamográfico (y frecuentemente ecográfico) y luego deben ser referidas al cirujano. Cuando existe modularidad vaga o engrosamiento se requiere mamografía con exámenes clínicos repetidos a mitad del ciclo menstrual uno o dos meses después del hallazgo y de persistir, remitir al cirujano.

Las mujeres postmenopáusicas son referidas para valoración o consulta quirúrgica después de que se obtenga un estudio mamográfico. Para nódulos quísticos la guía sugiere aspiración con aguja fina con estudios de control a los seis meses. Líquido no sanguinolento se desecha pero si el mismo se vuelve allena se debe realizar interconsulta quirúrgica. Si el líquido es sanguinolento debe ser enviado a estudio citológico y debe consultarse al cirujano.

La práctica usual requiere “triple test” (palpación, mamografía a menudo en conjunción con ecografía, y biopsia) para mujeres de más de 35 años con masa mamaria dominante. Cuando los resultados de los tamizajes son negativos pero hay masa dominante se requiere biopsia para descartar la presencia de cáncer, ya que el carcinoma lobulillar puede no ser visible en la mamografía.

Entre mujeres jóvenes la mamografía puede ser omitida si los resultados de la biopsia por ultrasonido proporcionan una información definitiva. Muchos expertos omiten la biopsia en mujeres jóvenes con lesiones clínicamente con características de fibroadenoma o por ultrasonido y eligen seguimiento cuidadoso con ecografías en intervalos de seis meses por un periodo de dos años y luego una vez al año si hay estabilidad. Desde que estudios cuidadosos han demostrado que una lesión que aparenta ser benigna en las mamografías y ecografías es benigna en el 99% de las veces, algunos clínicos experimentados optan por el seguimiento sin realizar biopsia. Sin embargo, otros cirujanos experimentados están en desacuerdo y creen que todos los fibroadenomas o nódulos requieren de biopsia core o aspirativa con aguja fina, especialmente en los portadores del gen BRCA o con rasgo familiar de riesgo elevado para cáncer mamario en los cuales los carcinomas medulares pueden ser encontrados. La confirmación de fibroadenoma en una biopsia elimina la necesidad de ecografías a repetición. Para pacientes con diagnóstico de hiperplasia ductal atípica en biopsia por punción con aguja fina o core, la biopsia excisional es requerida porque la resección completa puede descartar la presencia de un cáncer *in situ*.

MANEJO QUIRÚRGICO DE LAS LESIONES NO PALPABLES

Con más frecuencia y gracias al tamizaje de ocasión, en nuestro medio se detectan más lesiones no palpables que requieren manejo quirúrgico. El análisis de las imágenes es fundamental para determinar si una lesión es benigna, sospechosa o presenta un alto grado de probabilidad de ser maligna. Para ello nos basamos en el sistema BI-RADS, el cual nos orienta en cuanto a la posibilidad de que una lesión sea benigna o con una alta posibilidad de malignidad.

SISTEMA DE INFORMES Y DATOS DE IMÁGENES MAMARIAS ACR/BI-RADS (BREASTIMAGINGREPORTING AND DATA SYSTEM)

Categoría BI-RADS	Evaluación	Recomendación(es) para el manejo clínico
0	Evaluación incompleta	Necesidad de revisar estudios previos y/o completar con imágenes adicionales.
1	Negativo	Continuar con el <i>screening</i> de rutina.
2	Hallazgos benignos	Continuar con el <i>screening</i> de rutina.
3	Hallazgos probablemente benignos	Seguimiento a corto plazo con mamografía a los 6 meses, después cada 6 a 12 meses por 1 a 2 años.
4	Sospechosos de anomalidad	Realizar biopsia, preferiblemente punción biopsia.
5	Altamente sospechoso de malignidad; una acción apropiada debería ser tomada.	Biopsia y tratamiento, según necesidad.
6	Malignidad conocida certificada por biopsia, pendiente tratamiento	Asegurar que el tratamiento sea completado.

Es fundamental que el radiólogo tenga un alto entrenamiento en imágenes de la mama (radiólogo mastólogo).

Para efectos prácticos, toda lesión no palpable o dudosamente palpable que sea vista por ultrasonido y que se decida ser biopsiada o extirpada debe marcarse mediante ultrasonido, ya sea por un radiólogo de la clínica o por un cirujano de mama con entrenamiento en ecografía mamaria. La marcación por ultrasonido puede llevarse a cabo mediante varias modalidades, entre las cuales están:

- Marcación con tatuaje en la piel y por coordenadas, informando la profundidad a la cual está la lesión (quitando la mayor presión posible que se ejerce sobre el transductor para que la profundidad sea lo más real posible)
- Mediante inyección de sustancias colorantes o medios de contraste en la lesión o en su periferia, como el carbón al 4% en suspensiones-estéril, ayudándose por coordenadas.
- Utilizando arpón en sus diferentes modalidades. Se recomienda que el arpón esté provisto de marcas para que el cirujano se oriente en cuanto a las distancias desde la piel y cuando se esté aproximando al objetivo.



- Mediante la inyección de sustancias radioactivas en el tumor o alrededor del mismo (ROLL=*RadioguidedOcultLessionLocalization*) y con la ayuda de sondas localizadoras.

MARCACIONES DE LAS LESIONES MEDIANTE ESTEROTAXIA

Básicamente las localizaciones de lesiones no palpables mediante esta tecnología se realizan con arpones y mediante inyección de sustancias radioactivas (ROLL). La localización usualmente está facilitada por los marcadores aplicados durante la biopsia o por las micro-calcificaciones residuales.

Las marcaciones, ya sean por ultrasonido o mediante estereotaxia, deben ser practicadas un par de horas antes de cirugía para disminuir *stress*, evitar la movilización accidental de los arpones y lograr la mayor radioactividad (vida media) de los radio-coloides inyectados. Es fundamental corroborar la presencia de la lesión no palpable, las microcalcificaciones o el clip metálico de marcación en la pieza quirúrgica antes de revertir de la anestesia al paciente y determinar la distancia del objetivo a la superficie de corte, lo cual se puede realizar abriendo la pieza quirúrgica o tomando mamografía de la pieza quirúrgica intraoperatoriamente mediante cabinas digitales. Estas son útiles, ya que están ubicadas en la sala de cirugía ocupando mínimo espacio, ahorran tiempo y evitan pérdidas del espécimen en circunstancias extremas durante el traslado a RX.

BIBLIOGRAFÍA

- Anuario Estadístico Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá Colombia 2009.
- Barton MB, Harris R, Fletcher SW. Does this patient have breast cancer? *JAMA* 1999; 282:1270-80.
- Bassett LW, Kimme-Smith C, Sutherland LK, ET AL. Automated and hand -held breast US: effect on patient management. *Radiology* 1987;165:103-108.
- Beyer T, Moonka R. Normal mammography and ultrasonography in the setting of palpable breast cancer. *Am J Surg* 2003;185(5):416-419.
- Eberl MM, Fox CH, Edge SB, Carter CA, Mahoney MC. BI-RADS classification for management of anormal: *JAM.Board.Fam Med.* 2006 .Mar-Apr; 19(2); 161-4 (Medline).
- Flobbe K, Bosch AM, Kessels AG, et al. The additional diagnostic value of ultrasono-



- graphy in the diagnosis of breast cancer. *Arch Intern Med* 2003;163:1199.
- Frankl .G. Screening and Detection of Breast Cancer. *Diagnostic and Management of Breast Cancer* .W.B. Saunders Co., 1988,: 11.
- Gaskill H, Aust J.B. Patient Evaluation .In *Treatment of Precancerous Lesions And Early Breast Cancer* .Williams and Wilkins 1993.:16.
- Homer MJ, Breast Imaging: pitfall, controversies, and some practical thoughts. *Radiol Clin North Am* 1985;23:459-472.
- NHS Cancer Screening Programmes. Available at <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/index.html>
- Robledo JF, Caicedo JJ, De Antonio R. Revista Colombiana de Cirugía. 2005; 20 (1): 4-20.
- Shetty MK, Shah YP, Sharman RS. Prospective evaluation of the value of combined mammographic and sonographic assessment in patients with palpable abnormalities of the breast. *J Ultrasound Med* 2003;22:268.
- The W, Wilson ARM. Definitive non-surgical breast diagnosis: the rol of the radiologist. *Clin Radiol* 1998; 53:84.
- Vargas HI, Agbunag RV, Khaikhali I. State of the art of minimally invasive breast biopsy: principles and practice. *Breast Cancer* 2000;7:379.



CAPÍTULO

10

CIRUGÍA CONSERVADORA Y ONCOPLÁSTICA DE LA MAMA



CAPÍTULO

10

Cirugía conservadora y oncoplástica de la mama

José Joaquín Caicedo Mallarino

En la historia del tratamiento del cáncer de la mama , fueron necesarios muchos años y estudios clínicos, para aceptar que la Cirugía conservadora era tan segura como la Cirugía radical en cuanto a sobrevida de las pacientes. Este paradigma fue cambiado gracias a conceptos como los del Dr Umberto Veronesi con sus estudios en Milán (35), y al Dr Bernard Fisher con sus estudios del NSABP (el B 06)(15) El profesor Veronesi desarrollo el concepto de Cuadrantectomía, que como su nombre lo indica implica la extirpación de un cuadrante de la mama en donde se encontraba el tumor. El Dr Fisher introduce el concepto de Lumpectomia o tumorectomías, con menor cantidad de tejido extirpado. Ambos conceptos son validos hoy, siendo lo mas importante obtener márgenes de resección libres de tumor. Ambos estudios tienen ya mas de 20 años de seguimiento comparando la Cirugía radical con la conservadora, y demostrando que no hay diferencias en sobrevida total, pero si en recaída local, siendo mayor para las pacientes sometidas al tratamiento conservador.

Claramente se demostró también que la Radioterapia Complementaria a la Cirugía conservadora disminuía la recaída local, y es en general un estándar actualmente aceptado. Sin embargo los mismos avances en equipos y forma de Radioterapia, la cual se considera casi mandatoria después de Cirugía conservadora, y los tratamientos sistémicos con Quimioterapia, terapias biológicas u Hormonoterapia, han disminuido mucho las tasas de recaída local a 10 años, considerando una tasa aceptable por debajo del 5-10%. La sobre-impresión con Radioterapia disminuye aun mas las tasas de recaída (3). En pacientes mayores de 70 o 75 años con estados muy tempranos y con ciertas características, puede discutirse el uso de Radioterapia en casos seleccionados(32) Se ha demostrado como la Radioterapia también tiene un impacto en la sobrevida total de las pacientes, mas en las que tienen ganglios positivos, aun después de Mastectomía. (13). Un reciente meta-análisis del EBCTCG demuestra como la Radioterapia no solo reduce la posibilidad de recaída local después de cirugía conservadora sino que tiene un claro impacto en sobrevida a 15 años(14). Existe cada vez mas evidencia sobre el uso de braquiterapia y Radioterapia parcial acelerada(33). Entre nosotros las Dra Delma Zea ha demostrado nuestra experiencia (11) en casos tempranos con tumores pequeños con ganglios negativos . El uso de balones como el Mammosite que se colocan en el lecho quirúrgico en el momento de la Cirugía conservadora y posteriormente se aplica a través del mismo la Radioterapia durante un tiempo mas corto ya tienen estudios importantes (6) y la Radioterapia intraoperatoria inicialmente utilizada por el grupo de Milán, tiene claramente su lugar (36). Ya existe un equipo en el INC de Bogotá. Existe incluso alguna evidencia de aplicar este tipo de radioterapia en pacientes con recaída local o con antecedentes de Radioterapia en tórax por linfomas (22, 24).

El concepto básico es otorgar un adecuado y seguro tratamiento oncológico logrando preservar la mama, y por lo tanto una mejor calidad de vida y menor impacto psicológico en las pacientes. A pesar de tener suficiente evidencia, todavía su uso apenas pasa el 50% de los casos. Inicialmente era solo dirigida a pacientes con estados tempranos, pero gracias a los estudios con Quimioterapia (18,29,21) y Hormonoterapia neo-adyuvante o primaria(12, 30), es posible reducir el tamaño de los tumores y es ahora posible ofrecerla a pacientes con estados mas avanzados. Se pueden obtener tasas de respuesta clinica de hasta 60 a

80% como se demostró inicialmente en el protocolo NSABP B18 (16) con respuestas patológicas completas (pCR) de hasta 14% cuando se utilizaban esquemas con antraciclinas, y podía subir hasta el 26% si se utilizaban esquemas con Taxanos como lo demostró el NSABP B27 (5). Hoy en día el manejo estandar con quimioterapia incluye un taxano. Se han logrado tasas de conversión a Cirugía conservadora entre el 50 a 70%, y se comienza a ver la relación que puede existir entre pCR y sobrevida (5,20). La terapia primaria con Hormonoterapia en pacientes con Receptores Hormonales (RH) positivos, obtienen pCR menores de 5-7%, pero comparables a las de la Quimioterapia en este mismo escenario, con mucho menos toxicidad, y con similares respuestas clínicas y de conversión a cirugía conservadora(12,30) . Hay que tener en cuenta que en nuestro medio podemos tener hasta un 75-80% de pacientes que expresan RH (34) y ya esta claramente demostrada la utilidad de la hormonoterapia tanto adyuvante como primaria (9). La adición de terapia biológica dirigida como el trastuzumab en casos de Her 2 +, ha aumentado las tasas de pCR hasta el 65%(8). La terapia primaria se esta convirtiendo en un escenario muy importante no solo para lograr mas cirugía conservadora, sino para tener la posibilidad de evaluar in vivo la respuesta del tumor a una determinada terapia, pudiendo tomar muestras del tumor durante el tratamiento y medir factores biológicos, muchas veces determinantes de respuesta.

Se puede utilizar tanto para carcinoma infiltrante o In situ siempre y cuando sean unifocales o localizados en el mismo cuadrante(19) Consideramos que se requiere mas entrenamiento y experiencia que la Cirugía radical, ya que involucra el concepto oncológico mas el estético. Las contraindicaciones absolutas se han venido reduciendo cada vez mas (7, 31, 17).No se debe hacer si existen contraindicaciones para Radioterapia, no adecuada relación seno tumor después de terapia preoperatoria, primer trimestre del embarazo, verdadera multicentricidad tumoral (varios focos en distintos cuadrantes), o cuando la paciente no la desee o no tenga acceso a la Radioterapia. Antecedentes de Radioterapia en ese seno la contraindican relativamente. Tumores en posición central o varios focos en un mismo cuadrante pueden ser hoy en día candidatas para este tipo de manejo gracias a las nuevas técnicas quirúrgicas, lo que llamamos Cirugía Oncoplástica. En pacientes menores de 35 años puede ser una contraindicación relativa, aunque hay información reciente que sugiere que no hay impacto en sobrevida, compa-

rándola con pacientes mayos de 40 años. Se tenía cierto temor por la alta expectativa de vida y por lo tanto mas posibilidad de recaída. lo mismo que enfermedades del colágeno, pero son conceptos discutibles a la luz de las nuevas terapias sistémicas. Si se determina una prueba de BRCA 1 o 2 positiva, podría ser una mejor opción una mastectomía con reconstrucción inmediata.

Son varios los términos usados para referirse a la Cirugía conservadora: mastectomía parcial, tumorectomías o Cuadrantectomía y estos hacen referencia mas a la cantidad de tejido extirpado, pero se pueden considerar sinónimos. El objetivo de la Cirugía conservadora es extirpar el tumor con márgenes libres, conservando un adecuado aspecto estético.

En las lesiones no palpables se requiere algún tipo de marcación preoperatoria que puede ser con guía de alambre, con un procedimiento conocido como ROLL(radio occult lesion localization) o localización radioguiada de lesión oculta . Este ultimo consiste en la inyección de un radio coloide , el mismo que se utiliza para el ganglio centinela y se practica la resección de la lesión guiado por una gamasonda. Nosotros tenemos publicada nuestra experiencia inicial junto con la de Ganglio Centinela(10). La marcación generalmente la hace el Radiólogo, ya sea guiado por Mamografía o Ultrasonido. No es un procedimiento sencillo ya que se parte de la base de lesiones no palpables, y puede ocurrir desplazamiento del alambre, y se depende de la acertada marcación. Normalmente cuando se ha tomado una biopsia por esterotaxia o por procedimientos con vacío con el Mammotome o la biopsia Suros, se deja el lecho marcado con un clip de titanio que servirá como referencia para la posterior marcación. Igualmente una vez que la pieza quirúrgica se extraiga, se debe tomar una auto-mamografía del espécimen, para confirmar que se extirpan las microcalcificaciones o la masa requerida, con el alambre o clip de marcación. Existen en el comercio actualmente aditamentos que permiten tomar la placa dentro de la sala de Cirugía, ahorrando tiempo quirúrgico y anestésico. Siempre se debe dejar marcado el lecho quirúrgico con unos clips metálicos lo cual orientará al Radioterapeuta para la posibilidad de una sobreimpresión o boost que parece disminuir la recaída local(7, 4).

Las incisiones en piel se pueden hacer por encima del tumor siguiendo las líneas de tensión de la piel, o siguiendo incisiones utilizadas

en la Cirugía Plástica. Esto ultimo es lo que llamamos hoy Cirugía Oncoplástica(28,25,23,27). Se puede utilizar cualquiera de las técnicas de mamoplastia de reducción, y se practica una Cuadrantectomía. La vemos de mucha utilidad sobre todo en tumores de localización central o en cuadrantes superiores o internos, en donde las incisiones en piel se quedarían viendo (Fig 1). La pieza Quirúrgica se debe marcar en forma adecuada para orientar al Patólogo especialmente para definir los márgenes de sección, y poder definir que se encuentren libres de tumor. Se marcan con sedas o algunos Cirujanos con tintas de diferente color. Lo importante es que vayan adecuadamente orientados. Se puede hacer ampliación intraoperatoria de márgenes, y marcamos la parte mas externa con tinta china.

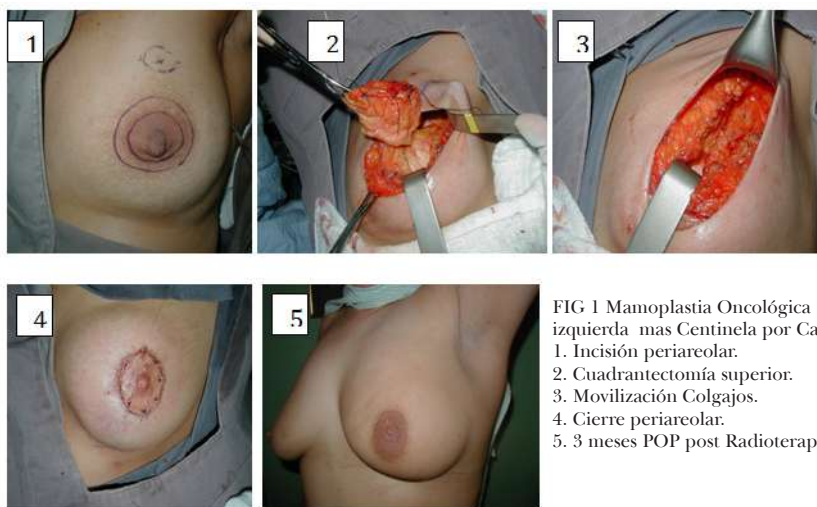


FIG 1 Mamoplastia Oncológica izquierda mas Centinela por Ca.
 1. Incisión periareolar.
 2. Cuadrantectomía superior.
 3. Movilización Colgajos.
 4. Cierre periareolar.
 5. 3 meses POP post Radioterapia

Las complicaciones mas frecuentes aunque raras (menos del 5%), son hematomas que a veces requieren reintervención e infección (7). Si uno o dos márgenes salen comprometidos, la paciente puede ser llevada a re-escisión si el tamaño del seno lo permite. Toda paciente que es candidata a Cirugía conservadora debe saber que existe la posibilidad de una segunda intervención. Si todos los bordes salen con tumor, quiere decir que la extensión va mas allá de lo que la clínica o las imágenes muestran. Hoy en día la Resonancia nuclear magnética mamaria con contraste de gadolínico, puede mostrar mejor la extensión de los tu-

mores especialmente en senos densos por mamografía, y podría hacer cambiar la conducta quirúrgica hasta en un 20% de los casos. Puede evidenciar cáncer contralateral hasta en un 3% de las pacientes y ha aumentado el número de las pacientes que van a Mastectomía (26) aunque su uso de rutina esta cuestionado Se requieren no solo buenos equipos sino Radiólogos altamente entrenados y que deben ser los mismos que interpretan la Mamografía y Ecografía mamaria. Afortunadamente contamos con ambas situaciones.

Este concepto de Cirugía Oncoplástica es relativamente nuevo, sin embargo nuestro grupo viene trabajándolo desde 1996 y esa experiencia inicial fue publicada (28). Hoy en día se considera que todo Cirujano de seno debe tener entrenamiento en técnicas Oncoplásticas, que no es mas que combinar las ya conocidas técnicas de Cirugía plástica de reducción extirpando el tumor. Esto ha permitido muchas veces márgenes de resección mas amplios, y por lo tanto menos posibilidad de márgenes comprometidos(23), y a la vez incisiones mas estéticas, especialmente para los tumores en cuadrantes superiores e internos, lo mismo que en localización central(25) Igualmente se pueden realizar en mismo tiempo quirúrgico o en forma diferida, procedimientos contralaterales de simetrización, con resultados ideales.(25,27) Muchos de los casos los practicamos en conjunto con nuestros colegas Cirujanos plásticos y reconstructivos Oncológicos.



Fig 2. Mamoplastia Oncológica Bilateral.
Ca seno izquierdo. Compensatoria lado derecho

La palabra clave y lo que mas se debe vigilar cuando se practica una cirugía conservadora es la recaída local que generalmente se presenta

en el lecho quirúrgico y en los primeros 2 a 5 años(7). Los márgenes positivos son el principal factor pronóstico para recaída local, aunque hay discusión al respecto . Hay inclusive discusión sobre que se considera márgenes negativos, y el rango va desde una línea celular hasta 1 a 2 cm. Cuando la recaída se presenta posterior a los 5 años o cuando se presenta en un sitio distante al tumor primario, puede tratarse de un segundo primario. En todo caso queda el recurso de una mastectomía en ese momento. El otro aspecto a controlar es el estético que con adecuado manejo de la Cirugía oncoplastica ha mejorado mucho.

Nosotros hemos venido evolucionando en este concepto y prácticamente toda la Cirugía conservadora que realizamos se enmarca dentro del concepto Oncoplástico en forma unilateral , o bilateral para obtener simetría.

Cualquier procedimiento conservador en cáncer de seno infiltrante debe ir acompañado de disección de ganglio centinela o vaciamiento ganglionar axilar según el caso(10,19) (ver capítulo de manejo axilar). dependiendo de las incisiones utilizadas, se pueden practicar por la misma herida, o con incisiones separadas. Como en la gran mayoría de las pacientes se requiere Radioterapia, la paciente debe ser instruida sobre como disminuir la posibilidad de linfedemas con el adecuado uso de mangas de soporte elástico y rehabilitación con Fisioterapia. El uso de sostén post operatorio nos ayuda a dar soporte a la mama y a desinflamar también.

Después de obtener la Patología definitiva y decidir que no se requiere volver a intervenir, la paciente con su médico definirán el tratamiento sistémico a seguir (quimioterapia u hormonoterapia o la combinación de ambos)(19). En todo caso cualquier opción incluyendo la Radioterapia, no se lleva a cabo antes de 20 días a 1 mes después de Cirugía.

En la serie nuestra (Robledo JF Caicedo JJ) desde 1989 al 2011 (21 años) hemos venido practicando Cirugía conservadora en un buen número de pacientes, y prácticamente desde el año 1996, venimos aplicando el concepto de Cirugía Oncoplástica en la mayoría, especialmente en aquellas que tienen tumores de Cuadrantes superiores o internos, en donde la clásica Cuadrantectomía deja cicatrices muy visibles. Nos gusta utilizar mucho la técnica periareolar (fig 1) con muy buenos resultados estéticos y Oncológicos; En caso de tumores externos, generalmente utilizamos la técnica de la Cuadrantectomía clásica, pero

hacemos algún tipo de reubicación del complejo areola-pezones para evitar el desplazamiento post radioterapia. En tumores de cuadrantes inferiores se pueden utilizar las técnicas de mamoplastia de reducción convencional (Pitanguy o DM Fig 2)

Tenemos la siguiente experiencia:

Casos totales de Cirugía	2.464
Casos de Cirugía conservadora	1.496 (61%)
Recaída local	4.4%
Tiempo medio de seguimiento	

Estamos bastante bien acorde a los estándares mundiales

CONCLUSIONES

La Cirugía conservadora del cáncer de mama, es uno de los ejemplos en el cambio de conducta de procedimientos menos radicales y altamente efectivos en el tratamiento de esta patología cada vez mas frecuente y es una técnica que se puede ofrecer cada vez a mas pacientes con ciertas características, con una buena seguridad oncológica y con resultados estéticos cada vez mejores gracias al manejo multidisciplinario y el apropiado entrenamiento de los cirujanos de mama. La recaída local es cada vez menos frecuente gracias a la moderna Radioterapia y a la mejoría en los tratamientos sistémicos

BIBLIOGRAFIA

1. Al-Ghazal SK, Fallowfield L, Blamey RW. Does cosmetic outcome from treatment of primary breast cancer influence psychosocial morbidity? *Eur J Surg Oncol* 1999;25:344-46. and 571-73
2. Arvold ND, Taghlan AG, Niemierko A et al. Age, breast cancer subtype approximation and local recurrence after breast conserving therapy. *J Clin Oncol* 29(29): 3885-3891, 2011
3. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard Radiotherapy with or without additional radiation. *Nejm* 345(19):1378-1381, 2001
4. Bartelink H, Boost of radiotherapy in breast conservative treatment. *N Eng J Med* 345(19):1378-1387, 2001
5. Bear HD, Andersen S, Brown A et al. Effect of tumor response adding sequential preoperative docetaxel to preoperative Doxorubicin an Cyclophosphamide; preliminary results of NASBP B 27. *J Clin Oncol* 21(22): 4165-4174, 2003
6. Bensaleh, Saleh et al. Review of MammoSite Braquytherapy. Advantages , disadvantages and clinical outcomes. *Acta Oncológica* 48(4);487-494, 2009
7. Buchholz TA, Hunt KK. Breast conserving therapy. *Diseases of the breast. Fourth edition. Chapter 37* p 507-521
8. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D et al. Significantly higher Pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel and epirubicin chemotherapy, in patients with operable her 2 positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3676-3685
9. Caicedo JJ, Quintero E, Robledo JF et al. Cancer de seno y Hormonoterapia *Rev Col Cir.* 22(1);47-71, 2007
10. Caicedo JJ, Robledo JF. Ganglio centinela. Un nuevo concepto, una nueva técnica quirúrgica. *Rev Col Cir.* 2005;20(3):124-134
11. Delma Zea et al. En publicación Universitas. Comunicación personal
12. Dixon JM Andreson TJ Miller. Neoadjuvant endocrine therapy of breast Cancer: a surgical perspective. *Eur J Cancer* 2002 38: 2214-2221
13. EBCTCG Effects of Radiotherapy and differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 year survival; an overview of randomize trials *Lancet* 366: 2087-2166
14. EBCTCG Effect of Radiotherapy after breast conserving Surgery on 10 year recurrence and 15 year Breast Cancer death: Meta-analysis of individual patients data. 10801 women in 17 randimized trials . Published on line, www.thelancet.com oct 20, 2011
15. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer *N Eng J Med* 347: 1233-1241,2002
16. Fisher B, Brown A, Mamounas E et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operative breast cancer; findings of NSABP B 18. *J Clin Oncol.* 16;2672-2685, 1998
17. Fitzal F, Gnant M. Breast conservation: evolution of Surgical Strategies. *Breast Journal,* 12, 2006;165-173
18. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on loco-

regional disease in women with operable breast cancer. Findings from the NSABP B 18. *J Clin Oncology*. 15(7): 2483-2493 1997

19. Guías NCCN. www.nccn.org

20. Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith IC et al. Neoadjuvant docetaxel in breast cancer. *The Aberdeen Trial*. *J Clin breast cancer*, 2002;2:69-74

21. Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU et al. Management of stage III primary breast cancer, with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy. *Cancer* 62:2507-2616, 1988

22. Intra M, Gentilini O, Veronesi P et al. A new option for early breast cancer patients previously irradiated for Hodgkin's disease; intraoperative Radiotherapy with electrons (ELIOT) *Breast Cancer Res*: 2005, 7(5);828-832

23. Kaur N, Petit JY, Rietjens M et al. Comparative study of surgical margins in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:539-45

24. Kraus U, Bauer L, Scheda A. Intraoperative Radiotherapy (IORT) is an option for patients with localized breast recurrences after previous external-beam Radiotherapy. *BMC Cancer*, 2007, 7: 178

25. Masetti R, Di Leone A, Franceschini G et al. Oncoplastic Techniques in the conservative treatment of breast cancer: an overview. *Breast Journal*. 12(2):174-180, 2006

26. Miller BT, Abbott AM, Tuttle TM et al. The influence of preoperative MRI on breast cancer treatment. *Ann Surg Oncol* 2011

27. Nahebedian MY. *Oncoplastic Surgery of the breast*. 2009. Elsevier

28. Ordoñez G, Ramirez C, Caicedo JJ, Robledo JF, Gutierrez R. Mamoplastia Oncológica. *Rev Col Cir Plast Reconstr*. 5(2):97-104, 1999

29. Rastogi P, Anderson S J, Bear H et al. Preoperative chemotherapy updates of the NSABP B 18 and B 27 trials. *J Clin Oncol*. 26:778-785, 2008

30. Semiglazov VV, Semiglasov VG et al. Phase 2 randomised trial of primary endocrine therapy vs chemotherapy in post menopausal patients with ER positive breast cancer. *Cancer* 2007 110: 244-254

31. Silva O, Zurrida S. *Breast cancer. A practical guide*. Third edition. Elsevier Saunders 2005

32. Smith BD, Gross CP, Smith GL effects of Radiotherapy for older women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 98: 681-690, 2006

33. Smith GL, Xu Ying, Buchholz TA et al. Brachytherapy for accelerated partial breast Irradiation: a rapidly emerging technology in Breast Cancer care. *J Clin Oncol* 29(2); 157-165, 2011

34. Robledo JF, Caicedo JJ, De Antonio R. Analisis de sobrevivida en una cohorte de 1328 pacientes. *Rev Col Cir* 20(1): 4-20, 2005

35. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty year follow up of a randomized trial comparing breast conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Eng J Med* 347: 1227-1232, 2002

36. Veronesi U, Orrechia R, Luini A et al. Focalised Intraoperative Irradiation after conservative Surgery for early stage Breast Cancer. *Br J Surg*, 10(suppl 3):84-89. 2001.

CAPÍTULO

11

**MASTECTOMÍA
RADICAL Y
MASTECTOMÍA RADICAL
MODIFICADA**



Mastectomía radical y mastectomía radical modificada

Claudia Ramírez

Desde el siglo XIX, Halsted demostró que la **mastectomía radical** (MR) lograba control local y regional en cáncer de seno, sustentado en la teoría de que el cáncer de seno era una enfermedad que progresaba de forma ordenada desde el tumor inicial, a ganglios regionales y luego a sitios distantes (metástasis). De esta manera la mastectomía radical le dio cuerpo a la teoría de control local agresivo como arma terapéutica.

En el siglo XX, Murphy, Patey y Dyson comenzaron a proponer modificaciones a la técnica de MR de Halsted, primero con la preservación de los pectorales (mayor y menor), que generó lo que hoy conocemos como **mastectomía radical modificada** (MRM) y en otras ocasiones preservando únicamente el pectoral mayor con sacrificio del pectoral menor.

La mastectomía radical de Halsted para manejo de carcinomas de seno comprendía la remoción de todo el tejido mamario, los músculos pectoral mayor y menor, y los tres niveles de ganglios axilares, igual que la disección ganglionar supraclavicular.

Publicaciones como las de Haagensen y Shout en 1943 documentaron una recurrencia local del 46% y sobrevida del 6% con MR como único tratamiento para cáncer de seno localmente avanzado.

Baker y colaboradores compararon resultados de la MRM con la MR, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en sobrevida a cinco años y recaída local o regional entre las dos modalidades quirúrgicas.

Los resultados del NSABP B-04 (**ACLARAR LA SIGLA ANTERIOR**), en el cual se randomizaron pacientes con cáncer de seno a tratamiento con mastectomía radical, mastectomía total o mastectomía total con radioterapia adyuvante, revelaron que no existía beneficio de la MR sobre otras técnicas quirúrgicas menos radicales.

La aplicación de quimioterapia como tratamiento primario en pacientes con carcinoma de seno localmente avanzado, demostró que aumenta la posibilidad de resección quirúrgica, tornando las indicaciones para mastectomía radical cada vez más selectivas.

La mastectomía radical, con quimioterapia y radioterapia continúa siendo una alternativa terapéutica para algunos casos avanzados de cáncer de seno con respuesta parcial al tratamiento y casos de cáncer de seno recurrente.

Actualmente el control óptimo del carcinoma de seno localmente avanzado se logra mediante quimioterapia primaria, seguida de cirugía y radioterapia.

En el tratamiento quirúrgico del estado IV, se recomienda la cirugía para paliación de síntomas (hemorragia, ulceración, infección etc.). Sin embargo, han surgido datos que soportan el uso de cirugía radical como parte del tratamiento multimodal de pacientes estado IV con enfermedad metastásica estable.

La mastectomía radical se realiza mediante una incisión oblicua que se origina abajo, sobre la línea para esternal dirigida a la axila, incisión con elipse depiel que incluye en bloque la glándula mamaria, pezón y areola, músculos pectoral mayor y menor y la disección axilar completa (niveles I, II y III). El diseño de la incisión debe incluir la cicatriz de la biopsia previa y el tumor original con un margen por lo menos de 3-4 centímetros de los bordes del tumor (Foto 1).

FOTO 1. MASTECTOMÍA RADICAL IZQUIERDA.



Defecto resultante del sacrificio de músculos pectoral mayor y pectoral menor. **¿Fuente?**

En la mastectomía radical modificada la técnica es la misma, únicamente se diferencia porque se respetan los músculos pectoral mayor y menor, lo cual genera menor deformidad de la pared del tórax al preservar los grupos musculares (Foto 2).

FOTO 2. MASTECTOMÍA RADICAL MODIFICADA DERECHA. **¿Fuente?**



Las diferentes variaciones en la incisión de piel se derivan principalmente de la localización del tumor, para cumplir con los criterios oncológicos previamente descritos en la resección.

Estas técnicas radicales cada día se usan menos, sin embargo hay ocasiones en las cuales están indicadas, como en estados localmente avanzados, con pobre respuesta a tratamientos primarios con quimio u hor-



monoterapia, o por infiltración directa y persistente de músculos pectorales, o en cirugías con criterio higiénico-paliativo, que en ocasiones requieren sacrificios grandes de piel y tejidos blandos que obligan a la rotación de colgajos para cubrimiento.

MASTECTOMÍA PRESERVADORA DE COMPLEJO AREOLA Y PEZÓN (MPCAP)

Al igual que en otras áreas de la cirugía, la mastología se ha movido de procedimientos muy radicales a técnicas menos radicales y mínimamente invasivas, basándose en el deseo de obtener un mejor resultado estético y minimizar la mutilación resultante del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama.

En los últimos 40 años la mastectomía radical ha sido remplazada por una serie de procedimientos quirúrgicos más moderados, incluyendo la mastectomía radical modificada, la cirugía conservadora, la resección del *ganglio centinela*, la mastectomía preservadora de piel, hasta llegar a la mastectomía preservadora del complejo areola y pezón.

La mastectomía preservadora de complejo areola-pezón, fue descrita inicialmente por Freeman en 1962, que la denominó mastectomía subcutánea. El procedimiento comprendía la remoción del tejido mamario por incisión submamaria o toracomamaria, preservando el complejo areola-pezón, y se recomendó inicialmente para mastitis crónica recurrente.

Los beneficios de la preservación del complejo pezón y areola se definen en un mejor resultado estético y la disminución de la sensación de mutilación por parte de la paciente. Si bien hoy existe gran desarrollo en la reconstrucción plástica del complejo areola-pezón (CAP) nunca el complejo creado de *novo* es igual al original. Preservarlo ofrece, entre otras, la preservación del CAP original con sus propiedades únicas de forma, volumen, proyección, color y textura. Y como segundo punto de importancia, al preservarse preserva una cantidad importante de piel en el punto de máxima proyección de la glándula mamaria.

El debate sobre la seguridad de la mastectomía preservadora del complejo areola pezón (CAP) se centra sobre los estudios anatómicos de la areola. La primera descripción anatómica detallada fue realizada por Montgomery en 1837. Describió las prominencias areolares que llevan



su nombre y demostró que algunos ductos lactíferos se vacían en la areola. En 1980, Smith y colaboradores realizaron cortes seriados a tubérculos de Montgomery, encontrando en 97% de las veces que estos se asocian a ductos lactíferos. El pezón obviamente contiene ductos que drenan el parénquima mamario y este tejido ductal es vulnerable a transformación neoplásica.

Rusby y colaboradores realizaron cortes transversos en especímenes de mastectomías y reconstrucciones tridimensionales posteriores, demostrando que al dejar un espesor de dos milímetros en el pezón, se extrae 96% de los ductos, manteniendo 50% del riego sanguíneo.

Varios grupos que realizan la MPCAP, tanto para reducción de riesgo (mastectomía profiláctica) como para tratamiento de cáncer de seno, han reportado sus resultados. La recurrencia global varía entre 0-44% y la recurrencia en pezón varía de 0-12%.

En el estudio prospectivo de Gerber y colaboradores, comparando la mastectomía preservadora de CAP, mastectomía preservadora de piel y la MRM, presentan una recurrencia de pezón (1,6%) en el grupo de mastectomía preservadora de CAP, sin demostrarse en todo el estudio y en los tres grupos diferencias significativas en recurrencia local, a distancia o sobrevida global.

MASTECTOMÍA PRESERVADORA DE AREOLA (MPA)

Pocos han estudiado la areola como entidad separada y aún menos han intentado identificar el riesgo de cáncer en la areola separado del pezón.

Simmons y colaboradores realizaron un análisis retrospectivo de 217 piezas quirúrgicas de mastectomías buscando compromiso del pezón, areola o ambos, encontrando en dicha revisión compromiso de areola en dos de 217 (0,9%) y en ambos casos se trataba de tumores grandes (mayores de cinco centímetros) de localización central. Basándose en este análisis patológico y otros publicados, hoy se realiza MPA en pacientes con carcinoma ductal *in situ*, carcinomas infiltrantes pequeños de localización periférica y en mastectomías profilácticas.

La preservación de la areola se logra mediante múltiples incisiones y depende básicamente de la localización del tumor, la localización de

la incisión previa de la biopsia, el tamaño y forma del seno y de la areola.

El procedimiento quirúrgico reseca el pezón, la herida previa de la biopsia, todo el parénquima mamario, al igual que el vaciamiento axilar o el *ganglio centinela*, según esté indicado, dejando la areola y la piel para proceder a la reconstrucción inmediata. De esta forma la incisión puede ser transversa, en raqueta o dentro de la incisión en T invertida para mamoplastia de reducción o aún una incisión triple (mastectomía, resección biopsia previa y centinela o vaciamiento). (Fotos 3 y 4).

FOTO 3. MASTECTOMÍA PRESERVADORA DE AREOLA.



Incisión radiada en raqueta. ¿Fuente?

FOTO 4. MASTECTOMÍA PRESERVADORA DE AREOLA.



Incisión transversa. ¿Fuente?

MASTECTOMÍA PRESERVADORA DEL COMPLEJO AREOLA PEZÓN (MPCAP)

La aplicación de esta técnica quirúrgica se define sobre una base de individualización de cada paciente. Se indica, igual que las anteriores, en dos situaciones: en cirugía de disminución de riesgo (mastectomía profilácticas) y en tratamiento de cáncer de seno.

Se recomienda en casos de cáncer que esté localizado a más de dos centímetros del pezón (localización periférica), tumores pequeños (tres centímetros o menos), sin factores de riesgo para recaída, unido esto a una biopsia de los conductos terminales retroareolares negativa para carcinoma. Todo lo anterior, unido al deseo de la paciente de conservar el CAP. Si se documenta carcinoma oclulato al momento del estudio de patología, el pezón e inclusive la areola deben ser removidos en el momento de la mastectomía o en un tiempo quirúrgico posterior. (Fotos 5 y 6).

FOTO 5. MASTECTOMÍA PRESERVADORA DE CAP DERECHA.



Incisión radiada. **¿Fuente?**

FOTO 6. MASTECTOMÍA PRESERVADORA DE CAP BILATERAL PROFILÁCTICA.



Reconstrucción con prótesis bilateral subcutánea. **¿Fuente?**



MASTECTOMÍA PRESERVADORA DE PIEL (MPP)

En esta técnica quirúrgica se preserva la mayor parte de piel del seno afectado. La incisión utilizada difiere por cuanto se prefiere un abordaje circunareolar, el tallado de los colgajos dermograsos no difiere de la técnica de mastectomías no preservadoras de piel, como tampoco la necrosis de colgajos nativos en las dos técnicas, que se encuentra alrededor del 11%.

Se utiliza en carcinomas de localización central cercana al CAP, estados tempranos sin compromiso de piel casos clínicos con buena respuesta al tratamiento primario de quimioterapia u hormonoterapia.(Fotos 7, 8, 9)

FOTO 7. MASTECTOMÍA PRESERVADORA DE PIEL.



Reconstrucción inmediata con colgajo de ancho dorsal y prótesis retro muscular. Incisión en raqueta para bordaje axilar misma vía. [¿Fuente?](#)

FOTO 8. MASTECTOMÍA PRESERVADORA PIEL SENO IZQUIERDA.



Reconstrucción colgajo TRAM, reconstrucción pezón y areola. Mamoplastia compensadora contralateral. [¿Fuente?](#)



FOTO 9. MASTECTOMÍA PRESERVADORA DE PIEL BILATERAL, POR CARCINOMA BILATERAL DE SENO.



Reconstrucción colgajo TRAM, reconstrucción pezón bilateral y tatuaje de areola. (6 años POP). **¿Fuente?**

FOTO 10. MASTECTOMÍA PRESERVADORA DE PIEL.



Incisión transversa, incisión separada en axila, reconstrucción inmediata con ancho dorsal y prótesis. **¿Fuente?**

BIBLIOGRAFÍA

Baker R, Montague A, Childs J.A .Comparison of modified radical mastectomy to radical mastectomy in the treatment of operable breast cancer.*Ann Surg.* 1979;189:553.

Barbiera GV, Roo R, Feng L, et al. Effect of Primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage Iv disease and an intact primary tumor. *Ann SurgOncol.* 2006; 13: 776-782

De Lena M, Varini M, Zucali R, et al. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Result of chemotherapy-radiotherapy vs chemotherapy- surgery. *Cancer*

Clin Trials.1981; 4: 229-236.

Denewer A, Farouk O. Can nipple-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction with modified extended latissimusdorsi muscular flap improve the cosmetic and functional outcome among patients with breast carcinoma? *World J Surg*. 2007; 31(6): 1169-1177

Fisher B, et al. Twenty-five years follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 2002; 347:567-574.

Freeman BS. Subcutaneous mastectomy for benign breast lesions with immediate or delayed prosthetic replacement. *PlastReconstrSurg Transplant Bull*. 1962; 30: 676-682.

Gerber B, Krause A, Reimer T, et al. Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. *Ann Surg*. 2003; 238(1): 120-127.

Halsted W. The results of operations for the cure of cancer of the Breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Ann Surg*. 1894,5:497-555.

Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Dose aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery*.2002; 132: 620-626.

Perloff M, Leesnick GJ, Korzun A, et al. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: a cancer and leukemia group B study. *J ClinOncol*. 1988; 6 : 261-269.

CAPÍTULO

12

CARCINOMAS IN SITU



Carcinomas *in situ*

José Fernando Robledo Abad

CARCINOMA DUCTAL IN SITU

El carcinoma ductal *in situ* de la mama (CDIS) comprende una serie de condiciones proliferativas malignas intraductales que pueden o no ser precursores de carcinomas invasivos de la mama.

Antiguamente el carcinoma ductal *in situ* constituía un diagnóstico relativamente raro. La mayoría de ellos se diagnosticaba cuando conformaban masas palpables o en forma incidental en resecciones mamarias motivadas por lesiones benignas. El tratamiento más comúnmente empleado era la mastectomía total y por muchos años se desconocieron aspectos de su pronóstico, de su historia natural y de sus particularidades anatómo-patológicas.

Con el uso cada vez más frecuente de la mamografía, ya sea en programas organizados de tamizaje o la que se realiza en forma esporádica, el diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* se ha vuelto mucho más

frecuente y su presentación en forma de masa palpable es hoy poco habitual en las comunidades donde se ha establecido el uso de la mamografía de tamizaje.

La forma más común de presentación del CDIS en esta época es en forma de agrupaciones de calcificaciones polimorfas, normalmente asintomáticas en estudios mamográficos.

El CDIS puede presentarse también como telorreas sanguinolentas o acuosas, como eczema del pezón en la *Enfermedad de Paget*, y ocasionalmente como una lesión palpable.

En Estados Unidos, Ernester y colaboradores encontraron que por cada 1.300 mamografías practicadas se diagnostica un caso de CDIS.

El CDIS es más frecuente en mujeres jóvenes y constituye alrededor del 20% del total de carcinomas mamarios diagnosticados en países del primer mundo.

Desde el punto de vista de factores de riesgo predisponentes, estos suelen ser los mismos que se observan para el carcinoma infiltrante de la mama. En pacientes con mutaciones deletéreas en BRCA 1-2 que son sometidas a mastectomías profilácticas, la incidencia de CDIS suele ser mayor en aquellas pacientes intervenidas en edades más avanzadas.

Desde el punto de vista de la clasificación patológica, existen distintas formas de agruparlos. Una de estas observa la morfología del carcinoma dentro del ducto y estos serían papilar, micropapilar, cribiforme o sólido. Es posible diferenciarlos por el grado histológico en: de bajo grado, grado intermedio o alto grado. También si se asocian a comedonecrosis o no. En general, se acepta que los carcinomas asociados a un alto grado histológico con comedonecrosis conllevan un mayor riesgo de multicentricidad y de recaídas locales.

Se han estudiado múltiples biomarcadores en CDIS, entre ellos los receptores hormonales, la sobreexpresión del oncogen HER 2, el índice de proliferación KI67, diferentes ciclinas, proteínas de angiogénesis y COX 2.

Se ha observado que, en general, 90% de la CDIS presenta receptores hormonales positivos y menos del 20% presentan oncogen HER 2 sobreexpresado. Sin embargo, los CDIS de alto grado con comedonecrosis, presentan sobreexpresión del oncogen HER2 hasta en 60% de

los casos y el número de casos con receptores hormonales negativos es sustancialmente más alto. Se ha observado que los CDIS que presentan receptores de estrógeno negativos presentan tasas más elevadas de recaídas locales.

El papel de la expresión de oncogen HER 2 en CDIS está siendo estudiado hoy a través del ensayo clínico B-43 *“A Phase III Clinical Trial Comparing Trastuzumab Given Concurrently with Radiation Therapy and Radiation Therapy Alone for Women with HER2-Positive Ductal Carcinoma In Situ Resected by Lumpectomy”*.

Si bien los carcinomas intraductales pueden ser multicéntricos, se sabe por los estudios de Holland y colaboradores que la mayoría de ellos presentan un patrón segmentario, pudiendo presentarse con brechas a lo largo del ducto.

Es importante descartar la presencia de microinvasión cuando se evalúa un CDIS. Esta puede presentarse hasta en el 2,4% de los casos y su presencia implica un cambio de estado clínico a T1.

El manejo del carcinoma ductal in situ es principalmente quirúrgico. Se sabe que la mastectomía total ofrece altas tasas de curación de la enfermedad. La tasa de recaída local invasiva después de mastectomía total para tratamiento de CDIS fue de 0,5% en el estudio de Lee y colaboradores. La tasa de recaída local después de cirugía conservativa fue sustancialmente más alta (12%). Sin embargo, la mortalidad específica por carcinoma después de 12 años fue sensiblemente igual en ambos grupos (08% vs. 1%).

En pacientes con CDIS que son tratadas con cirugía conservativa de la mama ha existido gran interés en determinar la adecuada distancia del margen de sección hasta los límites del tumor. Tradicionalmente se ha aceptado que una distancia de un centímetro es suficiente. Dunne, Burk, Morrow y Kell realizaron una extensa revisión de los estudios publicados. Concluyeron que márgenes de sección libres de tumor de más de dos milímetros ofrecían un control de la enfermedad significativamente mejor que cuando el margen era menor de 2 mm. Sin embargo, no encontraron diferencias entre márgenes de dos milímetros y de más de cinco milímetros.

Ha existido un debate en torno a si la radioterapia complementaria es necesaria en todos los casos de pacientes con CDIS tratadas con cirugía conservativa.

El estudio NSABP-17 estudió el efecto de la radioterapia en pacientes tratadas con cirugía conservativa. Se observó que la tasa de recaída local disminuyó significativamente (32% en el grupo control vs. 16% en el grupo tratado con RTX).

En un estudio similar practicado por EORTC en 1.010 pacientes con CDIS detectado principalmente por mamografía, la tasa de recaída local después de 10 años en pacientes que no recibieron RTX fue de 26%, mientras que en el grupo tratado con radioterapia fue de 15%.

Silverstein y colaboradores han realizado una serie de análisis retrospectivos en su serie institucional de pacientes con CDIS. Como resultado de estos, han construido el índice de Van Nuys, que relaciona el tamaño del tumor, clasificación histopatológica en la que tiene particular importancia la presencia de comedonecrosis, la distancia del tumor al margen de sección y la edad de la paciente. Este índice genera una calificación que va de 4 a 12, de la que se deriva una recomendación de tratamiento.

Tamaño tumoral:

1 a 15 mm.	Calificación 1
16 a 40 mm.	Calificación 2
Más de 40 mm.	Calificación 3

b) Margen tumoral:

Más de 10 mm.	Calificación 1
1 a 10 mm.	Calificación 2
Menos de 1 mm.	Calificación 3

c) Clasificación histopatológica:

Grado nuclear 1 ó 2 sin necrosis.	Calificación 1
Grado nuclear 1 ó 2 con necrosis.	Calificación 2
Grado nuclear 3 con o sin necrosis.	Calificación 3

d) Edad de la paciente:

Más de 60 años de edad.	Calificación 1
-------------------------	----------------

De 40 a 60 años de edad.	Calificación 2
Menos de 40 años de edad.	Calificación 3

Así, las pacientes con calificaciones de 4 a 6 podrían ser tratadas exclusivamente con resección quirúrgica; aquellas con calificaciones de 7 a 9, con cirugía más radioterapia complementaria, y quienes presenten calificaciones de 10 a 12 deberán ser tratadas mediante mastectomía total.

Es importante anotar que este índice y sus recomendaciones han sido cuestionados por provenir de análisis retrospectivos de una sola institución. Los análisis prospectivos mencionados no han podido detectar subgrupos de pacientes que podrían ser tratadas exclusivamente con resección quirúrgica.

El uso de disección de ganglio *centinela* ha sido otro tema controversial en el tratamiento del CDIS. Cox y colaboradores han informado que un 5% de pacientes con CDIS sin evidencia de invasión o microinvación pueden presentar células tumorales en los ganglios centinela. Sin embargo, el significado de este hallazgo no es claro. En general, no se recomienda la disección de ganglio centinela en CDIS, salvo en pacientes con CDIS de alto grado con comedonecrosis o en aquellas que serán tratadas con mastectomía total por la dificultad de practicar dicha disección en pacientes que en su patología definitiva presenten focos de microinvación o franca invasión no sospechada al estroma antes del procedimiento definitivo.

La utilidad del tamoxifen en el manejo de CDIS ha sido bien documentada en el estudio NSABP B-24. En este estudio de 1.808 mujeres con CDIS, la incidencia de eventos relacionados con carcinoma de mama (recaídas locales, carcinomas contralaterales, recaídas a distancia) se redujo de 13,4% en el grupo control a 8% en el grupo tratado con tamoxifen ($p = 0.0009$). En una revisión posterior de este estudio se encontró que el tamoxifen sólo fue de utilidad en CDIS con receptores de estrógeno positivos.

Debido a que el beneficio clínico absoluto en pacientes con CDIS tratadas con tamoxifen es modesto -en particular en pacientes que hayan sido sometidas a mastectomía total- y ante la evidencia de que los efectos adversos del tamoxifen podrían eliminar estos beneficios, hay

interés en conocer el papel que tendrán los inhibidores de aromatasa en el contexto del manejo del CDIS. El estudio del grupo cooperativo NSABP B-35, estudia el uso del inhibidor de aromatasa anastrozole en comparación con tamoxifeno en 3.104 pacientes con diagnóstico de CDIS tratadas con cirugía conservativa y radioterapia complementaria.

CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU

Existe una discusión abierta acerca de si esta proliferación de células acinares atípicas debe recibir el nombre de carcinoma o el de neoplasia lobulillar, teniendo en cuenta que su significado y comportamiento difiere marcadamente del de su contraparte ductal.

El carcinoma lobulillar in situ (CLIS) suele ser un hallazgo casual en especímenes de biopsias mamarias. Esta entidad no suele presentar una característica clínica o imagenológica definida que permita sospechar que está presente. Rosen informa que en el momento del diagnóstico el CLIS es multifocal en 50% de los casos y bilateral en 30%. La prevalencia del CLIS ha aumentado en mujeres post-menopáusicas, al parecer por el creciente número de biopsias mamarias realizadas en poblaciones sometidas a tamizaje con mamografía y posiblemente por el uso hasta hace unos años de la terapia de reemplazo estrogénico en mujeres mayores de 50 años.

El CLIS, en general, es considerado como un marcador de riesgo para el desarrollo de carcinoma invasivo en el tejido glandular mamario visto como un solo órgano. En una publicación del grupo cooperativo NSABP (14) referente a un grupo de 182 mujeres con diagnóstico de CLIS tratadas exclusivamente con resección local y seguidas por un lapso de cinco años, ocho desarrollaron carcinoma ipsilateral, (cuatro de ellas presentaron carcinoma invasivo) y tres desarrollaron carcinoma contralateral (dos invasivos). Cuando el tiempo de seguimiento se extendió a 12 años, 14% desarrolló carcinoma ipsilateral y 7,8% desarrolló carcinoma contralateral.

En el estudio NSABP P-1 que investigó el papel del tamoxifeno en la prevención de carcinoma de mama, se enrolaron 829 mujeres con diagnóstico de CLIS. Se observó una incidencia de 11,7 casos por cada

1.000 mujeres, de carcinoma invasivo en el grupo control después de siete años de seguimiento promedio.

En otro estudio publicado por Chubba y colaboradores se encontró que la posibilidad de padecer un diagnóstico de carcinoma de mama invasivo después de establecer la presencia de CLIS, fue de 7,1% después de diez años de seguimiento promedio y este riesgo se expresaba en un 54% en la mama contralateral y en 46% en la ipsilateral.

La variante pleomórfica del CLIS parece tener un significado y comportamiento diferentes. Esta condición parece comportarse más como un precursor de un carcinoma lobulillar infiltrante de variedad pleomórfica, que en general cursa con un pronóstico más sombrío que el carcinoma lobulillar infiltrante de patrón clásico.

El manejo del CLIS comprende medidas similares a las que aplican para pacientes con incremento del riesgo de desarrollar carcinoma invasivo de la mama, que incluyen el control clínico e imagenológico periódicos, la quimioprevención y la cirugía profiláctica.

En el caso del control clínico e imagenológico periódicos, se recomiendan controles clínicos por parte del especialista cada seis meses, y una mamografía cada año. El uso de resonancia magnética en pacientes con CLIS no está recomendado, salvo que coexistan otros factores de riesgo, en particular la presencia de mutaciones deletéreas en genes BRCA 1-2.

El estudio P-1 del grupo NSABP, demostró una reducción significativa del riesgo de carcinoma subsecuente en pacientes con CLIS de 11,7 por cada 1.000 mujeres a 6,5 por cada 1.000 mujeres en el grupo experimental. Esta misma reducción de riesgo se ha observado en el estudio STAR, que comparó tamoxifen vs. raloxifeno en cerca de 19.000 mujeres, con incremento de riesgo para carcinoma invasivo.

La cirugía unilateral, ya sea en la forma de cirugía parcial o mastectomía total, no tiene ningún papel en el tratamiento del CLIS, salvo, posiblemente, en la variedad pleomórfica. Incluso cuando se detecta CLIS de tipo clásico mediante resecciones parciales o biopsias incisionales, no se requiere obtener márgenes de sección libres de tumor.

En casos de pacientes con diagnóstico de CLIS y otros antecedentes de riesgo como historia familiar de carcinoma de mama, mutaciones deletéreas en genes BRCA 1-2, antecedentes médicos que impidan el

uso de quimioprevención o en pacientes que presenten patrones mamográficos que dificulten el seguimiento y la detección oportuna de un carcinoma mamario el uso de mastectomía bilateral profiláctica puede estar indicado.

MANEJO ACTUAL DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS AXILARES EN PACIENTES CON CARCINOMA INVASIVO DE LA MAMA

El manejo de los ganglios axilares en el tratamiento del carcinoma invasivo de la mama ha venido presentando dramáticos cambios en los últimos años, debido a la publicación de una serie de ensayos clínicos prospectivos controlados que han ido modificando el conocimiento que sobre el tema se derivó durante mucho tiempo de estudios observacionales o del sentido común desarrollado durante años de experiencia clínica.

En la época anterior al uso de la mamografía como herramienta de detección temprana del carcinoma de la mama, la mayor parte de las pacientes se presentaba con tumores localmente avanzados que suelen acompañarse de compromiso de ganglios axilares en un alto porcentaje. En ese escenario, la disección ganglionar radical electiva constituía un elemento necesario para el adecuado control de la enfermedad.

El impacto que puede tener la disección axilar electiva en la sobrevida global de pacientes con carcinoma de mama fue examinado a través de un metanálisis, en el que se incluyeron cerca de 3.000 pacientes con este diagnóstico. La conclusión de este estudio se resume en que en el grupo de pacientes tratadas con linfadenectomía axilar se observa un beneficio significativo de 5,4% (95% IC: 2,7-8% $p < 0,005$) en sobrevida global en comparación con el grupo de pacientes que no recibieron esta cirugía.

En cuanto se hace posible el diagnóstico de carcinomas en estados clínicos más tempranos, el porcentaje de pacientes con ganglios clínicamente positivos desciende en forma significativa. Es así como pacientes con carcinomas invasivos menores de dos centímetros presentan una posibilidad menor al 25% de compromiso axilar, cifra que baja a menos del 10% en pacientes con carcinomas menores de un centímetro. Esto significa que un alto número de pacientes con estados clínicos tempranos no recibe ningún beneficio derivado de la linfadenectomía radical

y sí se expone a la morbilidad asociada con este procedimiento, como son los seromas postquirúrgicos, las parestesias derivadas de la lesión intraoperatoria del nervio intercosto-humeral, las molestias en la articulación del hombro y el linfedema de la extremidad superior, que afecta en grados variables hasta a un 30% de las pacientes sometidas a este tratamiento.

Sabemos que el examen clínico de la axila puede ser muy impreciso. Los falsos negativos de la palpación axilar oscilan entre el 19 y el 38%. Entre el 28 y el 72% de los ganglios axilares palpables en pacientes con carcinoma de mama serán histológicamente negativos. Esto ha hecho que hoy en día se recomiende el uso preoperatorio de la exploración axilar con ultrasonido, seguida de la biopsia con aguja fina percutánea guiada por ecografía de las adenopatías axilares llamativas, con el fin de establecer de una manera más confiable el verdadero estado de la axila, lo que permite una mejor planeación terapéutica.

Los conocimientos iniciales de disección de *ganglio centinela* desarrollados por Cabañas en el manejo del carcinoma de pene y por Morton en el manejo del melanoma cutáneo, se trasladan rápidamente al manejo de pacientes con carcinoma de mama temprano. Giuliano publica en 1994 sus primeras experiencias en la detección de *ganglio centinela axilar* utilizando la inyección intramamaria de azul de isosulfán, logrando niveles de detección del GC de 66% (114/160), predicción correcta del estado de la axila en 96% y una tasa de falsos negativos de 12%. Estas cifras son mejoradas en su segunda presentación, cuando alcanza niveles de detección de 93% y 0% de falsos negativos.

Veronesi publica su primera experiencia en detección de *ganglio centinela (GC)* utilizando sulfuro coloidal marcado con tecnecio 99, obteniendo tasas de detección del GC de 98% (160/163), niveles de predicción del estado de la axila de 95% y una tasa de falsos positivos de 5%. Albertini informa su experiencia utilizando ambos métodos de detección combinados (colorante + radioisótopo), con niveles de detección del GC de 92%, predicción correcta del 100% y falsos negativos de 0%.

En el Reino Unido se emprende el protocolo ALMANAC, que busca lograr altos estándares de detección y falsos negativos entre los cirujanos activos de esa región, permitiendo el abandono de la disección axilar radical electiva sólo cuando los especialistas acreditaran una tasa de

detección del GC superior a 90% y una tasa de falsos negativos inferior o igual a 5%.

Ante la evidencia de la posibilidad de detectar el *ganglio centinela* tras una curva de aprendizaje relativamente breve en centros de referencia y de demostrar que el ganglio centinela predecía de una forma bastante precisa el *status* de los ganglios axilares, aparece la necesidad de demostrar que la técnica es segura en términos oncológicos.

La primera publicación demostrando la seguridad oncológica de la disección de *ganglio centinela* como procedimiento único sin linfadenectomía axilar en pacientes con GC negativo es publicada por el grupo del IEO, en cabeza de Humberto Veronesi. Este grupo informa que la sobrevida global es idéntica en pacientes con tumores menores de dos centímetros y axila clínicamente negativa cuando se aleatorizan a disección de ganglio centinela vs. DGC + linfadenectomía axilar; siempre y cuando el GC fuera negativo para compromiso tumoral. Este estudio ha recibido algunas críticas en el sentido de que carecía del poder para detectar diferencias reales entre los dos grupos de estudio, dado el tamaño de la muestra.

Posteriormente, el grupo cooperativo NSABP informa los resultados del estudio B-32, que compara los desenlaces obtenidos en un grupo de 5.611 pacientes con carcinoma invasivo de la mama con axila clínicamente negativa aleatorizadas a disección de ganglio centinela, seguida de linfadenectomía axilar radical vs. disección de ganglio centinela exclusiva, para pacientes en quienes el GC fuera informado negativo para compromiso tumoral. Este estudio demostró una tasa de predicción adecuada del ganglio centinela de 97% con una tasa de falsos negativos de 9,8%. La sobrevida global en ambos grupos fue la misma, a pesar de que un porcentaje de pacientes con axila patológicamente positiva solo recibía como tratamiento la disección del ganglio centinela.

El estudio del Colegio Americano de Cirujanos Z0010, confirmó estos hallazgos y demostró que pacientes en quienes se detectaba la presencia de micrometástasis sólo con coloraciones de inmunohistoquímica, cuando la coloración convencional de hematoxilina-eosina fue negativa, tenían la misma tasa de sobrevida libre de enfermedad que aquellas pacientes en quienes el ganglio centinela era negativo en IHQ. Este estudio confirmó los hallazgos del NSABP B-32 y descartó la necesidad de practicar coloraciones de IHQ rutinariamente en pacientes con coloración de H&E negativas.

El recientemente publicado estudio del Colegio Americano de Cirujanos Z0011 ha generado interés en cuanto a la posibilidad de prescindir del vaciamiento ganglionar en pacientes que presenten ganglios centinela positivos. En este estudio se aleatorizaron pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama temprano (T1-T2) con axila clínicamente negativa y que fueran sometidos a cirugía conservativa de la mama, disección de ganglio centinela en la cual se demostraran hasta dos ganglios afectados por micro o macrometástasis, radioterapia postoperatoria y terapia adyuvante sistémica, a disección axilar electiva vs. observación. El tamaño de la muestra seleccionado fue de 1.900 pacientes.

Este estudio fue cerrado prematuramente por la imposibilidad de reclutar el número exigido de participantes. El total de pacientes aleatorizados fue de 813 (47% de la muestra calculada). Sin embargo, los resultados de este análisis han sido publicados y presentados en múltiples reuniones alrededor del mundo y sus conclusiones han sido calificadas por algunos como modificadoras de los estándares actuales de manejo.

Con un seguimiento promedio de 6,3 años, no se encontraron diferencias significativas en recaída axilar (0,5% vs. 0,9%), recaída intramamaria (3,6% vs. 1,9%), recaída loco regional (4,1% vs 2,8%), supervivencia libre de enfermedad (82,2% vs. 83,8%) ni supervivencia global (91,9% vs. 92,5%).

Los hallazgos de este estudio sugieren entonces que es posible prescindir de la linfadenectomía axilar en pacientes con ganglios centinela positivos, siempre y cuando se cumplan las siguientes condiciones:

- Tumores T1-T2 tratados con cirugía conservativa de la mama
- 1 ó 2 ganglios centinela comprometidos sin evidencia de extensión extracapsular.
- Prescripción de radioterapia complementaria total sobre la mama sin campos extendidos.
- Certeza de que la paciente recibirá terapia adyuvante sistémica.

Los resultados de este estudio no son aplicables a pacientes con tumores mayores de T2 o que tengan más de dos ganglios centinela afectados.

Tampoco a aquellas que hayan recibido terapia sistémica neoadyuvante, que vayan a ser tratadas con mastectomía total o radical modificada, que presenten ganglios axilares palpables o fijos antes de la cirugía o que vayan a recibir radioterapia parcial acelerada.

En conclusión, podemos afirmar que la linfadenectomía axilar está indicada en aquellas pacientes con tumores localmente avanzados con compromiso ganglionar establecido; en pacientes con tumores tempranos que tengan más de dos ganglios centinela positivos; en aquellas que tengan menos de tres ganglios centinela negativos pero serán tratadas con mastectomía total, y en quienes no recibirán radioterapia total sobre la mama.

En pacientes con tumores tempranos y axilas clínicamente negativas el estándar de cuidado actual es la disección de ganglio centinela, siempre y cuando el cirujano acredite experiencia en la realización de este procedimiento.

El estado real de los ganglios axilares idealmente debe establecerse mediante la exploración axilar con ultrasonido y la biopsia percutánea con aguja fina dirigida por ecografía de las adenopatías llamativas.

BIBLIOGRAFÍA

- Annals of Surgical Oncology, Vol 6, Issue 1 109-116, **¿año, volume, autor?**
- Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM. *N Engl J Med.* 2004 Apr 1; 350(14):1430-41
- Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP, Gemaro M, Rouanet P, Avril A, Fentiman IS, Bartelink H, Rutgers EJ. *J Clin Oncol.* 2006 Jul 20;24(21):3381-7. Epub 2006 Jun 26
- Clive D, Burke J, Morrow M, Kerl M. *Journal of Clinica Oncology* Vol 27 No.10 Ap 1, 2009:1615-20
- Chuba PJ, Hamre MR, Yap J, Severson RK, Lucas D, Shamsa F, Aref A. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 20;23(24):5534-41.
- Davis JT, Brill YM, Simmons S et al : Ultrasound fine needle aspiration of clinically negative nodes vs sentinel node mapping in patients at high risk for axillary metastasis. *Ann Surg Oncol* -1552, 2006; 13:1545-1557.
- David N Krag, Stewart J Anderson, Thomas B Julian, Ann M Brown, Seth P Harlow, Takamaru Ashikaga, Donald L Weaver, Barbara J Miller, Lynne M Jalovec, Thomas G Frazier, R Dirk Noyes, André Robidoux, Hugh M C Scarth, Denise M Mammolito, David R McCready, Eleftherios P. Mamounas, Joseph P Costantino, Norman Wol-

mark, for the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the SABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 881-88

Ernstner VL, Ballard-Barbash R, Barlow WE, Zheng Y, Weaver DL, Cutter G, Yankaskas BC, Rosenberg R, Carney PA, Kerlikowske K, Taplin SH, Urban N, Geller BM. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Oct 16;94(20):1546-54

Eur. J of Surg. Oncol. 1991;17:240-44 **TÍTULO?**

Fisher ER, Costantino J, Fisher B, Palekar AS, Paik SM, Suarez CM, Wolmark N. *Cancer.* 1996 Oct 1;78(7):1403-16

Fisher ER, Redmond C, Fisher B, et al.: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects (NSABP). Prognostic discriminants for 8-year survival for node-negative invasive breast cancer patients. *Cancer* 1990, 65 (9 Suppl): 2121-8

Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, Smith R, Begovic M, Dimitrov NV, Margolese RG, Kardinal CG, Kavanah MT, Fehrenbacher L, Oishi RH. *Lancet.* 1999 Jun 12;353(9169):1993-2000.

Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305(6):569-575.

Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-401

Hoda SA, Chiu A, Prasad ML, Giri D, Hoda RS. *Am J Surg.* 2000 Oct;180(4):305-8.

Hansen NM, Grube B, Ye X, Roderick Turner RR, Brenner RJ, Sim M, Giuliano AE. Impact of micrometastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:4679-4684.

Li CI, Daling JR, Malone KE. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Apr;14(4):1008-11

Lee LA, Silverstein MJ, Chung CT, Macdonald H, Sanghavi P, Epstein M, Holmes DR, Silberman H, Ye W, Lagios MD. *Am J Surg.* 2006 Oct;192(4):416-9

Rosen PP, Braun DW Jr, Lyngholm B, Urban JA, Kinne DW. *Cancer.* 1981 Feb 15;47(4):813-9.

Stomper PC, Connolly JL, Meyer JE, Harris JR. *Radiology.* 1989 Jul;172(1):235-41.

Stomper PC, Connolly JL, Meyer JE, Harris JR. *Radiology.* 1989 Jul;172(1):235-41.

Silverstein MJ, Groshen S. The influence of margin width on local control of ductal carcinomas in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999;340:1455-1461.

Sara A. Lari, Kuerer H. Biological Markers in DCIS and Risk of Breast Recurrence: A Systematic Review *J. Cancer.* 2011;232-261.

The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial *JAMA*, 2006— 295, No. 23 Pg 2727-2741.



CAPÍTULO

13

**RECONSTRUCCIÓN
MAMARIA**



(Faltan referencias bibliográficas)

Reconstrucción mamaria

Gloria Ordoñez Noriega

La palabra reconstruir significa volver a construir y por reconstrucción mamaria se entiende el procedimiento que, con base en diferentes técnicas, permite reproducir la forma de la mama de una mujer.

En los párrafos siguientes me propongo exponer mi experiencia en esta materia, explicando las diversas posibilidades para la reconstrucción de un órgano que, además de sus funciones, es símbolo de feminidad, inspiración de artistas, diseñadores y poetas, y motivo de orgullo para la mujer.

Las características descritas permiten entender por qué, para una mujer, una mutilación de seno afecta su autoestima y puede ocasionarle traumas psicológicos e influir negativamente en su comportamiento social y familiar (1,2,3,4). De ahí la importancia del proceso de reconstrucción al que en adelante me referiré. Pero también de ahí la necesidad de que el cirujano explique a su paciente las diversas alternativas de reconstrucción, los riesgos de la cirugía, las posibles complicaciones y los

resultados que pueden esperarse (5,6). Ningún proceso reconstructivo, por perfecto que sea, vuelve el seno a su estado inicial. Necesariamente la cirugía deja huellas, aunque muchas veces el resultado estético sea altamente benéfico para la paciente. La belleza es un concepto eminentemente subjetivo; “bello es lo que visto agrada”, y no a todos los ojos les agrada lo mismo. Por lo tanto es fundamental, para tranquilidad del médico y seguridad de la paciente, llegar a una decisión ilustrada, que a ella le evite nuevas frustraciones y al cirujano, verse involucrado en problemas médico legales (6,7).

Dentro de las diferentes alternativas para la reconstrucción están: **a).** La reconstrucción con tejidos autólogos (8,9,10), como los colgajos pediculados y microvasculares. **b).** Los implantes mamarios, mediante expansores o prótesis (11,12,13). La reconstrucción con colgajos pediculados músculo cutáneos ha venido desarrollándose desde cuando se conoció que la piel también se irriga por arterias perforantes, que van del músculo a la piel (14).

Para la escogencia de la técnica, hay que tener en cuenta el grado de agresividad de la cirugía oncológica y de los tratamientos adyuvantes (5,15,16). La meta es obtener mamas simétricas. Por lo tanto, también se deben tener en cuenta dentro de los planes reconstructivos, cirugías complementarias como mamoplastias de aumento, reducción o pexia de la mama sana (17).

RECONSTRUCCIÓN MAMARIA CON TEJIDOS AUTÓLOGOS

Las fascias, los músculos y sus conexiones vasculares a la piel, permiten contar con un gran banco de tejidos propios para reconstruir las mamas. Los colgajos pediculados son aquellas porciones de tejidos que se mantienen unidos, por uno o varios vasos sanguíneos, a su lugar de origen, permitiéndoles ser transferidos a lugares anatómicos vecinos, para reconstruirlos y permaneciendo vivos al ser irrigados por un pedículo vascular determinado. Los colgajos libres son aquellos que no conservan su unión vascular al sitio de origen y pueden ser transferidos a lugares distantes que requieren ser reconstruídos, mediante una anastomosis microquirúrgica, de los vasos que irrigan el colgajo, a los vasos sanguíneos del lecho receptor.

RECONSTRUCCIÓN MAMARIA CON COLGAJOS PEDICULADOS

Los colgajos pediculados más utilizados en reconstrucción mamaria son el colgajo TRAM y el Dorsal Ancho.

COLGAJO TRAM

La sigla TRAM, del inglés “*Transverse Rectus Abdominal Muscle*”, designa el colgajo músculo cutáneo cuya isla de piel se orienta en forma horizontal en la parte inferior del abdomen y cuyo aporte circulatorio está dado por el músculo recto abdominal (18) o rectus abdominis, que es un músculo par, largo, localizado en la pared anterior del abdomen. Corresponde a un colgajo tipo III, según la clasificación de Mathes y Nahai (19). Tiene dos pedículos principales: la arteria epigástrica profunda superior, rama de la mamaria interna, y la arteria epigástrica profunda inferior, rama de la iliaca externa. La arteria epigástrica profunda superior entra a la pared abdominal por debajo de los arcos costales, atravesando el diafragma a dos o tres centímetros de la línea media y llega al músculo por su cara posterior, para descender por él y comunicarse con las ramas terminales de la arteria epigástrica profunda inferior, por encima del nivel del ombligo (20,21).

La arteria epigástrica profunda inferior llega al músculo recto por su borde lateral, cerca de la línea arcuata, y lo cruza hacia arriba por su cara posterior agotándose en el pedículo superior. Existen ramas colaterales segmentarias que provienen de las arterias intercostales que cursan por la cara profunda del músculo oblicuo interno y entran en la vaina del recto por su aspecto lateral, junto con las venas segmentarias y las ramas de los nervios intercostales (20,21).

La circulación de la isla de piel suprayacente proviene de perforantes músculo-cutáneas directas. La red vascular del plexo subdérmico comunica ambos lados de la isla de piel, permitiendo que cada uno de los músculos influya en la circulación de la piel del lado opuesto. Las perforantes salen de la vaina anterior del recto, desde el margen costal hasta al línea arcuata, y se concentran cerca del nivel del ombligo. Esto ha permitido determinar cuatro zonas de seguridad vascular en el TRAM. La zona I es el área de piel localizada sobre el músculo que se levanta con el colgajo; la zona II corresponde a la piel que se encuentra

sobre el músculo del otro lado y que no va a ser disecado; la zona III corresponde a la piel que se extiende desde el borde lateral del músculo recto disecado, que sigue en forma elíptica hasta la espina iliaca anterior y superior; y la zona IV corresponde a esta misma área en el lado opuesto, donde no se disecciona el músculo, zona que siempre se debe desechar por la poca probabilidad de supervivencia. Cuando se realiza un colgajo que lleva ambos músculos rectos se cuenta con dos zonas I y dos zonas III y desaparecen las zonas II y IV (19,20,22).

Pese a que la piel puede estar bien irrigada a través de los plexos subdérmicos, la grasa puede no tener esta misma suerte y morir por falta de irrigación, generando focos de necrosis grasa (20). Los *procedimientos de diferimiento* (23,24,25,26,27,28) previos a la disección del colgajo aumentan la seguridad del mismo, al igual que la realización de *colgajos bipediculados* (29,30) y *colgajos recargados* (31), *supercargados* (20) y *superdrenados* que, mediante la aplicación de técnicas microquirúrgicas, aprovechen los vasos epigástricos profundos inferiores.

El recto abdominal en su extremo superior se inserta en la sección anteromedial del quinto, sexto y séptimo cartílagos costales y, en su extremo inferior, en la cresta del pubis. Actúa como espirador y flexor del tórax pero, cuando toma punto fijo en las costillas, flexiona la pelvis sobre el tórax. El músculo está contenido dentro de una vaina fibrosa que es una continuación de la aponeurosis de la musculatura lateral del abdomen. La cara anterior del músculo está totalmente cubierta por dicha aponeurosis, llamada la vaina anterior del recto, y la cara posterior del músculo está cubierta por la vaina posterior del recto, solamente hasta la línea arcuata, debajo de la cual las dos láminas aponeuróticas pasan por encima del recto. Los rectos están unidos en la línea media por la línea alba (19,32).

La isla de piel del colgajo se puede diseñar en forma vertical sobre el músculo recto abdominal, como lo describió Michel Drever (20,33), o puede orientarse en forma transversal del ombligo al pubis, en el área comprendida entre ambas espinas iliacas anteriores y superiores, como lo describió Hartrampf (18,20,21), lo cual permite un cierre más estético de la pared abdominal.

La reconstrucción con TRAM está indicada, en forma inmediata (34,35,36,37) o diferida (38,39,40), después de una mastectomía en pacientes que tengan un panículo adiposo infra umbilical grueso (41,42)

y no tengan enfermedades concomitantes que contraindiquen este procedimiento. Dichas enfermedades son entre otras: las pulmonares o las cardiacas, la hipertensión arterial no controlada, la diabetes descompensada, las enfermedades del colágeno y la obesidad mórbida (16,37,43,44). El consumo de cigarrillo altera la microcirculación de los colgajos, por lo tanto, el tabaquismo es una contraindicación relativa para la utilización de esta técnica (16,45).

El colgajo puede ser monopediculado (20,21,24,29,38) -cuando se incluye en él un solo músculo recto abdominal- o bipediculado (16,20,21,41,46,47) -si se incluyen ambos rectos-. Los colgajos bipediculados permiten transponer mayor cantidad de tejido, con mayor seguridad. Es importante verificar que la pared abdominal esté íntegra y no tenga cicatrices previas que puedan alterar la circulación de la piel; cuando se presente una cicatriz mediana infra umbilical se debe realizar un colgajo bipediculado o supercargado (20,43).

Cuando se desee reconstruir una mama pequeña y la paciente tenga un adecuado panículo adiposo, está indicado realizar un TRAM monopediculado. Este colgajo puede incluir el músculo recto del lado de la mastectomía o el del lado opuesto, según se quiera obtener más volumen en la zona lateral o en la zona medial de la mama reconstruida.

La marcación preoperatoria se realiza con la paciente tanto en posición de pie como acostada. Se marca la línea axilar anterior del lado donde se va a efectuar la reconstrucción que corresponde al borde lateral del colgajo. Para tener una idea de lo que se debe lograr durante el moldeamiento del colgajo, deben medirse el largo, el ancho y la proyección del cono mamario sano. Si la reconstrucción mamaria diferida es bilateral, la marcación de los límites de las mamas que se van a reconstruir debe ser simétrica (20,21,48).

Si la reconstrucción se va a realizar simultáneamente con la mastectomía, sea unilateral o bilateral, la marcación de la mama o de las mamas que se van a reconstruir, debe tener en cuenta los límites de la mama y la vía de abordaje para la mastectomía, que puede o no incluir el complejo areola-pezones (20,21,48).

Con la paciente acostada se marca el hemiabdomen inferior teniendo en cuenta la estética del abdomen y el tamaño de la isla de piel que se requiere (21).

Si se va a realizar una mastectomía con reconstrucción inmediata, dos equipos quirúrgicos pueden trabajar simultáneamente; así, mientras el grupo de cirujanos oncológicos realiza la mastectomía, el de cirujanos plásticos procede a la disección del colgajo; una vez hecho lo anterior, el equipo de cirujanos plásticos reconstruye la mama con el colgajo y el de cirujanos oncológicos procede a realizar la reconstrucción y el cierre de la pared abdominal.

Durante la disección del colgajo TRAM, por debajo de la línea arcuata se buscan la arteria epigástrica profunda inferior y sus venas y se ligan; de esta forma, el colgajo queda dependiendo del flujo sanguíneo aportado por la arteria epigástrica profunda superior, mediante la unión de sus ramas terminales por encima del ombligo. Se levanta el colgajo músculo cutáneo, de caudal a cefálico, dejando intactos la hoja posterior de la vaina del recto, la línea alba y el ombligo. Se continúa la disección hasta que se identifique la arteria epigástrica profunda superior en la cara posterior del músculo o entrando a él por debajo de los arcos costales; se rota el músculo 180 grados, pasándolo por el túnel subcutáneo a la cara anterior del tórax. Si el colgajo queda tenso, se puede desinsertar el recto de los arcos costales (20,21,48).

Para el cierre de la pared abdominal se requiere disecar los músculos oblicuos y traccionarlos hacia la línea media. Si el colgajo diseccionado tomó un solo recto y la paciente es longilínea, puede ser posible el cierre directo de la pared abdominal (20,21,48). Si esto no es posible, sea por que la paciente tiene un tronco ancho o por que se realizó un colgajo bipediculado, se debe reconstruir la pared abdominal mediante el uso de una malla de prolene tan grande como sea necesaria; esta debe suturarse con la suficiente tensión para que el abdomen no quede abombado, pero no tan tenso que ocasione incomodidad o dolor (20,21,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64).

Se ubica el sitio exacto del ombligoyeste atraviesa el músculo recto o la malla y se exterioriza mediante una incisión en la piel en Y o V. La piel se cierra traccionando el colgajo dermograso supra umbilical en sentido caudal hasta alcanzar el borde inferior de la herida quirúrgica. Se sutura por planos y se dejan drenajes conectados a vacío para extraer el escurrimiento de sangre de la pared abdominal y del seno, al igual que la linfa de la región axilar, cuando se haya realizado una linfadenectomía axilar (20,21).

El colgajo se moldea para lograr una forma cónica que semeje una mama. Se reconstruye el surco submamario y una vez que se retira la piel de la mastectomía que esté desvascularizada, se verifica la cantidad de piel del colgajo que se debe dejar para poder realizar el cierre (65,66,67,68).

En los casos de reconstrucción mamaria diferida, la cantidad de piel del colgajo que se debe conservar es mayor, lo mismo que en los casos de mastectomías sin preservación de piel y mastectomías higiénicas. Cuando la reconstrucción es diferida se debe resecar la cicatriz de la mastectomía y la piel que presente cambios post radiación; se prefieren las incisiones quebradas porque permiten acomodar mejor el colgajo en el bolsillo disecado en la cara anterior del tórax. Si se presentan cinchas debido a bridas cicatriciales en la piel del tórax, se deben cortar o corregir mediante plastias en Z.

Al finalizar la cirugía se colocan vendajes sobre el área reconstruida y sobre el abdomen, donde es aconsejable realizar un poco de presión para facilitar el drenaje de los fluidos por los tubos. La paciente debe permanecer inicialmente en posición semisentada con las rodillas en flexión, para aliviar la tensión en la piel del abdomen. Las suturas se retiran a los 20 días y los tubos, cuando drenen menos de 30 cc. en 24 horas, lo que ocurre normalmente entre los 7 y los 20 días posteriores a la intervención.

Es de advertir que este procedimiento es doloroso, causa sangrado y molestias en la paciente por lo menos durante los 20 días siguientes a la cirugía. Sus complicaciones más frecuentes son: la necrosis grasa y las alteraciones funcionales y estéticas de la pared abdominal, tales como las hernias. En contraprestación el resultado en el tiempo es altamente satisfactorio y el seno reconstruido, sin necesidad de prótesis, luce y tiene una textura muy similares al del sano.

RECONSTRUCCIÓN MAMARIA CON DORSAL ANCHO

El músculo dorsal ancho o *latissimus dorsi* es un músculo delgado y ancho que tiene forma de triángulo. Se encuentra en la parte posterior e inferior del tronco y corresponde a un colgajo tipo V, según la clasificación de Mathes y Nahai (19). Su aporte circulatorio está dado por

un pedículo arterial principal dependiente de la arteria toracodorsal, rama de la subescapular, y por varios pedículos segmentarios dependientes de las arterias intercostales y lumbares. Es un músculo aductor del brazo (19).

Su extremo lateral se inserta en la corredera bicipital del húmero mediante un tendón fuerte y su borde superior se relaciona con la punta de la escápula y el redondo mayor. Su borde medial o posterior se relaciona con el trapecio en su extremo cefálico y termina en las apófisis espinosas de las seis o siete últimas vértebras dorsales y de las cinco lumbares, en los ligamentos supraespinosos correspondientes y en la aponeurosis lumbar. Su extremo caudal se inserta en la cresta del sacro y en el tercio posterior del labio externo de la cresta iliaca. El borde anterior o lateral se extiende en forma oblicua relacionándose con el serrato, el oblicuo externo y los músculos intercostales. Por su cara profunda se inserta en la cara externa de las tres o cuatro últimas costillas (32). La isla de piel sobre la masa muscular puede ser tan grande como sea necesario y la limitación en el tamaño está dada por la oportunidad de cerrar en forma primaria la zona donante, obteniéndose así islas de piel hasta de ocho centímetros de ancho (21).

La aplicación de este colgajo está indicada tanto en reconstrucción mamaria inmediata como diferida, luego de mastectomía, y en mastectomías higiénicas para dar cobertura cutánea (20,21,48,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79); también en mastectomías parciales que requieran rellenar un área determinada de la mama (80). Es una excelente alternativa en pacientes que no presenten flacidez en la piel de la pared abdominal, ni tengan un adecuado panículo adiposo por debajo del ombligo que permita el diseño de un TRAM; de igual forma, está indicada en pacientes que tengan un aspecto estético agradable de su abdomen y no deseen alterarlo, como ocurre con frecuencia en las mujeres jóvenes.

En mujeres obesas que presenten un delantal colgante de panículo dermo-graso abdominal y en pacientes fumadoras -en quienes se sospeche que pueda haber una alteración de la microvasculatura- es más seguro realizar un colgajo dorsal ancho que un TRAM, dado que la irrigación del primero está dada por un pedículo arterial directo, mientras que en el TRAM pediculado la circulación proviene de un flujo arterial invertido. Este mismo colgajo es el más indicado cuando se encuentren cicatri-

ces en la pared abdominal por laparotomías, colecistectomías, cesáreas, abdominoplastias o quemaduras, o en pacientes con colostomía.

El colgajo puede diseñarse como colgajo muscular o colgajo músculo cutáneo; también puede incluirse sobre el músculo una capa de tejido celular subcutáneo (81) para aumentar el volumen del tejido transpuesto y mejorar el aspecto a la palpación de la mama, haciendo menos perceptible la presencia de una prótesis mamaria que generalmente se coloca por debajo del músculo para dar volumen (20,21,48).

En los casos de reconstrucción mamaria diferida o cuando en la mastectomía se realice una resección amplia de piel, es preferible utilizar un expansor o una prótesis expansora definitiva para que la isla de piel no tenga que ser tan grande y permita el cierre primario de la zona donante (11,82,83). En pacientes obesas, con un importante panículo adiposo en la espalda, y cuando el seno que se va a reconstruir sea pequeño, puede no ser necesaria la utilización de elementos protésicos para obtener el volumen deseado; en cambio, se puede realizar un colgajo con buena cantidad de tejido adiposo y hacer un diseño en flor de lis en la piel (84,85).

Cuando las pacientes han tenido procedimientos previos en la axila, como es el caso de las mastectomías parciales con disección axilar o de las mastectomías radicales modificadas, o cuando la axila ha sido irradiada previamente, es aconsejable hacer un estudio con Doppler para verificar la competencia del pedículo arterial (86,87).

La marcación preoperatoria se hace con la paciente de pie; se dibujan los límites de la glándula mamaria y el abordaje quirúrgico que se pretende realizar con la porción de piel destinada a la resección. En los casos de reconstrucción diferida se deben tener en cuenta los límites y el volumen de la mama contralateral y se extrapolan al área que se va a reconstruir. Con la extremidad superior elevada, se delimitan los márgenes del dorsal ancho y con el hombro en adducción, se dibuja la incisión a realizar en la espalda, con o sin isla de piel, según lo amerite cada caso.

Se busca que la cicatriz quirúrgica sea lo más horizontal y corta posible para que se oculte con el brasier. Debe haber por lo menos una distancia de cinco a seis centímetros del borde de la isla de piel al borde del músculo, para que haya una cantidad suficiente de tejido muscular que

cubra la prótesis del borde inferior de la areola al surco sub mamario (20,21,48).

La disección del colgajo se facilita colocando la paciente sobre la mesa de operaciones, en posición decúbito lateral. La extremidad superior debe estar elevada, extendida y fija mediante un soporte con el hombro en abducción. La espalda debe estar recta y muy cerca al borde de la mesa de cirugía, del lado en el cual estará el cirujano. Se requieren dos ayudantes para una adecuada separación. Se disecciona la piel de la espalda, exponiendo la totalidad del músculo dorsal ancho, el cual libera de sus inserciones, preservando su inserción en el húmero (88), debido a que el músculo puede transferirse con facilidad a la región anterior del tórax, aun cuando esta inserción se mantenga íntegra.

En la medida en que la disección del colgajo progrese hacia la axila, se debe desprender el músculo del tejido adiposo suprayacente para evitar abultamientos importantes por debajo de la axila que requieran luego corrección quirúrgica. Al completarse la disección en la espalda, se transfiere el colgajo a la región anterior del tórax a través de un túnel subcutáneo. Una vez transpuesto el músculo se cierra la incisión de la espalda y con la paciente en decúbito supino se procede a reconstruir la mama. Se colocan los tubos de drenaje conectados a un sistema de vacío, tanto en la espalda como en la axila y el seno, dándoles salida por la línea axilar anterior y se introduce la prótesis en su lugar cubriéndola en su totalidad con el músculo dorsal ancho, o con el dorsal ancho y el pectoral mayor. El borde lateral del dorsal ancho cubrirá el aspecto distal del pectoral mayor (21,89).

Por último, se verifica el aspecto de los bordes de piel de la mastectomía y se cortan con tijera los tejidos que se vean traumatizados; es muy importante que el cirujano que realiza la mastectomía y sus ayudantes, se esmeren en cuidar la piel, no traccionándola en exceso, no perforándola con las pinzas quirúrgicas y evitando quemaduras con el electrobisturí. Luego se retira el exceso de piel de la isla del colgajo, se sutura por planos la piel y se coloca un vendaje suave.

Las suturas se retiran a los 20 días y los tubos, cuando drenen menos de 30 cc. en 24 horas, lo que ocurre normalmente entre los 7 y los 20 días posteriores a la intervención, dado que el drenaje de linfa, en muchas ocasiones, es abundante luego de linfaadenectomía axilar (20,21,48).

Es recomendable el uso de antibióticos profilácticos y en caso de pacientes inmunosuprimidas o que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante es preferible usar un esquema terapéutico de antibióticos. La reconstrucción con dorsal ancho da lugar en un alto porcentaje a la formación de seroma en la espalda por la gran área de disección, por el escurrimiento de la linfa y, en algunos casos, por el uso del bisturí eléctrico. Lo anterior se evita con la colocación de puntos para disminuir el espacio muerto y la aplicación de presoterapia con lycras; pero de presentarse, requerirá de punciones repetidas. Si el seroma es en el área de la glándula mamaria reconstruida, es aconsejable que la punción esté guiada por ecografía para evitar lesionar el implante mamario. El colgajo dorsal ancho tolera bien la radioterapia postoperatoria, aunque luego de esta se percibe endurecimiento de la mama reconstruida por formación de una contractura capsular (90,91).

La mastectomía con reconstrucción inmediata con dorsal ancho, puede ser un procedimiento quirúrgico más largo que el TRAM, pero la recuperación postoperatoria es más rápida y menos dolorosa, además, es menor el sangrado y menor también el déficit funcional secundario. No obstante, como casi siempre requiere de la utilización de una prótesis, la forma de la mama reconstruida está determinada por la forma y el tamaño del implante, limitando la creatividad del cirujano.

RECONSTRUCCIÓN MAMARIA CON COLGAJOS LIBRES

La microcirugía permite reconstruir las mamas con una amplia gama de colgajos libres; los que se usan con más frecuencia son el *TRAM libre*, el *glúteo libre*, el *colgajo lateral del muslo* y el *colgajo de Rubens*.

TRAM LIBRE

El diseño de la isla de piel es el mismo que el del TRAM pediculado, con la diferencia de que el pedículo vascular está dado por la arteria epigástrica profunda inferior, que le confiere mayor seguridad al colgajo. La circulación sanguínea está dada en este caso por un flujo directo a través de las perforantes músculo cutáneas y no por un flujo invertido a través de la arteria epigástrica profunda superior, como es el caso del TRAM pediculado (37,43,92).

Esta técnica está indicada para la reconstrucción inmediata en pacientes jóvenes, deportistas, delgadas, con abdomen plano que no deseen sacrificar su pared abdominal (43), en fumadoras (43,93), en jóvenes con obesidad mórbida (43,94,95, 96) que, por lo demás, sean saludables y en reconstrucción mamaria bilateral (97). Tiene entre sus ventajas la de evitar una gran disección de la pared abdominal (98,99), preservar el surco sub mamario, al no tener que elaborar un túnel para pasar el colgajo al tórax, no dejar abultamientos en el epigastrio como sí ocurre en el TRAM pediculado y permitir reemplazar con más exactitud el tejido resecaado en la mastectomía porque pueden pesarse tanto el colgajo como la glándula mamaria extraída; al ser de flujo directo, presenta menor incidencia de necrosis grasa (43,100).

El procedimiento está contraindicado en casos de cicatrices medianas infra umbilicales y en las pacientes fumadoras que no estén dispuestas a dejar de fumar desde el día en que son vistas en consulta, hasta seis semanas después de la intervención (43,93).

El colgajo puede estar basado en la arteria del mismo lado de la mama reconstruida rotándolo 90 grados, o en la del lado opuesto, rotándolo 180 grados. La disección de un segmento del músculo recto solamente, preserva casi intacta la pared abdominal y solo requiere la tira de músculo y fascia que lleva las perforantes mediales y laterales. La preservación de las ramas nerviosas de los intercostales permite conservar la funcionalidad del segmento lateral del músculo (20,21,43).

El pedículo se disecciona hasta su origen en la pared pélvica lateral a los vasos ilíacos externos. Debe buscarse que tenga la mayor longitud posible para colocar el colgajo tan adelante como se necesite en el tórax. A dos o tres centímetros el pedículo tiene el mismo calibre que los vasos toracodorsales. La anastomosis se realiza a la arteria y vena toracodorsales justo antes de la emergencia de la rama del serrato; preservar esta rama intacta permite posteriormente elaborar un colgajo con el dorsal ancho (43,101,102). En el postoperatorio se debe monitorizar el colgajo con Doppler (103,104) y colocar un vendaje que haga una compresión suave por debajo de la axila. El hombro debe permanecer en abducción entre 20y 90grados por 10 días para evitar comprimir o estirar el pedículo. A los 10 días se inician los movimientos del hombro, cuya movilidad normal se logra cuando hayan transcurrido entre cuatro y seis semanas (43).

El colgajo libre basado en las arterias perforantes de la arteria epigástrica profunda inferior, desarrollado por Koshima y Soeda, ha sido aplicado en reconstrucción mamaria y permite utilizar la misma cantidad de tejido que un TRAM libre, dado que tiene el mismo diseño de la isla de piel, con la ventaja de que no gasta músculo recto anterior sino que solamente utiliza algunas perforantes manteniendo intacta la pared abdominal. Sin embargo, es menos seguro que el TRAM, dado que se asocia con mayor frecuencia a grados variables de necrosis grasa (100,105,106,107,108,109).

GLÚTEO LIBRE

Este colgajo está basado en el músculo glúteo mayor o gluteus maximus. Está indicado cuando la pared abdominal inferior no puede ser utilizada para la reconstrucción ni se dispone de un dorsal ancho, y la paciente tiene un exceso de piel y tejido celular subcutáneo en el glúteo. Corresponde a un colgajo tipo III, según la clasificación de Mathes y Nahai (19), cuya mitad superior está irrigada por la arteria glútea superior y la mitad inferior por la glútea inferior. Ambas arterias son ramas de la arteria iliaca interna que sale de la pelvis por la escotadura ciática mayor.

Puede levantarse el colgajo basado en cualquiera de las dos arterias, separadas entre sí por el músculo piriforme, teniendo en cuenta que cuando depende de la arteria glútea inferior se obtiene un pedículo más largo que facilita la transferencia microvascular, con un mayor volumen de tejido, y el defecto de la zona donante se localiza en el pliegue glúteo inferior (110,111,112).

Las desventajas comparativas con el TRAM incluyen la complejidad para la elevación del colgajo, la limitación del moldeamiento de la mama por la consistencia densa del tejido adiposo de la nalga en comparación con la del abdomen, y por presentar una alta incidencia de complicaciones en el área donante (110,111,112).

La arteria glútea inferior acompaña los vasos pudendos internos, el nervio ciático mayor, los nervios cutáneos posteriores del muslo y el nervio pudendo, a través del gran foramen ciático; discurre caudal al músculo piriforme y craneal al músculo coccígeo. La arteria luego de dar perforantes para la mitad inferior del músculo desciende por la

porción posterior del muslo con el nervio cutáneo posterior. La identificación de este nervio es un paso crítico inicial para la elevación del colgajo (20,110,111,112).

La marcación de la elipse de piel se centra a tres centímetros sobre el surco glúteo inferior. Se incluye tejido adiposo por fuera de los límites de la isla de piel para lograr el volumen mamario deseado. La incisión se inicia en el borde inferior, cuatro centímetros lateral a la tubosidad isquiática; se dividen la fascia profunda, la arteria glútea descendente y los nervios cutáneos posteriores del muslo; se completa la incisión de piel y tejido adiposo y se profundiza la disección elevando el colgajo de lateral a medial, incluyendo la fascia profunda, hasta identificar los vasos glúteos inferiores a lo largo del borde inferior del glúteo mayor. Se retrae luego el músculo exponiendo los vasos y se divide ocho centímetros en dirección superior, lateral a los vasos, levantando en este punto el colgajo a modo de colgajo músculo cutáneo; se identifica el nervio ciático para preservarlo y, una vez comprobado mediante Doppler (103) que haya por lo menos dos perforantes, se divide el músculo sobre el pedículo vascular; si es posible, se debe conservar el nervio cutáneo posterior y se disecciona el pedículo vascular proximalmente, a la altura del músculo piriforme. Su longitud es de ocho a diez centímetros y su diámetro, de dos a tres milímetros (20,110,111,112).

La arteria glútea superior permite elevar un colgajo basado en la mitad superior del glúteo. Fujino fue el primero que lo usó y Shaw modificó el procedimiento usando la arteria mamaria interna para hacer la anastomosis, dado que el pedículo vascular sólo alcanza seis centímetros, circunstancia que dificulta la anastomosis a los vasos axilares. Se logran islas de piel hasta de 13 centímetros de ancho y tiene la ventaja de que en su disección no pelagra el ciático. La limitación de este procedimiento radica en el hecho de que es uno de los colgajos más difíciles de disecar y, por lo corto del pedículo, se dificulta la anastomosis. Para identificar los vasos glúteos superiores, se traza una línea de la espina iliaca superior y posterior al trocánter mayor, al completarse el primer tercio de la cual se encontrarán los vasos, los cuales se reconocen con ayuda del Doppler (20,48,103,113,114,115,116).

La anastomosis de ambos colgajos glúteos se realiza a los vasos torácicos, como primera alternativa. Si esta no se logra, se hace a los vasos axilares mediante puentes venosos o a la arteria mamaria interna

abriendo la reja costal (101,102).Ambos colgajos dejan cicatrices notorias, una por encima del glúteo y otra en el surco, que pueden ocultarse con la ropa; adicionalmente se produce asimetría del contorno que requiere refinamientos en el lado opuesto, mediante lipectomía o liposucción.

COLGAJO LATERAL DEL MUSLO

Elliot, Beegle y Hartramf Jr. modificaron el colgajo libre de tensor de la fascia lata para diseñar un colgajo que incluya una isla de piel y tejido adiposo de la cara lateral del muslo. La suplencia vascular está dada por la rama terminal de la arteria circunfleja lateral femoral que entra al músculo en su mitad superior y, por su cara medial, a diez centímetros por debajo de la espina iliaca anterior y superior. El pedículo tiene entre siete y ocho centímetros de longitud y un diámetro de entre dos y tres milímetros. Se debe elevar el colgajo del lado opuesto de la mastectomía. Esta alternativa quirúrgica requiere que la paciente tenga una morfología especial de sus muslos, que deben ser especialmente prominentes y generosos en tejido adiposo en el sitio denominado popularmente “conejos”. Presenta el inconveniente de que deja una cicatriz en el área donante que se ensancha mucho y no puede ocultarse fácilmente con la ropa. Se puede modificar la isla de piel orientándola en un eje vertical para buscar una mejor cicatriz longitudinal. Requiere siempre lipectomía o liposucción en el muslo opuesto (20,117,118).

COLGAJO DE RUBENS

Hartramf Jr. diseñó en 1990 este colgajo para reconstrucción mamaria, inspirado en las figuras femeninas de Las Tres Gracias de Pedro Pablo Rubens, pintor barroco del siglo XVI. Los estudios de Taylor en 1979 revelaron que la arteria circunfleja iliaca profunda irriga tanto la cresta iliaca como la grasa y la piel suprayacentes. Las mujeres que presentan gran cantidad de tejido adiposo en los flancos, sobre la región de la cresta iliaca, son unas buenas candidatas para este tipo de cirugía. Las perforantes se encuentran a dos centímetros de la espina iliaca anterior y posterior y cursan en sentido antero posterior. No está contraindicado este procedimiento si hay el antecedente de un TRAM, dada la presencia de una gran perforante próxima a la espina iliaca posterior (119,120).

La arteria circunfleja iliaca profunda emerge de los vasos iliacos a la altura del ligamento inguinal. La disección subperióstica sobre la cresta iliaca de caudal a cefálico, preserva íntegros el pedículo y las perforantes que se requieren para elevar el colgajo. La marcación se hace con la paciente de pie y el punto de mayor proyección de la cadera se escoge como centro de la isla de piel. La limitación de la longitud vertical de dicha isla la da la posibilidad de cerrar la zona donante, evitando una herida muy tensionada para que no se ensanche la cicatriz. La longitud del colgajo está determinada por la necesidad de tejido para reconstruir la mama. Se debe tomar la mayor cantidad posible de tejido adiposo por fuera de la isla de piel demarcada (119,120).

Se debe tener especial cuidado en el cierre de la zona donante dado que, para elevar el colgajo, se requiere cortar los músculos oblicuos externo e interno y el transversal del abdomen, los que se deben reinsertar con firmeza y seguridad en la cresta iliaca, haciendo para ello perforaciones en el hueso iliaco, suturando con prolene 0 con puntos en U. El colgajo Rubens II es una alternativa basada en una arteria axial proveniente del sistema lumbar. Es necesario realizar procedimientos de lipectomía o liposucción para buscar simetría con el lado opuesto (119,120).

Las desventajas de este colgajo están dadas por la disección compleja del colgajo y el cierre difícil de la zona donante. La recuperación es prolongada y dolorosa (119,120).

RECONSTRUCCIÓN MAMARIA CON EPIPLÓN

El epiplón es un delantal colgante de peritoneo relleno de grasa. Tiene dos láminas: una anterior unida a la curvatura mayor del estómago y una posterior unida al colon transversal. Estas dos láminas se fusionan y desde el colon transversal conforman un colgajo flotante que cubre las asas del intestino delgado. El margen derecho está unido al duodeno y el izquierdo, al bazo. Su grosor y superficie son variables y no se correlacionan con la morfología adiposa del paciente (32).

Su irrigación proviene de las dos arterias gastroepiplóicas; la derecha, que es rama de la arteria gastroduodenal, es el pedículo principal. La izquierda se origina en la arteria esplénica; ambas se anastomosan a lo largo de la curvatura mayor del estómago formando el arco gastroepiplóico. Las venas cursan paralelas y drenan al sistema porta (32).

El primer reporte de reconstrucción mamaria con epiplón es el de Kiri-cuta realizado en 1963. Este procedimiento es una alternativa útil para pacientes a los que vaya a practicar una mastectomía con conservación de piel y se prevea que no requieran radioterapia postoperatoria. Está indicado para reconstruir mamas pequeñas o de tamaño moderado, que sean ptósicas, y está contraindicado cuando hay antecedentes de intervenciones quirúrgicas abdominales múltiples previas (121).

El colgajo puede disecarse mediante cirugía laparoscópica o laparotomía; se recomienda la primera por ser menos mórbida. El colgajo se disecciona antes de la mastectomía, como primer paso de la cirugía. Se hace una exploración laparoscópica de la cavidad abdominal y se evalúan el tamaño, el grosor y la suplencia vascular del epiplón para seleccionar el pedículo que será usado para levantar el colgajo. La elección entre los dos se basa en el diámetro de la arteria, la longitud del pedículo y la facilidad de liberar las esquinas del epiplón. En general, se prefiere elegir la epiplónica derecha por ser el pedículo dominante. Se separa el epiplón del colon en un plano avascular y, visualizando ambos pedículos, se procede a separar el epiplón de la curvatura mayor del estómago coagulando las ramas gástricas. Se liga uno de los pedículos y el colgajo queda dependiendo del otro (121).

El segundo paso es la mastectomía con conservación de piel, que se inicia mediante una incisión periareolar; luego se realiza un túnel subcutáneo desde el extremo medial del surco submamario al apófisis xifoides para permitir el paso del epiplón a través de él. Se incide la línea alba por debajo del apéndice xifoides con ayuda laparoscópica simultánea. La apertura debe ser lo suficientemente amplia como para permitir el paso del colgajo sin que se comprima, pero lo suficientemente pequeña para evitar una hernia postoperatoria; tres dedos es un tamaño adecuado. Se introduce en la cavidad abdominal un fórceps largo para agarrar la porción más distal del colgajo y se tracciona extrayendo el epiplón de la cavidad abdominal y, a través del túnel, se lleva al área mamaria que se va reconstruir. La visualización laparoscópica evita que haya tracción, estrangulamiento o torsión del pedículo. Es esencial que el colgajo se mantenga vivo, lo que se verifica con la pulsación de la arteria. Si alguna zona del colgajo o los bordes de la piel de la mastectomía están mal vascularizados, deben suprimirse (121).

La porción medial del surco submamario se sutura con vicryl y se deja una apertura suficientemente amplia para acomodar el pedículo. El

colgajo se sutura al pectoral mayor tan alto como sea posible, debido a que tiende a escurrirse por efecto de la gravedad; esta es la razón para que Sampaio Góes proponga el uso de una malla de polyglactine 910 o mezclada con poliéster para darle soporte. La piel se cierra a manera de jareta.

Se dejan drenes conectados a vacío durante siete días. En los primeros meses postoperatorios se presenta un endurecimiento del seno reconstruido que mejora luego del cuarto mes; con el tiempo, se logran un tamaño estable y una consistencia normal, aunque en algunos casos se aparecen abultamientos en el epigastrio por el paso del colgajo a través del túnel. Con este método no se presenta déficit funcional en la zona donante y las cicatrices son mínimas (121).

Como secuela de esta técnica se presentan generalmente dispepsia y gastralgia, por la tracción del estómago, que ceden espontáneamente. Debido a lo impredecible del tamaño del epiplón, que sólo se conoce iniciado el procedimiento, puede suceder que no alcance para el colgajo y se requiera adicionalmente usar una prótesis por debajo del mismo (121).

El mayor riesgo de esta técnica es la perforación del bazo por lo cual es indispensable ser experto en el uso de la laparoscopia. Este colgajo puede también utilizarse como colgajo libre (20).

RECONSTRUCCIÓN MAMARIA CON EXPANSORES Y PRÓTESIS

Los implantes lisos de gel de silicona fueron introducidos por Cronin y Gerow en 1963 (122,123); desde entonces se han desarrollado una gran variedad de estos productos. Los implantes mamarios, tanto expansores como prótesis, constan de una cubierta de elastómero de silicona y una cámara interna rellena de gel de silicona, silicona cohesiva o solución salina. Esta cámara puede ser única o doble, con un compartimiento relleno de silicona y otro de solución salina, como las prótesis de Becker (124,125,126,127,128). Su superficie puede ser lisa o texturizada y su forma puede ser redonda o anatómica, semejando la forma de una mama, donde los polos inferiores son más llenos, los polos superiores más vacíos y la base es más ancha que el ápice. Respecto a la proyección antero-posterior, los hay de perfil bajo, moderado, alto

y extra alto. Los implantes rellenables de suero fisiológico tienen una válvula de diafragma diseñada para facilitar el llenado y la posterior extracción de aire.

Los expansores tisulares texturizados tienen una superficie rugosa que favorece su adherencia a los tejidos. La reconstrucción mediante el sistema biodimensional anatómico crea un bolsillo dentro del cual se ubicará una prótesis de forma anatómica, de idénticas dimensiones a las logradas con el expansor. La base del expansor es rígida, lo cual proporciona un mayor control sobre la dirección de la expansión. El cálculo del tamaño del expansor y de la prótesis que se va a colocar se realiza con base en las medidas de la mama contralateral, en sus tres dimensiones. Estas medidas se extrapolan a una tabla de datos que indicará la referencia y el tamaño exacto de los implantes a utilizar (129,130,131,132,133,134).

Existen expansores con el punto de inyección metálico integrado en la porción anterior y superior, que se ubica mediante un localizador externo con sistema de imanes, para determinar el sitio preciso de inyección. El punto de inyección contiene una conexión de cierre hermético automático y un protector de agujas de titanio que impide la perforación inadvertida a través de la base del mismo. Los expansores biodimensionales anatómicos de doble lumen tienen una válvula de insuflación a distancia palpable y una protección de titanio para prevenir punciones involuntarias con la aguja en la base del reservorio. Estos pueden utilizarse como prótesis expansibles definitivas (130,131).

La reconstrucción con prótesis y expansores está indicada en reconstrucción inmediata post mastectomía, cuando los tejidos no han sido irradiados previamente (12,135,136,137,138,139,140) y siempre que no haya un gran déficit de piel ni esta sea muy delgada; de lo contrario, se hace necesario cubrirlos con un colgajo muscular o músculo cutáneo (11,21,76,141). También es importante tener en cuenta las características de la mama contralateral y las de la mama enferma que se va a reconstruir; las mamas muy grandes y ptósicas no son buenas candidatas para reconstrucción únicamente con expansores y prótesis, pues no se logrará el volumen ni la caída del seno deseados (142,143,144,145). En estos casos es mejor apoyarse además en un colgajo (11,21,76,141).

Si las mamas son pequeñas y se ha realizado una mastectomía con preservación de piel y músculos pectorales y la paciente no va a ser irradiada,

lo adecuado es la reconstrucción con una prótesis que debe cubrirse con el músculo pectoral, el serrato, el oblicuo externo y la fascia anterior del recto, para evitar que quede en contacto directo con la piel de la mastectomía, en un bolsillo sub músculo aponeurótico (12,20,21,122,123). Es muy importante que el cirujano, durante la mastectomía, deje unos colgajos de piel gruesos y uniformes y tenga cuidado de que al realizar la separación de los márgenes de la incisión, no se lesionen los bordes de la piel con los separadores y las pinzas, y si esto sucediera, se debe retirar el borde lesionado para evitar posibles complicaciones post operatorias, tales como la necrosis de la piel y la dehiscencia de la herida quirúrgica.

La reconstrucción con prótesis o expansores solamente, es decir sin colgajos musculares que los cubran, es más indicada en los casos de mastectomías simples y en estados tempranos de cáncer, que permitan ser menos radicales, o en casos de mastectomías parciales en las cuales el tejido mamario remanente sea insuficiente para lograr una forma adecuada (12,20,21,122,123). Si la reconstrucción se hace en forma diferida, luego de la mastectomía, se deben utilizar expansores para estirar la piel y permitir la creación de un bolsillo para colocar posteriormente una prótesis; se puede utilizar la misma vía de abordaje de la mastectomía o una incisión diferente (124,126,127,129,130,142). Si los colgajos de piel se han adelgazado durante la mastectomía y se piensa que la piel podría no tolerar la tensión del volumen de una prótesis, es preferible colocar un expansor y una vez la piel se haya recuperado, iniciar la expansión.

En un segundo tiempo, transcurridos de tres a seis meses, se procede a cambiar el expansor por una prótesis rellena de silicona, si no se usó una prótesis expansora de doble lumen, la cual no necesariamente hay que cambiar. Si se piensa que la paciente va a ser irradiada en el postoperatorio, es preferible cubrir el expansor o la prótesis con un colgajo (11,21,76,141), dado que la radioterapia produce alteraciones locales en la piel y los tejidos que pueden derivar en la extrusión de los elementos protésicos; también la radioterapia favorece la contractura capsular que altera la forma de la mama reconstruida y produce dolor y molestias (12,135,136,137,138,139,140). De igual forma, si la paciente fue irradiada previamente, siempre se debe cubrir el expansor con un colgajo bien vascularizado.

Otra opción es la de la reconstrucción mamaria inmediata-diferida, que consiste en implantar un expansor en un bolsillo sub músculo aponeurótico, inmediatamente después de la mastectomía; extraerle la solución salina justo antes de iniciar la radioterapia y mantenerlo vacío durante la misma. Luego de terminar la radioterapia, se vuelve a insuflar solución salina para expandirlo y, si las condiciones de los tejidos blandos de cobertura se ven afectadas por la radioterapia, se procede entonces a rotar un colgajo, no irradiado, para mejorar las condiciones locales de los tejidos, en cuanto a vascularidad, elasticidad, grosor y color.

El manejo de los elementos protésicos demanda especial cuidado. Debe evitarse su manipulación innecesaria, sacándolos de sus empaques solamente cuando vayan a ser colocados en los tejidos y evitando su punción con los elementos corto punzantes del instrumental quirúrgico. De igual forma, se recomienda cambiar los guantes de cirugía antes de manipular los implantes y verificar que los guantes no tengan partículas de talco en su superficie. Al colocar los implantes se deben hacer marcaciones con tintura de violeta sobre los mismos, como guía para colocarlos en buena posición. Es necesario hacer una hemostasia cuidadosa y dejar drenes para evitar complicaciones postoperatorias, como hematomas y seromas, que inciden en la formación de contractura capsular. Está indicado el uso de antibióticos profilácticos. El cierre se debe realizar en tres planos y es preferible el uso de suturas de monofilamentos.

A los expansores que tienen una válvula de insuflación a distancia se les debe disecar un bolsillo independiente para colocar dicho reservorio, adelgazando la piel de la axila y fijándolo allí donde se oculta con facilidad y permite un fácil acceso. Este procedimiento evita que la prótesis expansora pueda ser pinchada durante la insuflación (129,130,143).

Una vez colocado el expansor en el bolsillo se procede a extraer todo el aire a través de la válvula mediante el uso de una aguja fina No.23 conectada a un sistema de succión. El borde más caudal de la base fija del expansor debe colocarse justo sobre el surco submamario con el fin de que la expansión se haga en la dirección adecuada hacia adelante y hacia los lados y forme el polo inferior de la mama. En la cirugía se debe dejar un volumen de solución salina en el expansor de por los menos el 10% de su capacidad. Las sesiones de expansión se inician en el postoperatorio transcurridos entre 7 y 20 días, antes de que se

forme una cápsula rígida que dificulte la expansión y la haga dolorosa. Los puntos se retiran después de tres semanas y las inyecciones de solución salina para expandir los tejidos se aplican a intervalos de entre 7 y 15 días, con una aguja No. 23. Es preciso controlar el color de la piel durante la aplicación de la solución salina, con el fin de verificar que no se haya excedido en la cantidad. En caso de que la piel tome una tonalidad blanca, debe extraerse parte del líquido, hasta que retorne el color normal.

Esta opción que aparece como la más sencilla y la menos dolorosa, tampoco está exenta de complicaciones, las más frecuentes de las cuales son la necrosis de la piel, la dehiscencia de la herida con extrusión del implante y la contractura capsular, que produce deformidad y dolor. Tampoco permite al cirujano mucha creatividad, dado que está limitado por las formas del implante.

RECONSTRUCCIÓN DEL PEZÓN Y LA AREOLA

Restituidos el volumen y la forma de la glándula mamaria perdida y concluidos los tratamientos de radioterapia y quimioterapia adyuvante, se procede a reconstruir el pezón y la areola. Cuando durante el tratamiento del cáncer de mama se requiere sacrificar el pezón, la areola o ambos, se hace necesaria su reconstrucción para poder obtener un resultado completo y una armonía estética.

Estos procedimientos complementarios deben llevarse a cabo una vez hayan concluido la quimioterapia y la radioterapia. Si se va a reconstruir el pezón con colgajos locales y la areola con injertos libres, es aconsejable realizar en primera instancia la reconstrucción del pezón y proceder a la de la areola. Una vez este haya cicatrizado completamente, para evitar que el capiteo sobre esta lesione la circulación de los colgajos de pezón. Si tanto el pezón como la areola se van a reconstruir con injertos libres, es ideal realizar los dos procedimientos simultáneamente.

RECONSTRUCCIÓN DEL PEZÓN

La reconstrucción del pezón busca una adecuada proyección que se mantenga a través del tiempo (146). El pezón debe ubicarse en el centro de la mama, en el punto más alto del cono mamario, buscando simetría

con respecto al seno opuesto en cuanto a localización y tamaño. Si no se van a realizar procedimientos quirúrgicos en la mama contralateral, se debe ubicar el complejo areola-pezones en el sitio que le corresponde, tomando la mama reconstruida como una unidad independiente; por tal motivo, si se piensa modificar el volumen o la forma de la mama reconstruida mediante el uso de una prótesis, no se debe planear la reconstrucción del pezón mientras no se hayan logrado la forma y el volumen definitivos (147).

El pezón se puede reconstruir con injertos libres o colgajos locales; los injertos se pueden obtener del pezón contralateral, cuando este sea grande. El tejido obtenido se coloca como injerto libre en el área previamente demarcada como receptora, la que se desepiteliza y se sutura al injerto. La zona donante se cierra directamente (20,21,48). También puede utilizarse tejido auricular como donante de injerto (148,149).

Para reconstruir el pezón con colgajos locales se cuenta con una variedad de técnicas como son: la de Olivari, la de colgajos en tenedor o *“Skate flap”*, la de colgajos en hongo o *“mushroom flap”*, la de colgajos en forma de trébol de cuatro hojas (20,21), la de colgajos en S (150) y la de colgajos en *“cola de ballena”*, que es una modificación de la técnica descrita por McCraw.

La cirugía se realiza con anestesia local y se prefiere la inyección de lidocaína sin epinefrina, para evitar una posible necrosis de los colgajos. Se incide la piel con el bisturí, según el diseño elegido, y se disecan los colgajos, que en todos los casos corresponden a colgajos al azar, es decir que no tienen un pedículo vascular determinado y constante. Se rotan los brazos de los colgajos y se cierra directamente la zona donante. Se coloca un vendaje suave y abultado sobre el pezón reconstruido para evitar que lo presione el brasier. Los puntos se retiran a los 20 días del postoperatorio. Se obtienen mejores resultados en cuanto a proyección y consistencia con los colgajos en cola de ballena diseñados sobre islas de piel de dorsal ancho que de TRAM, debido al mayor grosor de piel y a la firmeza de la grasa de la espalda con respecto a las del abdomen.

RECONSTRUCCIÓN DE LA AREOLA

La reconstrucción de la areola se puede realizar con pigmentación por tatuaje sobre el área de piel que rodea al pezón, o mediante injertos

libres de piel. Los injertos se pueden tomar de la areola contralateral, si ella es grande y así lo permite, o del surco génito-crural, en el que la piel es más pigmentada que en otros lugares del cuerpo; estos procedimientos se realizan también bajo anestesia local (20,21,48). Se recomienda el uso de lidocaína con epidefrina porque disminuye el sangrado. Se toma el tamaño de la areola contralateral y se demarca el área a desepitelizar alrededor del pezón reconstruido; se demarca la circunferencia de piel que se va a reseca en el surco génito-crural adaptándola a una forma elíptica para que se pueda cerrar primariamente la zona donante. En pacientes de piel clara, es preferible colocar una gota de pigmento para tatuaje sobre la dermis del injerto, esparciéndola con el dedo, para lograr que el color persista con el tiempo. Se incide el injerto en el centro, para permitir la salida del pezón a través de él. Al terminar se cubre el injerto con un vendaje tipo capitoneo.

El capitoneo se debe retirar a los 15 días, evitando que se humedezca durante este tiempo, y los puntos se retiran a los 20 días. Posteriormente se puede tatuar el pezón reconstruido para imitar las tonalidades del pezón sano (151).

Como todo procedimiento quirúrgico este no está exento de riesgo. Se pueden presentar complicaciones, entre las cuales las más frecuentes son: la necrosis total o parcial de los colgajos y la no integración de los injertos. Ambos casos se manejan con curaciones, entre tanto se puede volver a realizar la cirugía, si es el caso.

El éxito del proceso reconstructivo radica en lograr que las dos mamas sean casi idénticas y que el complejo areola pezón de la mama intervenida tenga el color, la textura, la dimensión y la proyección de la sana.

REFERENCIAS





CAPÍTULO

14

**RADIOTERAPIA EN
CÁNCER DE MAMA**



Radioterapia en cáncer de mama

Delma Lucía Zea Llanos

¿QUÉ ES LA RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA?

Es una modalidad clínica que usa la radiación ionizante en el tratamiento de pacientes con tumores malignos y ocasionalmente lesiones benignas. El objeto de la radioterapia es depositar en un volumen blanco una dosis precisa de irradiación, sin afectar en lo posible los órganos vecinos normales, y a la vez procurar erradicar el tumor sin afectar la calidad de vida del paciente y mejorar la supervivencia global.

¿CUÁLES SON LOS DIFERENTES TIPOS DE RADIOTERAPIA QUE SE USAN MÁS FRECUENTEMENTE EN LA IRRADIACIÓN DE LA MAMA?

La radioterapia externa o teleterapia es la más usada en cáncer de mama. Esta se puede administrar con cobalto, que son rayos gamma o con acelerador lineal, que producen rayos x o electrones. Las energías

seleccionadas van a depender del tamaño del tumor, la localización, de la anatomía y la profundidad donde se encuentre.

La simulación de los tratamientos con radioterapia es esencial para poder determinar el volumen a tratar y proteger las estructuras vecinas normales. Existen varios sistemas de simulación como son los simuladores convencionales, que son imágenes tomadas con radiología convencional.

Otro método es la simulación con TAC, que permite hacer una planificación tridimensional. Hay otras ayudas para simulación y planificación como son la resonancia nuclear magnética y el PET. Estas imágenes se pueden fusionar al TAC para obtener una mejor caracterización del volumen tumoral.

La irradiación se puede hacer mediante diferentes técnicas como son la radioterapia externa conformal (3D), radio terapia guiada por imágenes, radioterapia con intensidad modulada, y la arcoterapia volumétrica de intensidad modulada. Estas diferentes técnicas permiten irradiar el volumen tumoral en forma homogénea y a la vez disminuir de una manera segura las dosis en órganos vecinos normales.

La radioterapia también se puede administrar con la braquiterapia, que es una modalidad de tratamiento en la cual la fuente radioactiva queda en contacto con el lecho tumoral o con el tumor, y por las características físicas de la fuente radioactiva la dosis decae rápidamente, por lo tanto no se irradia tejido sano cercano. Este tipo de tratamiento se hace en casos muy específicos como refuerzo a la radioterapia externa o como tratamiento exclusivo en pacientes con tumores tempranos, de buen pronóstico.

¿EN QUÉ MOMENTO DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA SE DEBE INICIAR LA RADIOTERAPIA?

La radioterapia generalmente se practica después de la cirugía y de la quimioterapia. Múltiples estudios han demostrado mejoría con radioterapia en el control local y regional y en la supervivencia global.

Foto 1.



Equipo necesario para braquiterapia de alta tasa. ¿Fuente, autorización para usar la foto?

INDICACIÓN DE LA RADIOTERAPIA POR ESTADIO EN CÁNCER DE MAMA

Carcinoma *in situ*. En el carcinoma lobulillar *in situ* la radioterapia no está indicada. En carcinoma ductal *in situ* sí está indicada. Se debe irradiar todo el seno, se debe administrar dosis equivalentes a 50 G y en 25 sesiones. En ocasiones, cuando los márgenes están muy cercanos al tumor, en el orden de un milímetro, se recomienda hacer refuerzo con radioterapia, ya sea con fotones o con electrones.

Los estudios han demostrado que la radioterapia disminuye el riesgo de recaída local en 50% de los casos.

Carcinoma invasivo. Estados IA, IIA, IIB tratadas con cirugía conservativa. Se debe irradiar todo el seno, con dosis equivalentes a los 50 Gy en 25 sesiones, (5 semanas). Cuando se encuentran cuatro a más ganglios positivos después de una cirugía conservativa del seno, se deben irradiar las cadenas ganglionares. La dosis recomendada es en el orden de 50 Gy en 25 sesiones, en pacientes menores de 50 años, o con factores de alto riesgo de recaída se recomienda refuerzo en el lecho tumoral, 10 a 16 Gy.

Hay estudios que han demostrado que en pacientes con ganglios negativos, tumores tempranos T1, T2 con factores de buen pronóstico, se pueden irradiar con hipofraccionamiento, lo que significa que el tratamiento se administra en menor tiempo (tres semanas) con iguales resultados, dosis de 4256 cGy en 16 sesiones sobre la mama.

En casos bien seleccionados de bajo riesgo de recaída se puede irradiar parcialmente el seno, con radioterapia intraoperatoria, braquiterapia de alta tasa o radioterapia externa 3D. Las dosis con radioterapia externa conformal y braquiterapia de alta tasa recomendadas son 34 Gy a 38.5 Gy en 10 sesiones en cinco días, dos veces al día con intervalo de seis horas.

En pacientes con 1 a 3 ganglios positivos que tengan factores de alto riesgo de recaída locoregional, también se deben irradiar los ganglios y todo el seno.

En pacientes tratadas con mastectomía radical modificada, está indicada la radioterapia en tumores de cinco o más centímetros, en pacientes que se les haya encontrado cuatro ganglios en adelante con metástasis; cuando haya bordes comprometidos por tumor.

Los estudios han demostrado que la radioterapia disminuye la recaída locoregional en más de 50% de las pacientes, e inclusive en algunos estudios se ha observado que la radioterapia combinada con la quimioterapia mejora la supervivencia global 54% contra 45% en pacientes tratadas con solo quimioterapia.

Recientemente se han publicado estudios en los cuales se ha concluido que pacientes con ganglios de 1 a 3 comprometidos por tumor, o con factores de mal pronóstico, como invasión linfovascular, invasión perineural, con receptores hormonales negativo, Her 2 negativo, grado 3, se benefician de tratamiento locoregional con radioterapia. Las dosis de irradiación recomendadas están en el orden de 46 Gy en 23 sesiones en los ganglios y 50 Gy en 25 sesiones en la mama.

En pacientes con estados avanzados también está indicada la radioterapia como manejo paliativo, ya sea en enfermedad localmente avanzada o en algunas metástasis a distancia principalmente a sistema nervioso central, a huesos, y ganglios. Generalmente las dosis para manejo paliativo van de **30 Gy** en 10 sesiones, 20 Gy en 5 sesiones e inclusive dosis únicas de **8Gy**.

Toxicidad: El primer órgano afectado es la piel, se presenta una epidermitis seca, a veces húmeda. Casi nunca se observa necrosis en la piel. La condritis caracterizada por dolor en los arcos costales irradiados se puede presentar, afortunadamente rara vez se presentan fracturas de las costillas. La neumonitis, en la gran mayoría de las pacientes no causa síntoma pero en algunos casos puede producir efectos restrictivos severos.

El corazón en tumores de la mama izquierda también se puede afectar. Efectos graves se pueden presentar tales como pericarditis, inclusive infarto del miocardio por estenosis de las arterias coronarias.

En pacientes con vaciamiento axilar, que requieran radioterapia en los ganglios de la fosa supraclavicular, se debe tener especial cuidado con el plejo braquial para evitar una lesión a este nivel. Asimismo, al irradiar los ganglios existe el riesgo de que se cause linfodema del miembro superior ipsilateral.

FOTO 2.



Acelerador lineal para tratamiento con radioterapia conformal, guiada por imágenes radioterapia con intensidad modulada. (¿FUENTE? ¿AUTORIZACIÓN PARA USO DE LA FOTO?)

Whelan TJ, Olivetto I An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011 (Suppl); 29.

Whelan TJ, Pignol J P Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy of Breast Cancer. *N Eng J Med* 2010; 362: 513-520.



CAPÍTULO

15

**QUIMIOTERAPIA
NEOADYUVANTE**



Quimioterapia neoadyuvante

Sandra Ximena Franco.

La quimioterapia neo adyuvante es el tratamiento quimioterapéutico que se administra a un paciente antes de realizar la cirugía definitiva. Es conocida también como quimioterapia de inducción o quimioterapia primaria.

Este tipo de tratamiento se comenzó a utilizar hace 25 años. Los primeros estudios clínicos con quimioterapia preoperatoria comenzaron en los años 60, pero las primeras publicaciones se conocieron alrededor de 1970.

Este tratamiento tiene como objetivo principal reducir el tamaño de los tumores de seno que inicialmente son inoperables o reducir el tamaño de tumores operables para aumentar la posibilidad de cirugía conservadora y de esta manera ofrecerle a las pacientes una opción diferente a la mastectomía. Además de reducir el tamaño del tumor primario en seno, la quimioterapia preoperatoria también tiene efecto a nivel de la axila, reduciendo el volumen tumoral inicial, inclusive disminuyendo

la posibilidad de encontrar ganglios positivos en el momento de la cirugía.

Además de estas ventajas evidentes, la administración de quimioterapia preoperatoria nos permite evaluar *in vivo* la respuesta tumoral a las diferentes drogas utilizadas para poder evitar tratamientos innecesarios o utilizar drogas o combinaciones de drogas innovadoras que puedan aumentar la respuesta tumoral medida en disminución o desaparición del tumor. La respuesta del tumor al tratamiento se conoce como respuesta patológica y si en el momento de la cirugía no se encuentran células tumorales viables, ni en seno ni en axila, se conoce como respuesta patológica completa. La respuesta patológica se ha convertido en un factor pronóstico de sobrevida y sobrevida libre de enfermedad, es decir, aquellos pacientes que reciben quimioterapia preoperatoria y en el momento de la cirugía no se encuentran células tumorales viables, tienen un excelente pronóstico.

Un beneficio adicional que se ha tratado de atribuir a la quimioterapia preoperatoria es el de erradicación temprana de metástasis, pues al iniciar terapia sistémica de manera mas temprana, se puede de una manera u otra eliminar mas fácil la enfermedad metastasica microscópica. Esto en concepto es interesante, sin embargo, muy pocos estudios han mostrado un beneficio en sobrevida cuando se administra la quimioterapia antes, comparado con después de la cirugía, lo que se conoce como terapia adyuvante.

Como la quimioterapia preoperatoria permite evaluar la respuesta tumoral al tratamiento casi de manera inmediata, se ha convertido en área muy importante de investigación. La mayoría de moléculas nuevas e innovadoras son utilizadas en la etapa preoperatoria y en pocos meses, es decir, en el momento de la cirugía, se estudia si la nueva droga es efectiva, y si es mejor que el tratamiento estándar. Al tener el tumor disponible para biopsia antes del tratamiento y al finalizar la quimioterapia, en el momento de la cirugía, se pueden realizar estudios moleculares, genéticos y proteonómicos que nos permiten entender las causas de resistencia tumoral para así poder desarrollar tratamientos mejor dirigidos.

Algunas desventajas potenciales de este método de tratamiento es el crecimiento tumoral durante el periodo de administración de la quimioterapia, aunque esto sucede en un número muy pequeño de pa-

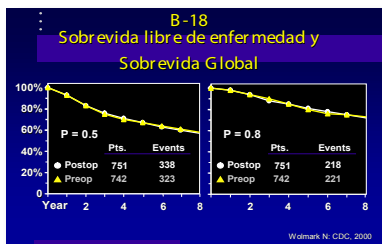
cientes (1-3%) y es por esto que se recomienda un seguimiento clínico muy de cerca en los pacientes. Si esto sucede, se recomienda cambiar inmediatamente de esquema de tratamiento o llevar a paciente a cirugía lo antes posible.

El exceso en el tratamiento puede también ser un problema, pues es posible que el paciente no necesitara esquemas de quimioterapia tan extensos, pues en el esquema preoperatorio no se conocen todas las características del tumor.

El otro problema potencial es que al desaparecer el tumor, el cirujano no logre identificar el área que debe resear y por esto se recomienda que se deba marcar el tumor, antes de iniciar el tratamiento, con un clip metálico, en caso de que se planee una cirugía conservadora.

Como se mencionó anteriormente, hasta el momento no hay una evidencia clara de que consiga un beneficio a largo plazo con la terapia preoperatoria, pues estudios como el NSABP B-18 y el NSABP B-27 no mostraron un beneficio en sobrevida libre de enfermedad o sobrevida global.

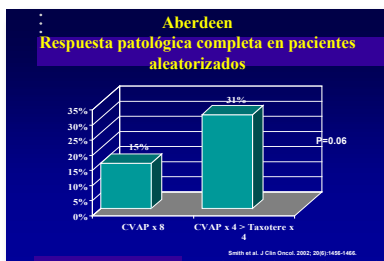
El estudio NSABP B-18, que hoy cuenta con 9.5 años de seguimiento, comparó terapia neoadyuvante con doxorubicina y cicofosfamida contra terapia adyuvante con el mismo esquema en 1.523 mujeres con cáncer de seno operable. El estudio mostró que en el 80% de la mujeres que recibieron quimioterapia preoperatoria el tumor se redujo en más del 50% del tamaño original, independientemente del tamaño original del tumor, pero solamente el 13% de las pacientes tuvieron una respuesta patológica completa. Esto llevó a un aumento significativo de la tasa de cirugía conservadora en el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria. La sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global fueron idénticas en los dos grupos de pacientes. Se observó después de nueve años de seguimiento una tendencia que no es estadísticamente significativa, según la cual las mujeres premenopáusicas tenían mejores resultados con quimioterapia preoperatoria y a las posmenopáusicas, con tratamiento adyuvante.



¿Confirmar fuente y traducción?

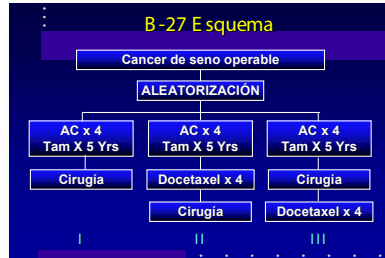
Después de este estudio, apareció una clase nueva de drogas llamadas taxanos y como es de suponerse estas drogas fueron estudiadas en el tratamiento neoadyuvante o preoperatorio de cáncer de seno. Un gran número de ensayos clínicos se realizaron para evaluar la efectividad de la adición de taxanos al tratamiento estándar con antraciclinas. Algunos ejemplos son el estudio Aberdeen o el NSABP B-27, que han mostrado que la adición de taxanos a antraciclinas aumenta la tasa de respuesta patológica completa de una manera tanto clínica como estadísticamente significativa, pero no hay una evidencia clara de que con esto se logre mejorar los resultados a largo plazo, es decir, la sobrevida de los pacientes.

El estudio Aberdeen, mostró que la adición de taxanos a un esquema basado en antraciclinas aumentaba la respuesta patológica completa de 15% a 31%. Se observó que la sobrevida libre de enfermedad a tres años aumentó de 77 a 90% y la sobrevida a 55 meses fue de 78% vs. 97%, favoreciendo al grupo de pacientes que recibieron taxanos. El problema es que este es un estudio pequeño, con participación únicamente de 162 pacientes, de los cuales, un grupo pequeño de pacientes recibieron taxanos.



CONFIRMAR FUENTE.

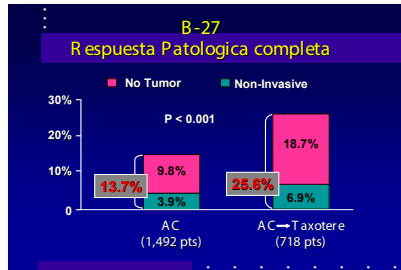
En contraste, el estudio NSABP -27, incluyó 2.411 pacientes que recibieron tratamiento de la siguiente manera:



CONFIRMAR FUENTE.

Grupo 1 (804 pacientes): Doxorubicina y ciclofosfamida ----cirugía.
 Grupo 2 (805 pacientes): Doxorubicina y ciclofosfamida ----taxanos----cirugía.
 Grupo 3(802 pacientes): Doxorubicina y ciclofosfamida----cirugía----taxanos.

El estudio mostró que la adición de docetaxel a la quimioterapia preoperatoria con antraciclinas aumentaba la tasa de respuesta clínica de 40% a 65% (p 0.001) y doblaba la tasa de respuesta patológica completa de 13.7% a 25.6%. A pesar de este aumento en la respuesta a quimioterapia primaria, no se observó un beneficio de sobrevida en los pacientes por recibir los taxanos de manera preoperatoria. Se observó un aumento en la tasa de cirugía conservadora.



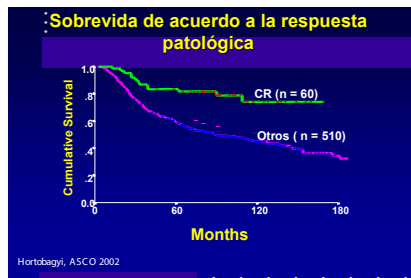
CONFIRMAR FUENTE - TRADUCIR.

Estos estudios iniciales muy importantes, que evalúan la efectividad de la quimioterapia neoadyuvante, nos ilustran que la quimioterapia primaria es equivalente a la terapia adyuvante en resultados a largo plazo, como lo son sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global, pero

también nos enseñan que la quimioterapia preoperatoria nos permite convertir un tumor inoperable en operable o aumentar la posibilidad de cirugía conservadora en nuestros pacientes, ambos, objetivos muy válidos que hacen de la quimioterapia preoperatoria la terapia de elección en un gran número de pacientes para quienes la quimioterapia este indicada.

De la misma manera, al administrar quimioterapia preoperatoria se identifican pacientes resistentes a los esquemas de tratamiento actual.

Los pacientes que obtienen una respuesta patológica completa tienen un pronóstico muy favorable, pero aquellos pacientes que tienen tumor residual después de completar quimioterapia, en el momento de la cirugía cuentan con un pronóstico desfavorable. Data del MDACC muestra que la respuesta patológica completa es un factor pronóstico que se asocia con la sobrevida a largo plazo de los pacientes.



CONFIRMAR FUENTE - TRADUCIR.

Actualmente se están desarrollando estrategias para mejorar el pronóstico en los pacientes que no tienen una respuesta patológica favorable. Estas estrategias deben incluir un entendimiento de la razón de la resistencia a la quimioterapia, con el fin de desarrollar nuevos tratamientos que sean capaces de erradicar la enfermedad residual microscópica y que no se presente enfermedad metastásica en el futuro.

Lo primero que debemos hacer es entender quiénes son los pacientes que tiene una mejor respuesta a la quimioterapia y estos son:

- Pacientes con tumores ductales y no lobulillares.
- Pacientes con receptores hormonales negativos o bajos.
- Pacientes con tumores de alto grado.

- Pacientes con tumores Her 2 positivos.
- Pacientes con tumores con índices de proliferación elevada como el Ki-67.

Esto significa que pacientes con tumores con bajos índices de proliferación y receptores hormonales altamente positivos, conocidos hoy como tumores de tipo Luminal A, no van a tener una buena respuesta a quimioterapia preoperatoria y de ser posible, dependiendo del tamaño del tumor, deben ser llevados a cirugía para que posterior a esta, con la información patológica completa del tumor, la evaluación de los ganglios linfáticos y las técnicas de evaluación genética del tumor que hoy tenemos clínicamente disponibles, se decida de una manera más precisa si el paciente es candidato o no para quimioterapia adyuvante. Entre estos métodos tenemos el *Oncotype DX* y el *Mamaprint*.

Como los pacientes que obtienen una respuesta patológica completa tienen un excelente pronóstico, nos debemos enfocar en aquellos pacientes en que no logramos una respuesta patológica adecuada.

Debemos entender los mecanismos de resistencia a la quimioterapia y desarrollar tratamientos que mejoren los resultados a largo plazo. Esto incluye el estudio de nuevos esquemas de quimioterapia que puedan administrarse después de la cirugía en pacientes con cáncer residual, con agentes quimioterapéuticos que no se hayan administrado en el esquema preoperatorio y que se conoce tienen efectividad en pacientes tratados ya con antraciclinas y taxanos, así como el desarrollo de nuevas drogas que van dirigidas específicamente al mecanismo de resistencia que puede ser distinto de paciente a paciente pero que se puede estudiar/determinar y de esta manera administrar una terapia realmente personalizada.

Actualmente el tratamiento estándar para un paciente que no logra una respuesta patológica completa después de recibir un esquema completo de quimioterapia preoperatoria con antraciclinas y taxanos es NO administrar más quimioterapia y solamente administrar terapia hormonal en aquellos pacientes con receptores hormonales positivos y radioterapia en pacientes que tengan la indicación.

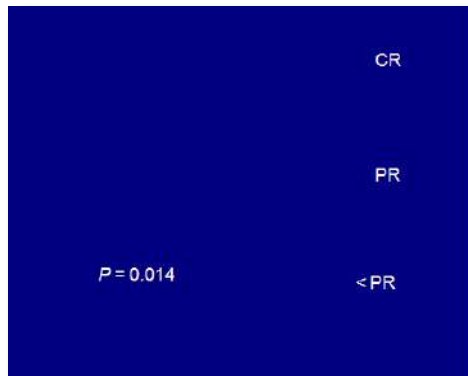
Recientemente, el trastuzumab fue aprobado para el tratamiento adyuvante de pacientes con carcinoma de seno HER 2 positivo, pues se observó una mejoría estadísticamente significativa en sobrevida li-

bre de enfermedad cuando el trastuzumab fue adicionado a la quimioterapia.

Así como el trastuzumab es estándar en el tratamiento adyuvante de estas pacientes, el trastuzumab se ha incorporado a los esquemas de tratamiento preoperatorio en pacientes HER 2 positivo. Varios estudios han mostrado que la adición de trastuzumab a quimioterapia aumenta las tasas de respuesta patológica completa por encima de 50%, algo nunca antes visto en este grupo de pacientes.

Además del trastuzumab, también se están estudiando en esquemas de quimioterapia preoperatorio las nuevas terapias dirigidas anti HER 2, como el lapatinib en combinación con quimioterapia o el lapatinib en combinación con trastuzumab y quimioterapia. Los resultados de la terapia dual Anti HER 2 parecen ser promisorios, pero estamos esperando resultados de los estudios de tratamiento adyuvante.

Otras moléculas como el pertuzumab (anticuerpo monoclonal que previene la dimerización del HER2 y HER3) o el TDM-1 (trastuzumab asociado a un agente antimicrotubulo) se están estudiando en ensayos clínicos en neoadyuvancia. Otra terapia dirigida, como el bevacizumab, un agente antiangiogénico, también se evaluó con resultados negativos.



Esta tabla apareció en color blanco al final del archivo. Confirmar si se pertenece al texto y en caso de ser así, titularla, poner fuente,

BIBLIOGRAFÍA

- Bear HD, *J Clin Oncol*, 2003, **21**: 4165-4174
- Bonadonna G, *J Clin Oncol* 1998, **16**: 93-100
- Buzdar AU, *Proc A Soc Clin Oncol*, 2004, **23**: 520A
- DeLena M, Combined chemotherapy radioterapy approach en Locally Advanced Breast Cancer, *Cancer Chemother pharmacol* 1978; 1:53
- Fisher B, *J Clin Oncol*, 1998, **15/16**: 2672-2685
- Hortobagy GN, *N Engl J Med*, 1998, **339**(14): 974-984
- Smith IC, *J Clin Oncol*, 2002, **20**: 1456-1466
- Veronesi, U, *Ann Surg* 1995, **222**: 612-618
- Wolmark N, *J Natl Cancer Institute Mongr*, 2001, **30**: 96-102



CAPÍTULO

16

**TRATAMIENTO
ADYUVANTE SISTÉMICO**



Tratamiento adyuvante sistémico

Hernán Carranza

CONSIDERACIONES GENERALES

La terapia adyuvante para el cáncer de seno está constituida por cualquier tratamiento que se administra después de la terapia principal para aumentar la posibilidad de supervivencia prolongada sin recurrencia.

La terapia principal es el tratamiento que se administra para reducir o eliminar el cáncer. La terapia principal para el cáncer de seno, por lo general, incluye cirugía, es decir, una mastectomía o una mastectomía parcial. Durante cualquier tipo de cirugía se extirpan también uno o varios ganglios linfáticos cercanos para revisar si las células cancerosas se han diseminado al sistema linfático. Cuando una mujer tiene cirugía conservadora de seno, la terapia principal casi siempre incluye radioterapia.

Aun en cáncer de seno en estadio inicial, las células pueden desprenderse del tumor primario y diseminarse a otras partes del cuerpo. Por esta

razón se administra terapia adyuvante, para destruir células tumorales malignas que pueden haberse diseminado, aunque no puedan ser detectadas por exploración con imágenes o por pruebas de laboratorio.

RECOMENDACIÓN PARA ESTADIFICACIÓN

Tomografía computarizada (TC) del tórax, abdomen y pelvis, gammagrafía ósea, deshidrogenasa láctica (DHL) fosfatasa alcalina (FA). Los estudios adicionales deben ser orientados de acuerdo a los síntomas que la paciente pueda presentar. Todas las pacientes deben tener, antes del inicio del tratamiento, la determinación de los receptores hormonales (estrógeno – RE y progesterona – RP) y HER-2 por inmunohistoquímica o, si está disponible, por hibridización *in situ* por fluorescencia (FISH) o “*chromogenic in situ hybridization*” (CISH) (obligatorio si HER-2 2+).

TRATAMIENTO ADYUVANTE SISTÉMICO

Para la selección del tratamiento adyuvante sistémico se debe considerar el subtipo de cáncer de mama y el riesgo de recurrencia. Los subtipos que utilizaremos a continuación se fundamentan en la posibilidad de respuesta que podamos anticipar, de acuerdo a la expresión inmunohistoquímica de la enfermedad:

- a) Tumores con receptores hormonales de estrógeno y/o progestágenos positivos en quienes podamos anticipar que tendrán respuesta a la hormonoterapia.
- b) HER-2 positivo.
- c) Tumores con receptores de estrógeno, progestágeno y HER2 negativo, también conocidos como triple negativo.

Se puede realizar un estimativo del riesgo de recurrencia y muerte por cáncer de mama utilizando el programa *Adjuvant Online* (www.adjuvantonline.com). La sobrevida global, la supervivencia específica por el cáncer de mama y la supervivencia libre de eventos previstos por ese programa fueron evaluadas con 4,083 pacientes, por medio de una base de datos independiente de la British Columbia (1). Existió coincidencia entre los valores estimados por el programa y los observados en

10 años, con una diferencia de apenas 1%, excepto para dos subgrupos de pacientes: edad entre 20 y 35 años y presencia de invasión linfovascular. En esos casos, se realiza un ajuste multiplicando por 1.5 el valor estimado por el programa (1).

La definición descrita a continuación aplica a los carcinomas ductal o lobular invasivos.

Riesgo bajo (sin necesidad de quimioterapia (QT) adyuvante; riesgo de muerte < 10%).

1. $T \leq 0.5$ cm (incluyendo microinvasivo) y HER-2 negativo.
2. T entre 0.6-1 cm en la ausencia de todos los siguientes factores de pronóstico adverso: grado 3, invasión vascular o linfática, edad < 35 años y HER-2 positivo.
3. T entre 1-2 cm, grado histológico y nuclear 1 en la ausencia de todos los siguientes factores de pronóstico adverso: invasión vascular o linfática, edad < 35 años y HER-2 positivo.

Riesgo intermedio (riesgo de muerte entre 10-20%)

1. T entre 0.6-1 cm y cualquiera de los siguientes factores de pronóstico adverso: grado 3, invasión vascular o linfática y edad < 35 años.
2. T entre 1-2 cm, HER-2 negativo y cualquiera de los siguientes factores de pronóstico adverso: grado ≥ 2 , invasión vascular o linfática o edad < 35 años

Riesgo alto (riesgo de muerte > 20%)

1. $T > 1$ cm y HER-2 positivo*.
2. Ganglio linfático positivo.
3. Ganglio linfático negativo si $T > 2$ cm.

**T pico controvertido, aunque varios autores consideran $T < 1$ cm y HER-2 positivo como riesgo intermedio/alto.*

Sin embargo, esta aproximación lejos de ser precisa, ha dado paso en muchos casos, al uso de herramientas basadas en análisis moleculares como el estudio de *Oncotype DX*, que es un examen que permite estimar el riesgo de recurrencia mediante el análisis de 21 genes por RT-PCR, de los cuales 16 están relacionados al tumor y cinco, a genes de

referencia. El resultado se expresa como RS en 10 años con tamoxifeno adyuvante. Es una alternativa para evaluación de riesgo en pacientes con tumores con receptor hormonal positivo, HER-2 negativo y ganglio linfático negativo. Se puede considerar también el uso del *Oncotype DX* en pacientes postmenopáusicas, con hasta tres ganglios linfáticos positivos y con tumor HER-2 negativo y receptor hormonal positivo.

La interpretación como índice de recurrencia (*recurrence score*, RS) bajo (definido como < 18): hormonoterapia aislada. RS alto (definido como > 31): QT seguida de hormonoterapia adyuvante. El papel de la QT adyuvante debe ser discutido individualmente con las pacientes clasificadas como pertenecientes al grupo de riesgo intermedio (2).

Los resultados de los varios estudios que evaluaron el *Oncotype DX* están resumidos a continuación:

Estudio	Referencia	Diseño	Población N	Hallazgo
NSABP B14	[N Engl J Med 351:2817, 2004]	T versus Obs.	N-, RE+ 668	RS es pronóstico
NSABP B20	[J Clin Oncol 24:3726, 2006]	CMF +T versus T	N-, RE+ 651	RS es pronóstico y predictivo (RS alto se beneficia de QT)
Kaiser Permanente	[Breast Cancer Res 8:R25, 2006]	Solo 30% Tratadas	N-, RE+ (>80%) 790	RS es pronóstico
E2197	[J Clin Oncol 25:abstr 526, 2007]	AC versus AT	N-, N+, RE+ 776	RS es pronóstico en N- e N+
SWOG 8814	[Lancet Oncol 11:55, 2010]	CAF-T versus T	N+, RE+ 367	RS es pronóstico y predictivo (RS alto se beneficia de QT)
TransATAC	[J Clin Oncol 28:1829, 2010]	T versus A	N-, N+, RE+ 1.308	RS es pronóstico en N- y N+

Abreviaturas: T: tamoxifeno; A: anastrozol; AC: doxorubicina y ciclofosfamida; AT: doxorubicina y docetaxel; CMF: ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU; CAF: ciclofosfamida, doxorubicina y 5-FU; N: ganglio linfático; RE: receptor de estrógeno; RS: *recurrence score* (índice de recurrencia).

De los siete estudios reportados, excepto por un pequeño estudio, el cual incluyó 149 pacientes del *MDACC* (2), todos mostraron que el RS es pronóstico por el análisis multivariable en pacientes con ganglio lin-

fático tanto negativo como positivo. Se ha observado que el beneficio de la QT adyuvante fue significativo solamente en pacientes con RS alto. Cabe destacar, sin embargo, que todos esos estudios son pequeños y retrospectivos y por lo tanto, con poder bajo para detectar pequeños beneficios de la QT en las pacientes con RS intermedio. Debido a que no se conoce el grado de beneficio de la quimioterapia para mujeres con riesgo intermedio de recurrencia, el estudio denominado *TAILORx* intenta determinar si la prueba *Oncotype DX* facilitará la futura planificación del tratamiento para este grupo. Este estudio está actualmente en curso en los Estados Unidos y define los grupos de riesgo con valores de RS diferentes del reportado con el *Oncotype DX* (riesgo bajo < 11, intermedio entre 11 y 25, y riesgo alto > 25) este estudio espera reclutar más de 10.000 mujeres que recibirán tratamiento basado en el RS. Las mujeres con RS < 11 recibirán solamente hormonoterapia adyuvante. Las mujeres con RS > 25 recibirán QT adyuvante y hormonoterapia adyuvante. Las mujeres con RS entre estos valores son aleatorizadas para QT seguida de hormonoterapia versus hormonoterapia sola y pretende ayudar a definir de manera mas precisa la conducta en aquellas pacientes con RS de riesgo intermedio (3), es importante, sin embargo, aclarar que el resultado de *Oncotype* no está diseñado para definir cuál es el mejor medicamento a usar en la adyuvancia.

En el estudio clínico *Microarray In Node-negative Disease may Avoid Chemotherapy Trial (MINDACT)*, los investigadores comparan la caracterización genómica con la evaluación clínica para determinar la necesidad de quimioterapia en mujeres con cáncer de seno con ganglios linfáticos negativos (cáncer que no se ha diseminado a los ganglios linfáticos de las axilas). Los investigadores usarán tanto un análisis de patrones de 70 genes como la evaluación clínica para determinar el riesgo de recurrencia de las mujeres. Las pacientes elegibles para recibir quimioterapia que tienen un alto riesgo de recurrencia de acuerdo a los criterios clínicos y un bajo riesgo de recurrencia de acuerdo a los patrones de los 70 genes, o que tienen un bajo riesgo de recurrencia de acuerdo a los criterios clínicos y un alto riesgo de recurrencia de acuerdo a los patrones de los 70 genes, serán asignadas al azar para recibir tratamiento en base a criterios genéticos o clínicos con el fin de determinar cuáles pronostican mejor la necesidad de quimioterapia.

QUIMIOTERAPIA

CONSIDERACIONES GENERALES

De acuerdo con un meta-análisis, la adición de la QT al tratamiento con tamoxifeno disminuye el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en 15% (HR=0.85 p 0.07) y el riesgo de muerte por cáncer de mama en 11% (HR=0.89 p 0.08) (4). No existe duda de que la QT adyuvante aumenta la supervivencia de pacientes con cáncer de mama y que los esquemas más agresivos producen mayor beneficio relativo y absoluto. El beneficio relativo es básicamente similar en los varios estadios. Entretanto, el beneficio absoluto depende directamente del riesgo de recurrencia. Además, cuanto más responda el tumor a la hormonoterapia, menor es el beneficio relativo de la adición de la QT a la hormonoterapia. Por ejemplo, los carcinomas lobulares clásicos responden poco a la QT (5) y tienen mayor beneficio con la hormonoterapia que con QT adyuvante (6). Por lo tanto, en el proceso de decisión de adicionar o no QT a la hormonoterapia, el tipo histológico también entra en la ecuación. Debemos, por lo tanto, sopesar la magnitud del beneficio absoluto versus la toxicidad inherente de cada tratamiento. Si hay indicación para QT, la hormonoterapia debe ser administrada solamente después del término de la QT. El uso concomitante de hormonoterapia y QT puede disminuir la eficacia de esta, de acuerdo a lo que muestra el estudio aleatorizado Intergroup 0100, que, con un seguimiento de 8.9 años, comparó CAF seguido de tamoxifeno (T) (n=566) versus CAFT seguido de T (n=550) versus T aislado (n=361) (7). La supervivencia libre de enfermedad para CAF seguido de T fue del 60%, en comparación con 53% para CAF concomitante a T (HR=0.84, IC de 95%: 0.70-1.01, p=0.061). Resultados similares, aunque no estadísticamente significativos, fueron observados en un estudio español con solamente 474 pacientes (8). En pacientes adultas mayores con indicación de QT adyuvante y en la ausencia de contraindicación por comorbilidades, deben prescribirse los esquemas habituales en las dosis adecuadas.

De acuerdo a lo demostrado en el estudio CALB 49907, la sustitución de los esquemas tradicionales (CMF o AC) por capecitabina aislada en pacientes con edad ≥ 65 años mostró una peor supervivencia libre de enfermedad para aquellas pacientes tratadas con ese medicamento (HR=2.09, IC de 95%: 1.38-3.17, p<0.001) (20). Este es el mejor estudio ya conducido en pacientes adultas mayores y muestra de manera

inequívoca el valor de la QT en este grupo de pacientes. En relación al tiempo de inicio e la QT, un estudio retrospectivo conducido por el *International Breast Study Group*, el cual incluyó 1.788 pacientes, reportó que el uso de la QT adyuvante iniciada más de tres semanas después de la cirugía, en pacientes con RH negativos, está asociado a un impacto menor en la supervivencia (9). Un estudio retrospectivo del *Royal Marsden*, el cual incluyó 1.161 pacientes, entretanto, no confirmó este hallazgo (10). Un estudio retrospectivo de la BCCA, el cual incluyó 2.594 pacientes, mostró que el impacto de la QT adyuvante es significativamente menor si esta es iniciada en un período superior a 12 semanas después de la cirugía (11). La base de datos del Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM), el cual incluyó 2.782 pacientes, no mostró impacto en el intervalo libre de enfermedad (ILD) si la QT es iniciada con menos de tres semanas, tres a seis semanas, seis a nueve semanas o más de nueve semanas (12). De la misma forma, el *Danish Breast Cancer Cooperative Group*, que evaluó el impacto del tiempo de inicio de la QT en 7.501 pacientes tratadas con CMF a los tres meses después de la cirugía, tampoco mostró que el inicio más precoz fue beneficioso (13). En resumen, aunque los datos en relación con el inicio de la QT tengan inconsistencias, la mayor parte de las series no muestran efectos tóxicos si la QT es administrada tardíamente. Por ahora, se recomienda iniciar el tratamiento dentro de las 12 semanas después de la cirugía. Es importante resaltar que las pacientes obesas que reciben dosis de QT basada en su peso real no presentan mayor incidencia de neutropenia febril y deben, por lo tanto, recibir QT con dosis plenas sin reducciones arbitrarias (14,15).

CÁNCER DE MAMA HER-2 NEGATIVO

RIESGO INTERMEDIO

Definición: T entre 0.6 y 1 cm y cualquiera de los siguientes factores de pronóstico adverso: grado 3, invasión vascular o linfática o edad < 35 años; T entre 1 y 2 cm y cualquiera de los siguientes factores de pronóstico adverso: grado 2 - 3, invasión vascular o linfática, edad < 35 años .

Recomendación: Las siguientes opciones son consideradas razonables: 6 ciclos de CMF “clásico” (ciclofosfamida, 100 mg/m., VO, del D1 al

D14, metotrexato, 40 mg/m., IV, en los D1 y D8, y 5-FU, 600 mg/m., IV, en los D1 y D8, cada 28 días), o 9 ciclos (aunque sea usual y “aceptado” el uso de 6 ciclos) de CMF IV (ciclofosfamida, 600 mg/m., IV, metotrexato, 40 mg/m., IV, 5-FU, 600 mg/m., IV, todos en el D1, cada 21 días), o 6 ciclos de CAF (ciclofosfamida, 100 mg/m., VO, del D1 al, D14, doxorubicina, 30 mg/m., IV, en los D1 y D8, 5-FU, 500 mg/m., IV, en los D1 y D8, cada 28 días), o 6 ciclos de FEC100 (5-FU, 500 mg/m., IV, epirubicina, 100 mg/m., IV, ciclofosfamida, 500 mg/m., IV, todos en el D1, cada 21 días), o 6 ciclos de FAC (5-FU, 500 mg/m., IV, doxorubicina, 50 mg/m., IV, ciclofosfamida, 500 mg/m., IV, todos en el D1, cada 21 días) o 4 ciclos de TC (ciclofosfamida, 600 mg/m., y docetaxel, 75 mg/m., IV, cada 3 semanas).

Nota. En un meta-análisis del año 2005, los esquemas más variados de QT (predominantemente basada en CMF o antracíclico) fueron comparadas con observación solamente, indicando una reducción relativa del 23% del riesgo de recurrencia y del 17% del riesgo de muerte (4). Cuando se evalúa de acuerdo a la edad, se observó un impacto mayor en el tratamiento de mujeres más jóvenes del que aquellas con > 50 años. De la misma manera, la adición de QT a tamoxifeno versus tamoxifeno aislado condujo a una mayor reducción del riesgo de recurrencia en pacientes jóvenes. Los resultados de un meta-análisis enfocando apenas al subgrupo de pacientes con RE pobre, demostraron que el beneficio de la QT adyuvante es sustancial tanto para las pacientes con < 50 años como para aquellas pacientes entre 50 y 69 años (16). Un meta-análisis también comparó los esquemas de tratamiento que contienen antracíclicos con el esquema CMF o similares (sin antracíclicos). Por ejemplo, al compararlo al CMF o similares, el esquema FEC proporcionó reducción relativa adicional del 19% y 26% en el riesgo de recurrencia y de muerte, respectivamente. Considerándose las evidencias indirectas de que los antracíclicos tal vez no sean útiles para las pacientes con HER-2 negativo (17) y que el riesgo de leucemia/mielodisplasia así como cardiotoxicidad de los antracíclicos podría ser evitado, el esquema TC (docetaxel y ciclofosfamida) se destaca como una excelente alternativa.

El estudio *US Oncology 9735*, comparó AC x 4 con TC x 4 en pacientes en estadios I a III (aproximadamente 50% de las pacientes con ganglios linfáticos negativos y cera del 70% con receptores hormonales positivos) (18). Este estudio incluyó 1.016 pacientes con un seguimiento mediano de 7 años, observándose un aumento absoluto en la SG del 5%

(HR=0.69, IC de 95%: 0.50-0.97; p=0.032) y en la supervivencia libre de enfermedad del 6% (HR=0.74, IC de 95%: 0.56-0.98; p=0.033) a favor de TC (18). La tasa de neutropenia febril para las mujeres con < 65 años fue del 4% para TC y del 2% para AC, mientras en mujeres con edad > 65 años la tasa fue del 8% versus 4%. Todos los subgrupos se beneficiaron con el uso de TC. AC provocó más náuseas y vómitos, mientras TC provocó más edema, mialgia y artralgia. Recientemente, un grupo canadiense reportó incidencia de neutropenia febril del 50% en pacientes tratadas con TC, razón por la cual este grupo muestra el empleo profiláctico de G-CSF en pacientes tratadas con ese esquema quimioterapéutico (19).

En el caso que se opte por no utilizar el G-CSF como profilaxis primaria, se recomienda realizar hemograma semanal rutinariamente entre el primero y el segundo ciclo de QT con la finalidad de evaluar la intensidad de la toxicidad hematológica de cada paciente.

En las pacientes con insuficiencia cardíaca o que hayan recibido QT adyuvante previa conteniendo antracíclicos (por ejemplo, en el caso de tumor previo contralateral), se recomienda el esquema TC como primera elección.

RIESGO ALTO

Definición: Ganglio linfático positivo o T > 2 cm y ganglio linfático negativo.

Para estas pacientes se recomienda QT basada en antracíclico y taxano. Todos los esquemas recomendados a continuación fueron evaluados en estudios aleatorizados de fase III. Cuando se escoge taxol este deberá administrarse preferentemente de modo semanal. La elección por uno u otro taxano involucra particularidades de cada paciente y familiaridad del equipo médico con el esquema: 6 ciclos de TAC (docetaxel, 75 mg/m., IV, doxorubicina, 50 mg/m., IV, y ciclofosfamida, 500 mg/m., IV, todos en el D1, cada 21 días) con soporte de pegfilgrastim, dosis única de 6 mg SC, en el D2 (en caso que no esté disponible, G-CSF, 300 mcg SC, del D2 al D14), asociado a ciprofloxacino, 500 mg, VO, 2 veces por día, del D5 al D14, o AC seguido de docetaxel (4 ciclos de doxorubicina, 60 mg/m., IV, y ciclofosfamida, 600 mg/m., IV, ambos en el D1, cada 21 días, seguidos de 4 ciclos de docetaxel, 100 mg/m.,

IV, en el D1, cada 21 días), o 3 ciclos de FEC100, seguido de docetaxel (3 ciclos de ciclofosfamida, 600 mg/m., epirrubicina, 100 mg/m., IV, 5-FU, 600 mg/m., IV, cada 3 semanas, seguidos de 3 ciclos de docetaxel, 100 mg/m., IV, en el D1, cada 21 días), o AC-T dosis densa (4 ciclos de doxorubicina, 60 mg/m., IV, y ciclofosfamida, 600 mg/m., IV, ambos en el D1, cada 14 días, seguidos de paclitaxel, 175 mg/m., IV, durante 3 h, cada 14 días, por 4 ciclos; o G-CSF, 300 mcg, SC, es administrado del D2 al D12 de cada uno de los 8 ciclos), o FEC90 (ciclofosfamida, 600 mg/m., IV, epirrubicina, 90 mg/m., IV, 5-FU, 600 mg/m., IV, cada 3 semanas, por 4 ciclos, seguido de paclitaxel, 100 mg/m., IV, durante 3 h, semanalmente, por 8 semanas) o AC seguido de paclitaxel semanal (4 ciclos de doxorubicina, 60 mg/m., IV, y ciclofosfamida, 600 mg/m., IV, ambos en el D1, cada 21 días, seguidos de 12 semanas consecutivas de paclitaxel, 80 mg/m., IV, durante 1 h). Cuando se utiliza este último esquema, por lo cual se recomienda, la secuencia inversa, con el uso de paclitaxel primero seguido del AC.

El meta-análisis más reciente, que excluyó el estudio *TACT –Taxotere as Adjuvant Chemotherapy–*, e incluyó 22.093 pacientes de otros 13 estudios, evaluó el valor de la adición de taxanos a la QT basada en antracíclicos y mostró beneficio con la adición de taxanos en la reducción del riesgo relativo de recurrencia (HR=0.83, IC de 95%: 0.79-0.87, $p < 0.00001$) y en el riesgo de muerte (HR=0.85, IC de 95%: 0.79-0.91, $p < 0.00001$) (20). El beneficio fue independiente de la expresión del RE, de grado de compromiso ganglionar, tipo de taxano, edad, la presencia o no de menopausia y tipo de administración del taxano (secuencial o concomitante). El estudio TACT, el mayor en evaluar el papel de un taxano en la adyuvancia, el cual incluyó 4.612 pacientes (aproximadamente 80% con ganglios linfáticos positivos y 20% con ganglios linfáticos negativos de riesgo alto) y comparó ocho ciclos de un esquema con antracíclico (elegido a criterio de la institución), el cual incluía FEC o E-CMF versus FEC por 4 ciclos, seguido de docetaxel, 100 mg/m., IV, por 4 ciclos en el cual ambos grupos tuvieron el mismo número de ciclos de quimioterapia. Después de un seguimiento mediano de 62 meses, no se observó ninguna diferencia en la supervivencia libre de enfermedad entre el brazo experimental con docetaxel y el brazo con antracíclico (HR=0.95, IC de 95%: 0.85-1.08; $p = 0.44$) (22). En relación al estado del receptor hormonal y al beneficio de los taxanos, pueden hacerse las siguientes observaciones:

1. El docetaxel beneficia a pacientes con receptor hormonal positivo y negativo. Un análisis combinado de los estudios *BCIRG* (TAC versus FAC) y *PACS 01* (seis ciclos de FEC100 versus tres ciclos de FEC100, seguidos de tres ciclos de docetaxel), el cual incluyó 3.329 pacientes y con determinación centralizada y estandarizada de los receptores mostró una reducción relativa del 21% (HR=0.79; IC de 95%: 0.66-0.93) en el riesgo de recurrencia para las pacientes con RE positivo y del 31% (HR=0.69; IC de 95%: 0.54-0.97) para aquellas pacientes con RE negativo (23).
2. La administración de paclitaxel semanal beneficia a las pacientes con RE negativo y positivo, en cambio la administración cada tres semanas no ofrece un beneficio significativo para las pacientes con RE positivo. El estudio *GEICAM 9906*, sustenta esta afirmación. En él se aleatorizaron 1.246 pacientes para seis ciclos de FEC90 o cuatro ciclos de FEC90, seguidos de ocho semanas consecutivas de paclitaxel (24). El brazo con paclitaxel semanal mostró una reducción del 23% (HR=0.77, IC de 95%: 0.62-0.95; $p=0.022$) en el riesgo de recurrencia y no hubo interacción con el estado del RE. El estudio *E1199* hizo una comparación entre cuatro ciclos de AC cada tres semanas, seguidos de cuatro ciclos de paclitaxel cada tres semanas con paclitaxel semanal (12 semanas consecutivas de 80 mg/m.), docetaxel cada 21 días (cuatro ciclos) y docetaxel semanal (12 semanas consecutivas de 35 mg/m.) (25). Después de un seguimiento mediano de 63.8 meses, no hubo diferencia significativa entre paclitaxel y docetaxel (HR=1.03, IC de 95%: 0.91-1.17; $p=0.61$). Entretanto, en comparación con el esquema elegido como estándar en el estudio (AC seguido de paclitaxel cada tres semanas), hubo una reducción del 27% en el riesgo de recurrencia para el paclitaxel semanal ($p=0.006$) y del 23% para el docetaxel cada tres semanas ($p=0.02$). La administración semanal de paclitaxel fue superior en la supervivencia libre de enfermedad tanto para las pacientes con RE positivo (reducción relativa de riesgo del 31% $p=0.05$).

En relación al modo de administración del docetaxel, es decir, secuencial versus concomitante con antracíclico, existen dos estudios que evaluaron este aspecto. En el estudio *BCIRG 005*, el cual incluyó 3.298 pacientes, todas con HER-2 negativo, la administración concomitante de antracíclico y taxano que utilizó el esquema TAC fue comparada a la administración secuencial (cuatro ciclos de AC, seguidos de cuatro

ciclos de docetaxel, 100 mg/m., cada tres semanas). Después del seguimiento de 65 meses, el análisis final no mostró ninguna diferencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (78.9% para TAC y 78.6% para AC-docetaxel, HR=1.002, IC de 95%: 0.86-1.16; p=0.98) o en la SG (88.1% para TAC y 88.9% para AC-docetaxel, HR=0.91, IC de 95%: 0.75-1.11; p=0.37) (26). El estudio *NSABP B-30* comparó cuatro ciclos de AC seguidos de cuatro ciclos de docetaxel, 100 mg/m., cada tres semanas, con solamente cuatro ciclos de TAC y cuatro ciclos de AT (doxorubicina, 50 mg/m., y docetaxel, 60 mg/m.) en 5.351 pacientes (27). Después de un seguimiento mediano de 73 meses, hubo una reducción relativa significativa del 17% para la mortalidad con AC-docetaxel (p=0.03) al compararlo con cuatro ciclos de AT y una reducción no significativa en la mortalidad del 14% al compararlo con cuatro ciclos de TAC (p=0.09). El tratamiento con AC-docetaxel tuvo una reducción significativa en la probabilidad de recurrencia, segunda malignidad o muerte al compararlo con AT (p=0.001) o cuatro ciclos de TAC (p=0.01) (27). En conjunto, esos estudios muestran que AC-docetaxel muestra una eficacia similar al TAC x 6 y que la duración del tratamiento también es fundamental, ya que TAC x 4 es inferior a AC-docetaxel. Hasta la actualidad, la estrategia de la dosis densa fue evaluada en cuatro estudios aleatorizados, resumidos en la siguiente tabla:

Estudio	Descripción	N	RR del riesgo (%)	Recurrencia Muerte (m)
CALGB 9741 [J Clin Oncol 21:1431, 2003]	ACT dosis densa versus ACT clásico	2.005	20 (p=0.018)	15 (p=0.12)
NCIC CTG MA.21 [J Clin Oncol 28:77, 2010]	CEF x 6 versus ACT clásico ECT dosis densa versus ACT clásico	2.104	33	NR 30.4
AGO trial [J Clin Oncol 28:2874, 2010]	ECT dosis densa versus ECT clásico	1.284	28 (p=0.0016)	24 (p=0.0285)
GONO-MIG [J Natl Cancer Inst 97:1724, 2005]	FEC14 versus FEC21	1.214	12	13

Abreviaturas: A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; T: paclitaxel; E: epirubicina; F: 5-fluorouracil; m: meses.

La estrategia de la dosis densa se mostró claramente beneficiosa en la supervivencia libre de enfermedad y en la SG en los dos estudios que analizaron la dosis densa como única diferencia entre los grupos estudiados (AC-T en el CALGB 9741 y INT C9741 y EC-T en el AGO Trial). En el estudio GONO-MIG, no hubo comparación entre las dosis adecuadas de epirubicina (60 mg/m.); por lo tanto, este estudio no puede ser considerado como un estudio verdadero de dosis densa. El estudio canadiense *NCIC CTG MA-21*, utilizó como estándar el esquema CEF y como tratamientos experimentales los siguientes esquemas: cuatro ciclos de AC seguidos de cuatro ciclos de paclitaxel, cada tres semanas, o administración de antracíclico en dosis densa (seis ciclos de epirubicina, 120 mg/m., y ciclofosfámda, 830 mg/m., cada 14 días) seguido de cuatro ciclos de paclitaxel, cada tres semanas (28). La administración de cuatro ciclos de AC seguidos de cuatro ciclos de paclitaxel, cada tres semanas, fue inferior al esquema CEF en la supervivencia libre de recurrencia en tres años (85.0% para AC/T y 90.1% para CEF; HR=AC/T versus CEF de 1.49; IC de 95%: 1.12-1.99; $p=0.0050$). En conjunto, considerando todos los estudios reportados, se puede concluir que la adición de taxanos a antracíclicos, como la estrategia de dosis densa en la adyuvancia, adiciona un pequeño, aunque real, beneficio absoluto en la supervivencia de pacientes con riesgo elevado de recurrencia. La elección del esquema de tratamiento debe tener en cuenta la experiencia de cada oncólogo, la conveniencia de la paciente, comorbilidades y la capacidad de soporte a las complicaciones.

Con el esquema TAC, usar dexametasona, 8 mg, VO, dos veces al día, del D1 al D3 y el riesgo elevado de neutropenia febril descrito con el uso del esquema TAC (24,7%) (29) puede ser reducido con el uso del factor de crecimiento profiláctico. La epífora (lagrimeo excesivo) es un problema relativamente común con docetaxel (principalmente con el esquema semanal) y originado de la estenosis del conducto lagrimal. Es altamente recomendable que la paciente sea valorada por un oftalmólogo experimentado, evitando, de esta forma, la necesidad de un manejo más radical (30).

CÁNCER DE MAMA POSITIVO PARA HER-2 CON T > 1 CM O N+

En pacientes con tumor positivo para HER-2 > 1 cm o ganglio linfático positivo, se recomienda el esquema de QT basado en trastuzumab. Se

debe discutir individualmente el tratamiento adyuvante en pacientes con tumor < 1 cm. Las opciones de tratamiento incluyen: esquema TCH (docetaxel, 75 mg/m., IV, carboplatino, AUC 6 IV, y trastuzumab, 8 mg/kg, IV, durante 90 minutos, como dosis de inicio en el primer ciclo, y después 6 mg/kg, IV, durante 30 minutos, cada 21 días, por seis ciclos, seguido de 40 semanas de trastuzumab, 6 mg/kg, IV, cada tres semanas) o esquema AC-TH con paclitaxel o docetaxel (doxorubicina, 60 mg/m., IV, y ciclofosfamida, 600 mg/m., IV, ambas en el D1, cada 21 días, por cuatro ciclos, seguidas de paclitaxel, 175 mg/m., IV, durante 3 h por cuatro ciclos o semanalmente por 12 semanas, en la dosis de 80 mg/m., IV, en 1 h, o docetaxel, 100 mg/m., IV, en combinación con trastuzumab, 8 mg/kg, IV, durante 90 minutos, como dosis de inicio en el primer ciclo, y después 6 mg/kg, IV, durante 30 minutos, con cada dosis de taxano, cada 21 días, por 4 ciclos, seguido de 40 semanas de trastuzumab, 6 mg/kg, IV, cada 3 semanas). En pacientes que finalizaron la QT sin trastuzumab en menos de 12 meses, se recomienda iniciar trastuzumab aislado, 8 mg/kg, IV, durante 90 minutos (como dosis de inicio en el primer ciclo), y después 6 mg/kg, IV, durante 30 minutos, cada 21 días, por 1 año.

Actualmente existen seis estudios que evaluaron el papel de trastuzumab en la adyuvancia en pacientes de riesgo alto para recurrencia (en general $T > 1$ cm o $N+$) y con carcinoma de mama HER-2 positivo: el *NSABP B-31*, el *NCCTG 9831*, el *HERA*, el *BCIRG 006*, el *FinHer* y el *PACS-04*. Excepto por el *PACS-04*, todos ellos fueron positivos. El estudio del *NSABP* comparó el esquema AC por cuatro ciclos, seguido de paclitaxel por cuatro ciclos con AC seguido de paclitaxel concomitante a trastuzumab, seguido de 40 semanas de trastuzumab aislado. El resultado de los estudios $T > 1$ cm o $N+$) y con carcinoma de mama HER-2 positivo: el *NSABP B-31*, el *NCCTG 9831*, el *HERA*, el *BCIRG 006*, el *FinHer* y el *PACS-04*. Excepto por el *PACS-04*, todos ellos fueron positivos. El estudio del *NSABP* fue analizado en conjunto, eliminando de ese análisis el brazo de AC seguido de paclitaxel, seguido de trastuzumab (llamado brazo secuencial del *NCCTG 9831*) (31). En relación a la elegibilidad de las pacientes, el estudio del *NSABP* incluye solamente aquellas con ganglio linfático positivo, y el estudio del *NCCTG* incluye también pacientes de riesgo alto con ganglio linfático negativo, definido como $T > 1$ cm si RH negativo y $T > 2$ cm si RH positivo. Después de un seguimiento mediano de 3 años, el análisis combinado mostró

un aumento en la supervivencia libre de enfermedad con trastuzumab concomitante con QT (HR=0.48, IC de 95%: 0.41-0.57; $p < 0.0001$) y en la SG (HR=0.65, IC de 95%: 0.51-0.84; $p = 0.0007$) (31). Los eventos cardíacos se mantuvieron constantes después de 3 años de seguimiento, con una incidencia de 0.2% en el brazo control y 2.5% en el brazo del trastuzumab (32). En el estudio *NSABP B-31*, la incidencia acumulada de eventos cardíacos fue del 3.8% en el brazo del trastuzumab y 0.9% en el brazo control en 5 años (33). El análisis del estudio del *NCCTG*, el cual comparó los tres brazos AC seguido de paclitaxel, AC seguido de paclitaxel, seguido de trastuzumab por 52 semanas, y AC seguido de paclitaxel concomitante a trastuzumab, seguido de 40 semanas de trastuzumab aislado fue actualizado en el Congreso de San Antonio de 2009 (34). Este estudio es de gran importancia, ya que cuestionó si la administración del trastuzumab concomitante al paclitaxel es superior a la administración del trastuzumab secuencial al paclitaxel. Después de un seguimiento mediano de 5,5 años, la comparación entre el tratamiento secuencial y el concomitante, mostró una reducción en el riesgo de recurrencia para el tratamiento concomitante (HR=0.77, IC de 95%: 0.61-0.96; $p = 0.019$), aunque no fue estadísticamente significativa debido a los límites de la significancia previamente establecidos por el estudio ($p \leq 0.00116$) (34). La adición de trastuzumab después del término de la QT (tratamiento secuencial) aumentó significativamente la supervivencia libre de enfermedad (71.9% para AC/T versus 80.1% para AC/TH; HR=0.67, IC de 95%: 0.55-0.82; $p = 0.0005$), aunque no mostró aumento en la SG (HR=0.86, IC de 95%: 0.65-1.13; $p = 0.281$) (34), mientras el tratamiento concomitante mostró un aumento significativo en la SG (HR=0.65, IC de 95%: 0.51-0.84; $p = 0.0007$) (32). El estudio *HERA* evaluó el papel del trastuzumab administrado de modo secuencial y aleatorizado 5.090 pacientes para los tres brazos: QT aislada a criterio del investigador versus QT aislada seguida de trastuzumab, 8 mg/kg, IV, de dosis de inicio, seguida de 6 mg/kg, IV, cada tres semanas, por 1 año, versus QT aislada seguida de trastuzumab por 2 años (35). Para este estudio se eligieron pacientes con ganglio linfático negativo de riesgo alto, definido como $T > 1$ cm, o con ganglio linfático positivo. Después de un seguimiento mediano de 1 año, la adición de trastuzumab después de QT mostró una reducción de 46% en el riesgo de recurrencia ($p = 0.0001$) y de 24% en el de mortalidad ($p = 0.26$) (34), pero con un seguimiento de 4 años, la reducción de riesgo de recurrencia cayó a 24% (HR=0.76, IC de 95%: 0.66-0.87), aunque aún altamen-

te significativo ($p < 0.0001$) (36). No se observó aumento de la SG, en gran parte debido a la administración tardía de trastuzumab adyuvante en el brazo control (crossover en aproximadamente 50% de los pacientes). El estudio *BCIRG 006* aleatorizó 3.200 pacientes con ganglios linfáticos positivos o negativos de riesgo alto para uno de los tres grupos: AC seguido de docetaxel (AC-T, brazo control) versus AC seguido de docetaxel con trastuzumab (AC-TH) versus carboplatino con docetaxel con trastuzumab (TCH). La actualización de este estudio en San Antonio en 2009, ahora con un seguimiento mediano de 65 meses, mostró una reducción en el riesgo de recurrencia con AC-TH (HR=0.64, IC de 95%: 0.53-0.78; $p < 0.001$) y con el esquema TCH (HR=0.75, IC de 95%: 0.63-0.90; $p = 0.04$), además de la disminución del riesgo de muerte con AC-TH (HR=0.63, IC de 95%: 0.48-0.81; $p < 0.001$) y con TCH (HR=0.77, IC de 95%: 0.60-0.99; $p = 0.038$) (36). No existe diferencia estadística entre los brazos AC-TH y TCH, tanto en relación al intervalo libre de enfermedad en relación a la SG. Entretanto, la tasa de insuficiencia cardíaca grado 3 o 4 (NYHA) fue mayor en el brazo del (1,9%) al compararla con AC-T (0,66%) y TCH (0,37%) (37). Es necesario monitorear la fracción de eyección (FE) cada 3 meses. Suspender trastuzumab de forma transitoria, si existe reducción absoluta de la FE $\geq 16\%$ o si la reducción absoluta está entre 10% y 15%, cuando el FE está por debajo del límite inferior del valor normal. Reevaluar la función cardíaca en cuatro semanas y reintroducir trastuzumab si FE se ubica hasta 5% por debajo del límite inferior normal. Suspender definitivamente trastuzumab si existen dos suspensiones temporales consecutivas o tres suspensiones temporales no consecutivas debido a caída en la fracción de eyección

Debido a la incidencia baja de cardiotoxicidad y a la eficacia comparable a la del AC-TH, se considera el esquema TCH como una opción sólida en la adyuvancia. Una duración más breve del trastuzumab (nueve semanas) fue evaluada en el estudio FinHer, de fase III. En este estudio, 1.010 pacientes con ganglio linfático positivo o negativo, si T > 2 cm y RP negativo, fueron aleatorizados (primera aleatorización) para docetaxel por tres ciclos, seguido de CEF por tres ciclos, o vinorelbina, por 9 semanas, seguida de CEF por 3 ciclos (38). Los pacientes con sobreexpresión del HER-2 ($n = 232$) por CISH (Chromogenic in situ Hybridization) tuvieron una segunda aleatorización con trastuzumab durante las nueve primeras semanas de QT concomitante a docetaxel o

vinorelbina versus QT aislada. Después de un seguimiento mediano de 62 meses, 9 semanas de trastuzumab no redujo de forma significativa la supervivencia libre de recurrencia a distancia (19,1% para el grupo tratado con trastuzumab versus 26,7% para el grupo control, HR=0.65, IC de 95%: 0.38-1.12; $p=0.12$) (39) o el riesgo de muerte (HR=0.55, IC de 95%: 0.27-1.11; $p=0.094$). Entretanto, en un análisis de subgrupo que incluyó solamente a las pacientes tratadas con docetaxel con o sin trastuzumab ($n=112$), la supervivencia libre de metástasis a distancia permaneció significativa (HR=0.32, IC de 95%: 0.12-0.89, $p=0.029$) (39). Estos datos, debido al número pequeño de pacientes incluidas, necesitan ser confirmados antes de su adopción como un estándar en la adyuvancia. El estudio *PACS-004*, con un diseño de aleatorización similar al del FinHER, aleatorizó inicialmente 3.010 pacientes para recibir FEC versus ED (epirubicina asociada a docetaxel) en la adyuvancia y, posteriormente, después del término de la QT y de la RT, 528 pacientes HER-2 positivo fueron aleatorizadas para un año de trastuzumab versus observación, siguiendo el diseño del estudio HERA. Después de un seguimiento de 48 meses, no se observó aumento del intervalo libre de enfermedad (HR=0.86, IC de 95%: 0.61-1.22; $p=0.41$) o de la SG (HR=1.27, IC de 95%: 0.68-2.38) (39). Un análisis exploratorio mostró HR=0.57 en los primeros 18 meses y HR=1.04 entre los meses 18 y 48, mostrando un efecto transitorio del trastuzumab. La disminución del beneficio clínico en la estrategia secuencial está, de cierta forma, de acuerdo con datos del HERA, los cuales mostraron una reducción del riesgo de recurrencia del 46% con un año de seguimiento, del 36% después de dos años de seguimiento y del 24% con cuatro años de seguimiento, aunque aún permanezca altamente significativo (HR=0.76, IC de 95%: 0.66-0.87; $p<0.0001$) (36). Los resultados de los seis estudios de trastuzumab en la adyuvancia están resumidos en la tabla a continuación.

Estudio	Esquema	SM (m)	% RRRR	ICC (G3/4)
<i>NSABP-B31 y NCCTG 9831</i>	AC-TH (paclitaxel 3/3 sin o con)	35	52	4.1%
<i>HERA</i>	QT seguido de H x 1 año	48	24	0.54%
<i>BCIRG 006</i>	AC-TH (docetaxel 3/3 sin) TCH	65	36	0.37%
<i>FinHer</i>	D100 + H x 3 seguido de FEC60 x 3	60	35*	0
<i>PACS 004</i>	QT seguido de H x 1 año	48	14#	1.7%

Abreviaturas: **H**: trastuzumab; **ICC**: insuficiencia cardíaca congestiva; **m**: meses; **RRRR**: reducción relativa del riesgo de recurrencia; **sin**: semanas; **SM**, seguimiento mediano.

* supervivencia libre de metástasis a distancia.

no estadísticamente significativo.

En resumen, la adición del trastuzumab demostró, en cuatro de seis estudios, mayor aumento de intervalo libre de enfermedad observado en la adyuvancia, lo que representa un gran progreso en el tratamiento de las pacientes con HER-2 positivos. Además, enfatiza la importancia de verificar el estado del HER-2 antes de iniciar el tratamiento adyuvante o neoadyuvante. En los estudios aleatorizados que evaluaron el papel del trastuzumab en la adyuvancia, los criterios de selección incluyeron principalmente a pacientes con tumores > 10 mm. En relación con el pronóstico de pacientes con HER-2 positivo y tumor < 10 mm (N0), la literatura es escasa y todos los estudios son retrospectivos (41, 42, 43). Las dos mayores series (MDACC y el *Istituto Europeo di Oncologia*, de Milán) sugieren que el pronóstico de las pacientes con tumores positivos de HER-2 es peor que el de las pacientes con tumores negativos para este receptor. La serie del MDACC evaluó detalladamente el pronóstico de 965 pacientes con tumores < 10 mm que no recibieron QT o trastuzumab en la adyuvancia, de las cuales 98 (10%) presentaron tumores positivos de HER-2 (3+ por inmunohistoquímica o R > 2 por FISH) (43). Después de un seguimiento mínimo de cinco años, se observó una peor supervivencia libre de recurrencia para las pacientes con tumor positivo de HER-2 al compararlo con HER-2 negativo (77.1% versus

93.7% en cinco años, $p < 0.0001$). La supervivencia libre de enfermedad a distancia en cinco años también fue peor para las pacientes con tumor positivo de HER-2 al compararlo con HER-2 negativo (86.4% versus 92.2% en cinco años, $p < 0.0001$). Un análisis multivariado, ajustado para el estado del receptor hormonal, edad al diagnóstico, y tamaño y grado nuclear, mostró que las pacientes con tumor positivo para HER-2 muestran un riesgo aumentado de recurrencia (HR=2.68, IC de 95%: 1.44-5; $p=0.002$) y recurrencia a distancia (HR=5.3, IC de 95%: 2.23-12.62; $p=0.0002$) (43). No se realizó un análisis estadístico comparando la supervivencia entre los tumores T1a (43 pacientes) y T1B (55 pacientes). En la serie de Milán, 150 pacientes con tumores positivos de HER-2, ganglio linfático negativo y $T < 1$ cm fueron pareadas con pacientes tratadas en la misma época y con la misma edad. La amplificación del HER-2 se asoció a un aumento no estadísticamente significativo en el riesgo de recurrencia (HR=2.4, IC de 95%: 0.9-6.5; $p=0.09$) (42). Cabe destacar que la adopción del tamaño de un centímetro en los estudios clínicos tiene aspecto pragmático; entretanto, el tratamiento adyuvante debe basarse en el riesgo y en la eficacia del tratamiento adyuvante de reducir ese riesgo. A la luz de estos estudios retrospectivos importantes que muestran elevada tasa de recurrencia en pacientes con tumores positivos para HER-2, inclusive con $T < 1$ cm, hemos considerado el uso de QT basada en trastuzumab en estas pacientes.

MAMA, ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA

La biopsia pre-QT neoadyuvante debe adecuarse para estas determinaciones, de receptores hormonales y HER2, al igual que la aproximación que se hace en las pacientes con enfermedad más temprana, las cuales son esenciales para definir la mejor opción de tratamiento. El valor del examen por PET-TC en detectar metástasis a distancia en pacientes estadiadas con TC y gammagrafía ósea varía entre 8% y 13% (44). Entretanto, en pacientes con cáncer de mama inflamatorio, este examen reveló la presencia de metástasis a distancia en aproximadamente un tercio de los casos (45). En las pacientes con axila clínicamente negativa se puede considerar para la evaluación inicial. En las pacientes con axila negativa la exploración de *ganglio centinela* (GLC) evitará la necesidad de disección axilar (47). En las pacientes con axila clínicamente sospechosa se recomienda la evaluación patológica (punción aspirativa

con aguja fina o biopsia tipo core orientada por ECO) de los ganglios linfáticos axilares. Si la axila está comprometida, la paciente deberá ser sometida a una disección axilar al momento de la cirugía definitiva. En casos con axila clínicamente negativa, la evaluación del GLC después de la realización de la QT neoadyuvante muestra ser tan útil y confiable como el procedimiento realizado en pacientes no sometidas a la QT neoadyuvante, en relación a su tasa de detección, incidencia de falsos negativos y precisión (47).

TRATAMIENTO

CONSIDERACIONES GENERALES

El tratamiento con QT neoadyuvante fue asociado a un aumento en la tasa de cirugías conservadoras. Además de este resultado importante, el estudio B18, del *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP), el cual comparó el valor de la QT neoadyuvante con el de la adyuvante usando el esquema AC, mostró que la supervivencia de las pacientes es la misma si la QT fue administrada antes o después de la cirugía (48). Dos meta-análisis recientes que compararon adyuvancia versus neoadyuvancia, confirman estos hallazgos (49, 50). Al mismo tiempo, varios estudios muestran que lograr una respuesta patológica completa (RPC) después de la QT neoadyuvante se correlaciona con una mejor sobrevida.

En aquellas pacientes con RPC, se describe frecuentemente una supervivencia libre de enfermedad próxima al 80%, con un seguimiento de hasta ocho años (51, 52). En la mayoría de los estudios, la tasa de RPC se sitúa entre 5 y 40%. La aplicación de los criterios de estadificación TNM del *American Joint Committee on Cancer* para el tumor residual, después de la QT neoadyuvante, permite prever con relativa exactitud las probabilidades de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global (SG) de las pacientes sometidas a QT preoperatoria (53). Se debe destacar que la definición de RPC implica la ausencia de carcinoma invasivo en la mama y ganglios linfáticos axilares.

La presencia de un componente residual *in situ* no constituye un factor pronóstico adverso en las pacientes en las que se verifica una desaparición completa del componente invasivo (54). El tipo histológico tam-

bién ejerce influencia en la respuesta a la QT. Las pacientes portadoras de carcinoma lobular clásico, típicamente RE positivo, HER-2 negativo y de grado bajo, presentan índice de RPc significativamente inferior al de las pacientes portadoras de carcinoma ductal invasivo (55). A pesar de exhibir menor tasa de RPc, estas pacientes presentan supervivencia libre de enfermedad y SG significativamente más prolongadas que las portadoras de carcinoma ductal invasivo tratadas con el mismo esquema de QT neoadyuvante (56).

Al comparar los tumores con expresión de los receptores hormonales, las neoplasias triple negativas muestran una mayor tasa de RPc (22% versus 11%, $p=0.034$), aunque también una mayor probabilidad de recurrencia, razón por la cual proporcionan una supervivencia libre de enfermedad y SG inferiores a aquellas alcanzadas por las demás pacientes. A pesar de esto, el pronóstico de las triples negativas que alcanzaron RPc mejora, lo cual recalca aún más la importancia pronóstica de la RPc (57).

En tumores inoperables, después de la QT neoadyuvante, a pesar de no existir diferencia significativa en términos de SG entre la utilización de la cirugía sola y el empleo de la radioterapia (RT), las tasas de control local muestran superioridad cuando ambas, cirugía y RT, son incluidas en la terapia multimodal (58, 59). Un estudio retrospectivo del *MD Anderson Cancer Center* (MDACC) muestra que, incluso en el cáncer inflamatorio, la adición de la cirugía post QT de inducción aumenta la supervivencia en cinco años de las pacientes con buena respuesta a la QT (62% versus 43%, $p=0.018$) (60). Además de esto, el seguimiento durante 20 años de esa misma institución, realizado con 178 pacientes portadoras de cáncer inflamatorio, mostró supervivencia libre de enfermedad del 28% en 15 años para las pacientes tratadas con terapia combinada multimodal (QT neoadyuvante, cirugía, QT adyuvante y RT); las pacientes que fueron tratadas con una única modalidad mostraron una supervivencia libre de enfermedad menor que 5% (61).

A la luz de los datos de la quimioterapia (QT) adyuvante con trastuzumab, el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado debe ser dividido de acuerdo con el estado del HER-2.

TUMORES HER-2 POSITIVOS

En pacientes relativamente jóvenes y con escala funcional buena, la recomendación de QT neoadyuvante con TCH o AC-TH **es la siguiente:** después de la cirugía, iniciar RT conjuntamente con trastuzumab, 8 mg/kg (dosis de inicio), seguido de 6 mg/kg, IV, cada tres semanas, por un total de 40 semanas. En caso de que el tumor exprese receptores hormonales, iniciar hormonoterapia adyuvante luego al finalizar la QT y, concomitantemente, iniciar trastuzumab como agente único. En pacientes que permanecen inoperables después de la QT, considerar el tratamiento con QT y RT, como fue descrito en Tumores HER-2 negativos.

La importancia del trastuzumab neoadyuvante se basa no solamente en los resultados alcanzados en la adyuvancia, sino también en dos estudios prospectivos y aleatorizados diseñados específicamente con el propósito de evaluar el papel del medicamento en este contexto clínico. El estudio NOAH incluyó pacientes con enfermedad HER-2 positiva, localmente avanzada o inflamatoria (T3N1 o T4, o enfermedad N2 o N3, o portadoras de comprometimiento ganglionar supraclavicular). Las pacientes fueron tratadas con QT asociada o no al trastuzumab. El esquema de QT consistió de tres ciclos de doxorrubicina en combinación con paclitaxel, seguido de cuatro ciclos de paclitaxel aislado, seguido de tres ciclos de CMF. El trastuzumab fue administrado concomitantemente a la QT en una primera dosis de 8 mg/kg, seguido cada tres semanas de 6 mg/kg, hasta completar un año. El objetivo primario del estudio fue evaluar la supervivencia libre de eventos (tiempo transcurrido entre la aleatorización y la recurrencia de la enfermedad o progresión, o muerte por cualquier causa). La supervivencia libre de eventos a los tres años fue significativamente mayor en las pacientes tratadas con QT y trastuzumab (71% versus 56%; HR=0.59; p=0.013). La tasa de RPC alcanzada en las pacientes tratadas con la combinación también fue significativamente mayor (43% versus 23%, p=0.002). A pesar de que la QT haya sido administrada concomitante con el trastuzumab, la tasa de insuficiencia cardíaca sintomática fue de apenas 2% (62). Otro estudio aleatorizado conducido en el MDACC evaluó la administración de trastuzumab y QT (paclitaxel seguido de FEC) versus QT aislada (63). En este estudio, 42 pacientes fueron tratadas con cuatro ciclos de paclitaxel, en la dosis de 225 mg/m², en 24 h, cada 21

días, seguidos de cuatro ciclos de FEC75, también administrado cada 21 días, asociado o no al trastuzumab administrado durante toda la QT. El objetivo primario del estudio fue comparar las tasas de RPc. Apenas 42 pacientes fueron incluidas, de un total de 162 inicialmente programadas, se observó una diferencia significativamente alta en la tasa de RPc entre los brazos (65.2% versus 26.3%) a favor del esquema con trastuzumab, llevando al comité de monitoreo a interrumpir el estudio prematuramente. Desde la interrupción, 22 pacientes adicionales fueron tratadas con el esquema conteniendo trastuzumab, observándose una tasa global de RPc del 54%.

Después de un seguimiento mediano de 27 meses, la fracción de eyeción en el grupo control fue del 65% (IC de 95%: 35-70) y del 60% (IC de 95%: 52-71) en el grupo tratado con trastuzumab. Aunque estos datos son muy provocativos, sugiriendo una elevada tasa de RPc alcanzada aparentemente sin daño cardíaco relevante, vale la pena mencionar que este esquema terapéutico, desarrollado en el MDACC, constituye una de las opciones de tratamiento neoadyuvante recomendada por el *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) en su versión más reciente [NCCN v2, 2011]. Analizados en conjunto, los resultados de estos dos estudios prospectivos permiten concluir que la asociación de QT y trastuzumab aumenta claramente la eficacia del tratamiento neoadyuvante, pudiendo, así, ser rutinariamente considerada en el tratamiento de pacientes portadoras de tumores HER-2 positivos.

Varias otras combinaciones de QT con trastuzumab fueron evaluadas en la neoadyuvancia en estudios de fase II, incluyendo vinorelbina con docetaxel, también con resultados preliminares promisorios (64). Tres estudios importantes, presentados en el Congreso de Cáncer de Mama de San Antonio 2010, se enfocaron en el tratamiento neoadyuvante de pacientes con enfermedad HER-2 positivo. El *GERPARQUINTO* realizó una comparación directa entre trastuzumab y lapatinib combinados con QT (EC-docetaxel) (65). El objetivo primario del estudio fue la tasa de RPc (definido como ausencia de tumor en la mama y en la axila). La combinación con trastuzumab logró una mejor tasa de RPc (31.3% versus 21.7%, $p < 0.05$).

Además, el grupo tratado con lapatinib presentó más de 10% de fallas por toxicidad. El *NeoSphere*, un estudio aleatorizado de fase II, el cual exploró la combinación de trastuzumab y docetaxel con o sin pertu-

zumab (anticuerpo monoclonal que vincula al dominio II del receptor HER-2 inhibiendo su dimerización) o la combinación de los dos anticuerpos aisladamente (66).

El tratamiento quimioterapéutico fue complementado después de la cirugía con FEC o docetaxel más FEC en el grupo que no recibió QT neoadyuvante. La definición de RPc contempló solamente la respuesta en la mama. Las tasas de RPc fueron del 29.0% para trastuzumab con docetaxel, 45.8% para trastuzumab en combinación con pertuzumab y docetaxel, 16.8% para trastuzumab con pertuzumab, y 24.0% para la combinación de pertuzumab con docetaxel. El tercer estudio es el Neo-ALTTO, en el cual se compararon los esquemas de lapatinib (L), trastuzumab (T) y lapatinib con trastuzumab (LT) en las primeras seis semanas. Después de este período de tratamiento con los agentes anti-HER-2 aislados, paclitaxel fue adicionado a todos los brazos por seis semanas más de tratamiento, seguido de cirugía.

Después de la cirugía, las pacientes recibieron FEC adyuvante y la continuación con el mismo tratamiento anti-HER-2 administrado inicialmente hasta completar 52 semanas (67). El objetivo del estudio fue comparar la tasa de RPc, definida como la ausencia de tumor invasor en la mama. Las tasas de RPc fueron del 24.7% (L+P), 29.5% (T+P) y 51.3% (LT+P) (LT+P versus T+P, $p=0.0001$). La incorporación de lapatinib mostró más diarrea y alteraciones de las enzimas hepáticas.

En conjunto, estos estudios sugieren que la combinación de trastuzumab con QT muestra una tasa de RPc un poco superior a la combinación de lapatinib con QT, y que el bloqueo doble del HER-2 en combinación con QT, aumenta claramente su eficacia.

PACIENTES MUY MAYORES Y CON TUMOR RECEPTOR HORMONAL POSITIVO

En pacientes mayores y/o extremadamente debilitadas que no son candidatas a la QT neoadyuvante con trastuzumab y cuyo tumor es receptor hormonal positivo (preferentemente con RE y RP positivos), es recomendable la hormonoterapia neoadyuvante con anastrozol, 1 mg por día; exemestano, 25 mg por día, o letrozol, 2.5 mg por día; todos VO, por lo menos tres meses (de preferencia seis meses), concomitante con trastuzumab.

Los datos relativos al empleo concomitante de trastuzumab y hormonoterapia son aún limitados y se restringen a pacientes con cáncer metastásico. Dos estudios evaluaron esta cuestión. El estudio *TAnDEM*, el cual aleatorizó 207 pacientes portadoras de cáncer de mama metastásico y HER-2 positivo para recibir anastrozol con o sin trastuzumab, mostró mayor tasa de respuesta (20.3% versus 6.8%, $p=0.018$) y aumento del tiempo libre de progresión (4.8 versus 2.4 meses, $HR=0.63$, IC de 95%: 0.47-0.84; $p=0.0016$) a favor de la combinación, aunque sin aumento de la SG (68). También en pacientes con enfermedad metastásica, fueron observados resultados similares en otro estudio aleatorizado, el EGF30008, el cual evaluó lapatinib en combinación con letrozol versus letrozol aislado. En este estudio, la combinación mostró un aumento significativo en la supervivencia libre de progresión (8.2 versus 3 meses; $HR=0.71$, $p=0.019$), así como una mayor tasa de beneficio clínico (48% versus 29%; $p=0.003$) (69).

Estos estudios dan soporte al uso de la combinación del inhibidor de la aromataasa y trastuzumab en la neoadyuvancia en pacientes en las cuales la QT pueda estar contraindicada. Es importante destacar que el tratamiento neoadyuvante con terapia endocrina deberá mantenerse por un tiempo más prolongado (por lo menos de tres a seis meses), una vez que las respuestas puedan no ser evidentes al inicio (70).

MAMA, ENFERMEDAD METASTÁSICA

Se recomienda realizar resonancia magnética (RM) del cerebro en todas las pacientes sintomáticas y se recomienda en las asintomáticas si el tumor es HER-2 positivo o triple negativo. En casos seleccionados, puede ser útil la tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC). Si los marcadores tumorales (CEA, CA15-3) son elevados, pueden ayudar en el seguimiento de las pacientes.

En algunos centros, en las pacientes con enfermedad sistémica HER-2 positiva o triple negativa, controlada fuera del sistema nervioso central, se recomienda RM del cerebro cada seis meses, inclusive en las pacientes asintomáticas.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

Los principales factores son la expresión de HER-2 y del receptor hormonal (RH), los sitios de metástasis (predominantemente visceral versus ósea), estado menopáusico, tipo de quimioterapia (QT) administrada anteriormente e intervalo libre de enfermedad. Para efectos prácticos, los cuatro parámetros iniciales son usados en la selección del tratamiento: metástasis viscerales predominantes y/o enfermedad agresiva sintomática HER-2 positivo, RH negativo QT + trastuzumab HER-2 positivo, RH positivo QT + trastuzumab. Cuando alcanza respuesta máxima (o toxicidad), suspender QT y continuar tratamiento con trastuzumab asociado a hormonoterapia HER-2 negativo, RH positivo QT hasta respuesta máxima, seguida de hormonoterapia HER-2 negativo, RH negativo QT agresiva + bevacizumab. Metástasis óseas predominantes, partes blandas y/o enfermedad indolente HER-2 positivo, RH negativo QT + trastuzumab o trastuzumab como agente aislado en casos altamente seleccionados HER-2 positivo, RH positivo Hormonoterapia + trastuzumab o lapatinib y, cuando PE, suspender hormonoterapia e iniciar QT con trastuzumab o QT + trastuzumab hasta obtener respuesta máxima, seguida de trastuzumab + hormonoterapia HER-2 negativo, RH positivo, hormonoterapia inicialmente. Al agotar las opciones de hormonoterapia, iniciar QT individualizada HER-2 negativo, RH negativo QT individualizada.

*Bevacizumab permanece aprobado por el *European Medicines Agency* (EMA) en primera línea y en combinación exclusiva con paclitaxel (no más con docetaxel), aunque su indicación fue retirada del prospecto en los Estados Unidos por el *Food and Drug Administration* (FDA) en 16/12/10. INVIMA, la agencia reguladora de Colombia, mantiene la aprobación del bevacizumab en cáncer de mama metastásico en combinación con paclitaxel.

La discordancia inmunohistoquímica entre el tumor primario y la metástasis fue reportada por varios grupos y varía entre 5-30%, según una revisión reciente (71). Todas las series son retrospectivas. Aunque muchos autores crean que este tipo de conversión pueda representar una evolución biológica, en parte modificada por la presión en la selección de los tratamientos administrados, la conversión puede también repre-

sentar un fenómeno metodológico, vinculando al examen de determinación del estado del HER-2 utilizado, a la condición del tejido en el bloque de parafina e inclusive a un problema de muestreo, considerando que el tumor que como se sabe es heterogéneo. La necesidad de interpretación cautelosa puede ser ilustrada por un serie reciente del Instituto Karolinska presentada en San Antonio de 2010 (72). Esta serie evaluó la tasa de conversión de los receptores hormonales (RH) y HER-2 y mostró que la evolución de las pacientes es definida por el nuevo fenotipo y no por las características del tumor primario. Es decir, pacientes con tumor RH positivo que después se “convirtió” en negativo o pacientes con tumor RH negativo que después se “convirtió” en positivo, se comportaron de acuerdo con el hallazgo de la inmunohistoquímica de la metástasis y no del tumor original. Si el examen es erróneo o por muestreo o por problema metodológico, las pacientes que aparentemente cambiaron de receptor positivo para negativo quedarían privadas de una nueva línea de hormonoterapia y por este motivo evolucionaron peor. Para reducir el riesgo de un problema metodológico, los autores recomiendan que, cuando se realiza inmunohistoquímica de la nueva biopsia, se debe realizar, si es posible, inmunohistoquímica del tumor primario al mismo tiempo (71).

PACIENTES CON METÁSTASIS PREDOMINANTEMENTE VISCERALES Y/O ENFERMEDAD AGRESIVA SINTOMÁTICA HER-2 POSITIVO, RH NEGATIVO

Para pacientes sin exposición previa a trastuzumab en la adyuvancia o con exposición por más de seis meses (tiempo de corte arbitrario), se recomienda como primera opción trastuzumab, dosis de inicio de 4 mg/kg, IV, durante 30 minutos, seguido de 2 mg/kg/semana IV, durante 30 minutos, asociado a paclitaxel, 80 mg/m², IV, durante 1 h, en los D1, D8 y D15, cada cuatro semanas, o vinorelbina, 30 mg/m², IV, en los D1 y D8, cada tres semanas, combinada con trastuzumab, 8 mg/kg, IV, en el primer ciclo, y después 6 mg/kg, IV, cada tres semanas.

En pacientes que necesitan respuesta rápida (con crisis visceral o muy sintomáticas), se recomienda la adición del carboplatino al esquema con paclitaxel semanal, en la dosis de AUC 2 IV, en los D1, D8 y D15, cada cuatro semanas. Como opciones secundarias, se recomienda trastuzumab, dosis de inicio de 8 mg/kg, IV, durante 90 minutos, seguido

de 6 mg/kg, IV, durante 30 minutos, asociado a paclitaxel, 175 mg/m., IV, durante 3 h, o a docetaxel, 75 mg/m., IV, en combinación con carboplatino en la dosis de AUC 6 IV, todos cada 21 días, o a docetaxel como agente único en la dosis de 100 mg/m., IV, cada 21 días . Tratar hasta obtener respuesta máxima o toxicidad límite.

En este punto, se recomienda suspender la QT, manteniendo trastuzumab como agente aislado. En la fase de mantenimiento, la dosis de trastuzumab puede ser alterada (en caso de haber utilizado inicialmente el esquema semanal) para 6 mg/kg, IV, durante 30 minutos, cada tres semanas. Se recomienda que las pacientes que recibieron trastuzumab en la adyuvancia, terminada hasta seis meses de la aparición de metástasis (tiempo de corte arbitrario), sean tratadas como refractarias a la combinación de este medicamento con QT.

La aprobación del trastuzumab en primera línea, en combinación con QT, se basó en un único estudio de fase III, el cual comparó trastuzumab combinado a QT (paclitaxel para pacientes que recibieron antracíclicos en la adyuvancia, y antracíclicos con ciclofosfamida para quien no recibió antraciclina previamente) versus QT exclusiva y mostró aumento de la tasa de respuesta, de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global (SG) (73). Entre las pacientes que recibieron trastuzumab y paclitaxel, la respuesta global (RG) fue de 38%, en comparación con el 16% en aquellas tratadas exclusivamente con paclitaxel. El aumento de la supervivencia mediana fue de 45% para las pacientes con expresión de HER-2 3+ (de 20 para 29 meses). Estos resultados fueron confirmados por un estudio aleatorizado de fase II (n=186), que comparó docetaxel, 100 mg/m., IV, cada tres semanas, aisladamente, versus docetaxel (misma dosis) con trastuzumab (dosis usual). El estudio mostró también aumento de RG para el brazo del trastuzumab (61% versus 34%, $p=0.0002$), tiempo libre de progresión (11.7 versus 6.1 meses, $p=0.0001$), duración de respuesta (11.7 versus 5.7 meses, $p=0.009$) y SG (31.2 versus 22.7 meses, $p=0.0325$) [J Clin Oncol 2005; 23:4265]. Es importante destacar que solamente las pacientes con tumores positivos para HER-2 por hibridización *in situ* por fluorescencia (FISH) se benefician del tratamiento con trastuzumab en la enfermedad metastásica (74). Apenas 24% de los tumores positivos para HER-2 2 + son positivos por FISH, mientras 89% de los tumores positivos para HER 2 3+ son positivos por FISH (75). Por lo tanto, las pacientes con tumores HR-2 3+ pueden recibir tratamiento con trastuzumab sin con-

firmación por FISH, mientras aquellas pacientes con tumores HER-2 2+ necesitan obligatoriamente de FISH para confirmación. El papel de la adición de un agente basado en platino a un taxano, en combinación con trastuzumab, fue evaluado en dos estudios aleatorizados, uno conteniendo paclitaxel y otro, docetaxel. El estudio con paclitaxel (n=188) comparó trastuzumab y paclitaxel versus trastuzumab, paclitaxel (175 mg/m.) y carboplatino (AUC 6), y mostró que la adición de carboplatino aumentó la tasa de RG (52% versus 36%, $p=0.04$) y llevó a un aumento significativo del tiempo libre de progresión (10.7 versus 7.1 meses, $p=0.03$). En las pacientes con HER-2 3+, las tasas de RG con y sin carboplatino fueron de 57% versus 36% ($p=0.03$).

En un estudio aleatorizado de pacientes de cáncer de mama metastásico tratadas con trastuzumab, paclitaxel y carboplatino, las pacientes toleraron bien la combinación y demoraron más en exhibir un avance de la enfermedad con el agregado de carboplatino al trastuzumab y paclitaxel (76).

LAPATINIB

En un ensayo aleatorizado no enmascarado (*GSK-EGF100151*), se comparó la combinación de capecitabina y lapatinib en 324 pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica que evolucionó luego de la administración de terapias que incluyeron antraciclinas, taxanos y trastuzumab (77). En el momento del primer análisis interino planificado del ensayo, se encontró una diferencia sumamente significativa que favoreció al grupo bajo combinación con respecto al criterio de valoración primario de estudio y el tiempo hasta la evolución (mediana de tiempo hasta la evolución 8,4 frente a 4,4 meses; CRI = 0,49; IC 95%, 0,34–0,71; $P < 0,001$). No hubo diferencia en la SG (CRI = 0,92; IC 95%, 0,58–1,46; $P = 0,72$). (77). Fue más probable que las pacientes bajo terapia combinada presentaran diarrea, exantemas y dispepsia. No se dispone de datos sobre la calidad de vida o el tratamiento después de la evolución.

Un estudio doble ciego, aleatorizado en fase III comparó paclitaxel y lapatinib para terapia de primera línea en pacientes con cáncer de mama metastásico (78). No hubo beneficio alguno para las pacientes con cáncer de mama metastásico HER2. Se evaluaron especímenes de

forma retroactiva a fin de determinar el estado HER2. Cuando se usa con pacientes positivas al HER2, el tratamiento con paclitaxel y lapatinib mostró mejoría en cuanto al tiempo de evolución, supervivencia sin complicaciones, tasa de respuesta y una tasa de beneficio clínico; la SG no aumentó. Los efectos tóxicos, específicamente alopecia, diarrea y erupción cutánea fueron mayores en el grupo de lapatinib positivo al HER2.

No es claro si la quimioterapia con un agente único o la quimioterapia de combinación son preferibles para el tratamiento de primera línea. En un estudio cooperativo del *Eastern Cooperative Oncology Inter-group* (E-1193) se asignó de forma aleatorizada a las pacientes para recibir paclitaxel y doxorubicina administrados en forma combinada o consecutiva (79). Aunque tanto la tasa de respuesta como el tiempo transcurrido hasta la evolución fueron mejores en el caso de la combinación, la supervivencia fue igual en ambos grupos (80). La tasa de evolución de la enfermedad, la presencia o ausencia de comorbilidad y la preferencia del médico o de la paciente influirán en la selección de la terapia para cada paciente en particular. En estos momentos, no hay datos que apoyen la superioridad de ningún régimen en particular. Se puede utilizar fármacos únicos o combinaciones en sucesión para las pacientes que recaen. No se observó que las combinaciones de quimioterapia y terapia con hormonas tengan una ventaja para prolongar la SG frente al uso consecutivo de estos fármacos (81). En un análisis sistemático de 17 ensayos aleatorizados, se halló que la adición de dos o más medicamentos quimioterapéuticos a un régimen de quimioterapia con la intención de intensificar el tratamiento mejoró la respuesta tumoral pero no afectó la SG. (82)

Referencias

1. Khatcheressian J. *American Society of Clinical Oncology* Update of the Breast Cancer Follow-Up and Management Guidelines in the Adjuvant Setting. 2006 *J Clin Oncol* 2005; 23:2716.
2. Esteva FJ et al Prognostic role of a multigene reverse transcriptase-PCR assay in patients with node-negative breast cancer not receiving adjuvant systemic therapy. *Clin Cancer Res*. 2005 May 1;11(9):3315-9.
3. <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/search/view?cdrid=472066&version=healthprofessional>

4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 May 14-20;365(9472):1687-717.
5. Bonnefoi H, Potti A, Delorenzi M et al Validation of gene signatures that predict the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a substudy of the EORTC 10994/BIG 00-01 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2007 Dec;8(12):1071-8. Epub 2007 Nov 19.
6. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo A et al Invasive Lobular Carcinoma Classic Type: Response to Primary Chemotherapy and Survival Outcomes. *J Clin Oncol* 2005; 23:41.
7. Albain KS, Barlow WE, et al Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Dec 19;374 (9707):2055-63. Epub 2009 Dec 10.
8. Pico C, Martin M, Jara C, Barnadas A et al Epirubicin-cyclophosphamide adjuvant chemotherapy plus tamoxifen administered concurrently versus sequentially: randomized phase III trial in postmenopausal node-positive breast cancer patients. A GEICAM 9401 study. *Ann Oncol*. 2004 Jan;15(1):79-87.
9. Colleoni M, Bonetti, M et al Early Start of Adjuvant Chemotherapy May Improve Treatment Outcome for Premenopausal Breast Cancer Patients With Tumors not Expressing Estrogen Receptors *J Clin Oncol* 2000; 18:584.
10. Shannon C, Ashley S, Smith IE Does timing of adjuvant chemotherapy for early breast cancer influence survival? *J Clin Oncol*. 2003 Oct 15;21(20):3792-7.
11. Lohrisch C, Paltiel C, Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 20;24(30):4888-94. Epub 2006 Oct 2.
12. Jara Sánchez C, Ruiz A, Martín M, Antón A et al Influence of timing of initiation of adjuvant chemotherapy over survival in breast cancer: a negative outcome study by the Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM). *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Jan;101(2):215-23
13. Cold S, Düring M, Ewertz M, Knoop A, Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Br J Cancer*. 2005 Sep 19;93(6):627-32.
14. Griggs JJ, Sorbero ME, Lyman GH. Undertreatment of obese women receiving breast cancer chemotherapy. *Arch Intern Med*. 2005 Jun 13;165(11):1267-73.
15. Jenkins P, Elyan S, Freeman S. Obesity is not associated with increased myelosuppression in patients receiving chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer*. 2007 Feb;43(3):544-8
16. Clarke M, Coates AS, Darby SC Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):29-40.
17. Gennari A, Sormani MP, Pronzato P, Puntoni M. HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Jan 2; 100(1):14-20.

18. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1177-83
19. Soong D, Haj R, Leung MG, Myers R. High rate of febrile neutropenia in patients with operable breast cancer receiving docetaxel and cyclophosphamide. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 10;27(26):e101-2
20. De Laurentiis M, Canello G. Taxane-Based Combinations As Adjuvant Chemotherapy of Early Breast Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Clin Oncol* 26:44, 2008
21. Hyman B, Muss, M.D., Donald A. Berry, Ph.D. Adjuvant Chemotherapy in Older Women with Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2009; 360:2055-2065.
22. Ellis P, Barrett-Lee P, Johnson L. Sequential docetaxel as adjuvant chemotherapy for early breast cancer (TACT): an open-label, phase III, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 May 16;373(9676):1681-92
23. Andre F, Broglio K, Roche H, Estrogen receptor expression and efficacy of docetaxel-containing adjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: results from a pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 1;26(16):2636-43.
24. Martín M, Rodríguez-Lescure A, Ruiz A. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by Paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Jun 4;100(11):805-14
25. Sparano JA, Wang M, Martino S. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 2008 Apr 17; 358(16):1663-71.
26. Berry DA, Cirincione C, Henderson IC. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA*. 2006 Apr 12;295(14):1658-67
27. Swain SM, Jeong JH, Geyer CE Jr. Longer therapy, iatrogenic amenorrhea, and survival in early breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Jun 3;362(22):2053-65
28. Burnell M, Levine M. Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil Versus Dose-Dense Epirubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel Versus Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel in Node-Positive or High-Risk Node-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 28:77, 2010
29. Martin M, Pienkowski T, Mackey J. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jun 2;352(22):2302-13.
30. Esmali B, Hidaji L, Adinin RB. Blockage of the lacrimal drainage apparatus as a side effect of docetaxel therapy. *Cancer*. 2003 Aug 1;98(3):504-7.
31. Romond EH, Perez EA, Bryant J. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1673-84.
32. Perez E, Romond E, Suman V. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2007; 25 (18 suppl): 512.

33. P. Rastogi, J. Jeong, C. E. Geyer, Five year update of cardiac dysfunction on NSABP B-31, a randomized trial of sequential doxorubicin/cyclophosphamide (AC)□paclitaxel (T) vs. ACT with trastuzumab (H). *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) June 2007 vol. 25 no. 18_suppl LBA513.
 34. Brufsky A, Bondarenko IN, Smirnov V, et al. RIBBON-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Res.* 2009;69(24 Suppl 3).
 35. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Oct 20;353(16):1659-72
 36. Gianni L, Goldhirsch A, Gelber RD, et al. Update of the HERA trial and the role of 1 year trastuzumab as adjuvant therapy for breast cancer [abstract S25]. *Breast* 2009;18 suppl 1:S11
 37. D. Slamon, W. Eiermann, N. Robert Phase III Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel (ACT) with Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Docetaxel and Trastuzumab (ACTH) with Docetaxel, Carboplatin and Trastuzumab (TCH) in Her2neu Positive Early Breast Cancer Patients: BCIRG 006 Study. *Cancer Research*: December 15, 2009; Volume 69, Issue 24, Supplement 3
- doi: 10.1158/0008-5472.SABCS-09-62
38. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006 Feb 23;354(8):809-20
 39. Joensuu H, Bono P, Kataja V, Alanko T Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5685-92
 40. Spielmann M, Roché H, Delozier T, Canon JL, Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 20;27(36):6129-34.
 41. Chia S, Norris B, Speers C, Cheang M, Human epidermal growth factor receptor 2 overexpression as a prognostic factor in a large tissue microarray series of node-negative breast cancers. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 10;26(35):5697-704
 42. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V, Fumagalli L Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5693-9.
 43. González-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, Meric-Bernstam F High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1;27(34):5700-6
 44. Van der Hoeven JJ, Krak NC, Hoekstra OS, 18F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004 Apr 1;22(7):1253-9.
 45. Alberini JL, Lerebours F, Wartski M 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) imaging in the staging and prognosis

- of inflammatory breast cancer. *Cancer*. 2009 Nov 1;115(21):5038-47.
46. Menard J, Extra J, Jacquemier J, Buttarelli M, Sentinel lymphadenectomy for the staging of clinical axillary node-negative breast cancer before neoadjuvant chemotherapy, *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) May 2009 vol. 27 no. 15S e11604.
 47. Classe JM, Bordes V, Campion L. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiothérapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 10;27(5):726-32.
 48. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 10;26(5):778-85
 49. Micog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD005002.
 50. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Feb 2;97(3):188-94.
 51. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1999 Feb; 17(2):460-9.
 52. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 10;26(5):778-85.
 53. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 1;25(28):4414-22
 54. Mazouni C, Peintinger F, Wan-Kau S, Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 1;25(19):2650-5
 55. Purushotham A, Pinder S, Cariati M, Neoadjuvant chemotherapy: not the best option in estrogen receptor-positive, HER2-negative, invasive classical lobular carcinoma of the breast? *J Clin Oncol*. 2010 Aug 1;28(22):3552-4
 56. Tubiana-Hulin M, Stevens D, Lasry S. Response to neoadjuvant chemotherapy in lobular and ductal breast carcinomas: a retrospective study on 860 patients from one institution. *Ann Oncol*. 2006 Aug;17(8):1228-33.
 57. Cornelia Liedtke, Chafika Mazouni, Kenneth R. Hess. Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients With Triple-Negative Breast Cancer *J Clin Oncol*. Vol 26, No 8 (March 10), 2008: 26 (8): 1275-1281
 58. Swain SM, Sorace RA, Bagley CS. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res*. 1987 Jul 15;47(14):3889-94.
 59. Huang EH, Tucker SL, Strom EA. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol*. 2004 Dec 1;22(23):4691-9.

60. Fleming RY, Asmar L, Buzdar AU Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 1997 Sep;4(6):452-61.
61. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1997;40(4):321-9
62. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet* 2010 Jan 30;375(9712):377-84.
63. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res*. 2007 Jan 1;13(1):228-33.
64. Limentani SA, Brufsky AM, Erban JK . Phase II study of neoadjuvant docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab followed by surgery and adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 1;25(10):1232-8.
65. Untch M, Loibl S, Bischoff J, for the GBG/AGO study group: Lapatinib vs Trastuzumab in Combination with Neoadjuvant Anthracycline – Taxane – Based Chemotherapy: Primary Efficacy Endpoint Analysis of the GEPARQUINTO STUDY (GBG 44). *Cancer Res* 2010, Vol. 70 (Nr. 24 Suppl): Abstract # S3-1, Page: 81s.
66. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Neoadjuvant Pertuzumab (P) and Trastuzumab (H): Antitumor and Safety Analysis of a Randomized Phase II Study ('NeoSphere'). *Cancer Res* 70 (24 Suppl):abstr S3-2, 2010
67. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H. First Results of the NeoALTTO Trial (BIG 01-06 / EGF 106903): A Phase III, Randomized, Open Label, Neoadjuvant Study of Lapatinib, Trastuzumab, and Their Combination Plus Paclitaxel in Women with HER2-Positive Primary Breast Cancer. *Cancer Res* 70 (24 Suppl):abstr S3-3, 2010
68. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5529-37
69. Johnston S, Pippen J Jr, Pivotal X, Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 20;27(33):5538-46.
70. N. Sato, N. Masuda, S. Saji, Neoadjuvant exemestane for 24 weeks in postmenopausal women with hormone receptor positive stage II or IIIA breast cancer (JFMC34-0601). *J Clin Oncol* 27:abstr 591, 2009
71. Pusztai L, Viale G, Kelly CM, Hudis CA. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *Oncologist*. 2010;15(11):1164-8.

72. LS Lindstrom, E Karlsson, U Wilking, and J. Bergh Abstract S3-5: Discordance in Hormone Receptor and HER2 Status in Breast Cancer during Tumor Progression *Cancer Res* December 15, 2010; 70(24 Supplement): S3-5
73. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar 15;344(11):783-92.
74. Bell R. What can we learn from Herceptin trials in metastatic breast cancer? *Oncology*. 2002;63 Suppl 1:39-46.
75. Dybdal N, Leiberman G, Anderson S Determination of HER2 gene amplification by fluorescence in situ hybridization and concordance with the clinical trials immunohistochemical assay in women with metastatic breast cancer evaluated for treatment with trastuzumab. *Breast Cancer Res Treat*. 2005 Sep;93(1):3-11.
76. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2786-92.
77. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 28;355(26):2733-43.
78. Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 1;26(34):5544-52
79. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol*. 2003 Feb 15;21(4):588-92.
80. Seidman AD. Sequential single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: therapeutic nihilism or realism? *J Clin Oncol*. 2003 Feb 15;21(4):577-9.
81. Perez EA. Current management of metastatic breast cancer. *Semin Oncol*. 1999 Aug;26(4 Suppl 12):1-10.
82. Butters DJ, Ghersi D, Wilcken N, Kirk SJ, Mallon PT. Addition of drug/s to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Nov 10;(11):CD003368.

CAPÍTULO

17

***ESTILOS DE VIDA
SALUDABLES***



Estilos de vida saludables

Sandra Franco.

Es importante reconocer que el cáncer es una enfermedad que puede afectar de manera directa o indirecta a todos nosotros y por esto debemos reconocer qué podemos hacer en cuanto a prevención primaria y prevención secundaria.

Nos referimos a prevención primaria en cáncer de seno a aquella en la cual podemos prevenir la enfermedad en mujeres sanas, y hablamos de prevención secundaria en la que prevenimos la recurrencia de la enfermedad en mujeres que ya han sido diagnosticadas con cáncer de seno.

Es importante que los profesionales de la salud entendamos que vamos, en uno u otro momento, a tener como paciente a una sobreviviente de cáncer de seno, pues ésta es una enfermedad curable cuando es diagnosticada en etapas tempranas. Por lo tanto, es importante saber cuáles recomendaciones basadas en evidencia podemos darles a las pacientes para aumentar su sobrevivida libre de cáncer.

En Estados Unidos, según información de la oficina de control de cáncer, en el 2004 el mayor número de sobrevivientes de cáncer eran sobrevivientes de cáncer de seno, constituyendo 24% de todos los sobrevivientes de los diferentes tipos de cáncer. De la misma manera, estamos también viendo una tendencia al diagnóstico de esta enfermedad en mujeres más jóvenes, lo que también hace que tengamos que cuidar de nuestras sobrevivientes por un tiempo mas largo.

Para poder entender cómo se puede modificar el riesgo de desarrollar esta enfermedad o de mejorar las probabilidades de sobrevivirla exitosamente debemos entender los factores de riesgo asociados a la enfermedad:

- Edad y sexo.
- Etnia.
- Enfermedad benigna del seno.
- Diagnóstico previo de cáncer de seno.
- Estilo de vida y dieta.
- Factores hormonales.
- Historia familiar y factores genéticos.
- Historia de radiación previa.
- Factores del medio ambiente.

Ser mujer y envejecer no se pueden modificar, tampoco podemos modificar nuestra raza o factores hormonales como la menarquia, la menopausia o inclusive, es difícil modificar o planear el número de hijos que tenemos o qué tan jóvenes tenemos nuestro primer hijo.

Es imposible modificar nuestra historia familiar, o genética pero lo que sí podemos modificar son los factores de riesgo que tiene que ver con el estilo de vida:

- - La obesidad.
- - La dieta.
- - El ejercicio.
- - El cigarrillo y el alcohol.



¿FUENTE?

Antes de entrar a discutir estos factores asociados a estilos de vida saludables, sería importante tratar dos temas que de una manera u otra pueden ser factores de riesgo que podemos llegar a modificar:

TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) utilizada en mujeres que entran en menopausia se ha asociado a un aumento muy pequeño del riesgo de contraer cáncer de seno.

El estudio WHI (*Women's Health Initiative*) publicado en 2002, demostró la relación entre la terapia de reemplazo hormonal y el cáncer de seno. Sin embargo, esta relación se observó únicamente en mujeres que recibieron terapia de reemplazo hormonal conjugada (estrógenos y progestágenos) y no en las pacientes que recibieron estrógenos únicamente.

El mismo estudio mostró que el riesgo de cáncer comenzaba a aparecer después de cuatro años de tratamiento y aumentaba con cada año. Desafortunadamente, los casos de cáncer en estas mujeres fueron más agresivos.

Teniendo en cuenta que el aumento en el riesgo es tan pequeño (con un riesgo relativo de 1.26) y que la terapia de reemplazo hormonal es un tratamiento que puede favorecer a muchas mujeres para tratamiento de síntomas climatéricos, debe utilizarse cuando esté indicado, teniendo en cuenta, el análisis individual de otros factores de riesgo. Debe evitarse por periodos muy prolongados.



¿FUENTE, PIE DE FOTO?

VITAMINA D

Existe un gran número de estudios que relacionan los niveles de vitamina D con diferentes tipos de cáncer. Se sabe que la vitamina D se une a diferentes puntos del DNA para su buen funcionamiento y tener niveles adecuados de vitamina D en sangre se ha asociado a prevención de diferentes tipos de cáncer.

En cáncer de seno, la información disponible es algo contradictoria.

Estudios iniciales realizados en pacientes diagnosticados con cáncer de seno a quienes se les midieron niveles de vitamina D₃ en sangre, mostraron que aquellas pacientes que tenían niveles adecuados de esta vitamina en sangre, presentaban menos recurrencia de su cáncer que aquellas que tenían niveles deficientes o niveles por encima de lo normal.

A pesar de esta importante información, el estudio WHI realizado en mujeres sanas no encontró diferencias significativas entre las mujeres que tomaban vitamina D y las mujeres que no, en cuanto a la incidencia de cáncer de seno. El estudio mostró una disminución modesta en el riesgo de desarrollar fracturas.

Se necesitan estudios clínicos para comprobar una interacción real e importante entre vitamina D y cáncer de seno, pero mientras tanto la recomendación es que nuestras mujeres con o sin cáncer tomen los re-

querimientos mínimos diarios de vitamina D, que son entre 800 y 1.000 UI de vitamina D, pues esto es necesario para la buena absorción del calcio, que es recomendable diariamente para prevención de osteoporosis y fracturas. Lo que no es recomendable es reemplazar los niveles de vitamina D con dosis más altas.

ASPECTOS NUTRICIONALES

La obesidad se ha considerado por mucho tiempo un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de seno.

Si analizamos los mapas de incidencia mundial de cáncer de seno y la sobreponemos a la incidencia de obesidad en el mundo, podremos apreciar que en los países donde se observa una incidencia de cáncer de seno más elevada también se observa una tasa de obesidad más alta.



¿Fuente?



¿Fuente?

La obesidad en pacientes con cáncer de seno está asociada con un porcentaje más alto de recurrencia y con disminución de la sobrevida.

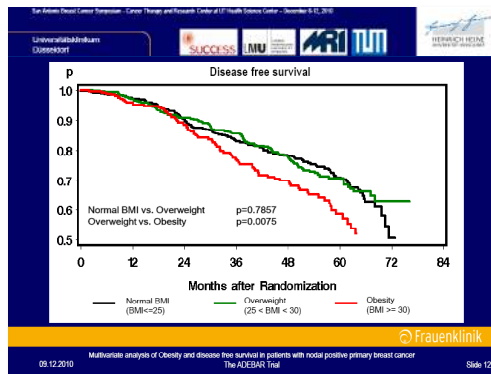
Se ha publicado un número muy grande de estudios clínicos que buscan una relación entre pronóstico en pacientes diagnosticadas con la enfermedad y sobrepeso y obesidad.

De 34 estudios publicados, 26 muestran una relación estadísticamente significativa entre obesidad y mal pronóstico, cuatro muestran un efecto, mas no significativo, y cuatro muestran que no hay asociación. Se realizó un meta-análisis de varios estudios y este demostró que existía una relación entre el índice de masa corporal y la recurrencia y muerte por cáncer de seno.

La mayoría de estos estudios son retrospectivos, sin embargo en 2010 se presentó un estudio prospectivo llamado el estudio ADEBAR.

Este estudio pretendía estudiar dos esquemas diferentes de quimioterapia y como parte del estudio se incluyó de manera prospectiva un análisis multivariable de obesidad y su relación con la sobrevida libre de enfermedad en las pacientes que participaron en este estudio.

Se documentó el índice de masa corporal de las pacientes al entrar al estudio y se observó que las pacientes con un índice de masa corporal mayor o igual a 30 (obesidad) tenían una sobrevida libre de enfermedad menor que las pacientes que tenían un índice de masa corporal menor de 25 con una $p=0.0075$.

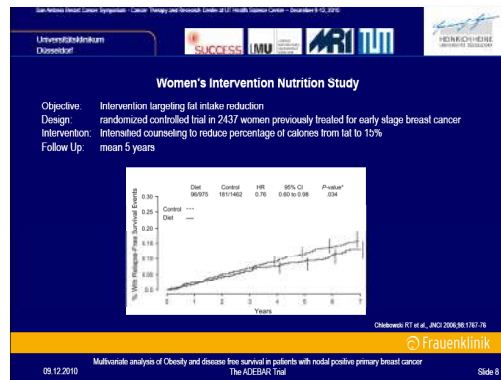


¿Fuente?

Mucho se habla también sobre la dieta y sobre si hay alimentos “permitidos o prohibidos” para pacientes con cáncer de seno. La mayoría de estos conceptos no son basados en evidencia, pues ningún estudio ha mostrado de manera definitiva que alimentos como la carne o la leche se asocien al desarrollo de esta enfermedad.

En pacientes ya diagnosticadas con cáncer, el consumo de una dieta alta en grasa parece tener un significado importante. Se realizó un estudio llamado el estudio WINS (*Women's Intervention Nutritional Study*) en el que 2.437 mujeres con diagnóstico de cáncer de seno entre los 48 y 79 años fueron aleatoriamente asignadas a una dieta muy baja en grasa o una dieta normal considerada saludable. Estas pacientes fueron evaluadas y seguidas por un período de 5 años.

El estudio mostró una disminución en la mortalidad de 24% en el grupo de pacientes asignados a la dieta baja en grasa.



¿Fuente?

Con toda esta información podemos concluir que hay una relación entre obesidad y cáncer de seno y entre obesidad y pronóstico de la enfermedad.

Por esto debemos tener muy presente discutir esta información con nuestros pacientes y sus familiares, pues los estudios nos muestran que insistir en disminuir el índice de masa corporal tiene efectos preventivos y terapéuticos reales.

LAS RECOMENDACIONES NUTRICIONALES A NUESTROS PACIENTES SON LAS SIGUIENTES:

- Disminuir la ingesta diaria de calorías.
- Aumentar las porciones de frutas y vegetales.
- Disminuir el consumo de grasas (menos de 20%)
- Disminuir el consumo de azúcares refinados.
- Disminuir alimentos de alta densidad energética.



¿Fuente, autorización de uso de foto?

ACTIVIDAD FÍSICA

Las ventajas del ejercicio para gozar de una buena salud son evidentes, sin embargo, lo que tenemos que preguntarnos es si existe información científica contundente acerca de modificación del riesgo primario o secundario de desarrollar cáncer de seno si se tiene una vida activa en donde el ejercicio es rutinario. Varios estudios han evaluado esto de manera bastante clara. Estos son estudios serios, observacionales en donde se ha demostrado que pacientes que practican ejercicio regularmente tienen mejor pronóstico, es decir, menor posibilidad de morir de cáncer de seno.

En estudio realizado en 2.987 enfermeras diagnosticadas con cáncer de seno temprano, entre 1984 y el 1998, se observó que de 2 a 4 horas de ejercicio moderado a la semana disminuía la mortalidad en 50%.

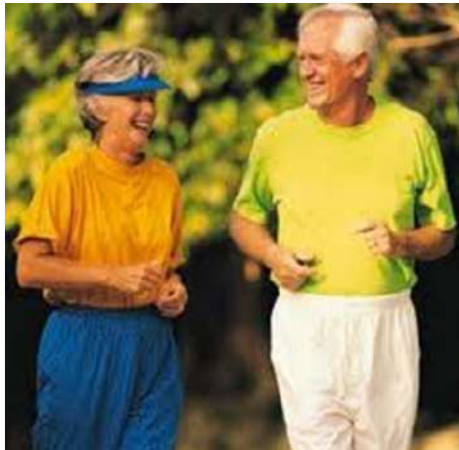
Una segunda cohorte de 4.482 pacientes en donde se estimó la cantidad de ejercicio por METs, mostró los mismos resultados, menor mortalidad asociada a mayor cantidad de ejercicio.

Por último, en mujeres sanas, recientemente se publicó un estudio observacional en más de 100.000 mujeres, en el cual se demostró que mujeres que caminaron rápidamente por una hora diaria fueron 15% menos propensas a desarrollar cáncer de seno.

Debemos tener en cuenta que estos estudios han mostrado beneficio con ejercicio moderado, así que es un tipo de ejercicio que todos podemos practicar.

Algunos ejemplos de ejercicio moderado son:

- Caminar rápidamente.
- Bicicleta recreativa.
- Baile de salón.
- Aeróbicos acuáticos.
- Usar silla de ruedas manual.
- Jugar tenis en la modalidad de dobles.



¿Fuente, autorización uso de la foto?

Algunos ejemplos de ejercicio intensivo o vigoroso son:

- Trotar.
- Correr.
- Nadar.
- Jugar tenis.
- Practicar ciclismo deportivo.



¿Fuente, autorización uso de la foto?

Las recomendaciones generales a nuestros pacientes en relación con la actividad física son:

- 150 minutos semanales de ejercicio moderado.
- 75 minutos semanales de ejercicio vigoroso.
- Esto significa solamente 30 minutos al día, de ejercicio moderado cinco veces a la semana.

ALCOHOL Y TABACO

Tanto el alcohol como el tabaco aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de seno, por lo tanto son un factor de riesgo modificable.

En cuanto al alcohol, la mayoría de estudios muestran que si se consume más de ½ a 1 trago de alcohol al día se aumenta significativamente

el riesgo de cáncer de seno. En la siguiente tabla vemos un análisis multivariable del riesgo relativo de cáncer de seno, de acuerdo con la cantidad de bebidas alcohólicas consumidas diariamente.

- 1.39 (95% CI = 1.16–1.67) por 1 bebida/día.
- 1.69 (95% CI = 1.36–2.10) por 2 bebidas/día.
- 2.30 (95% CI = 1.51–3.51) por 3 bebidas/día.
- 1.75 (95% CI = 1.16–2.64) por 4 bebidas o más.

La relación con el tiempo de exposición no está clara todavía.

En cuanto al papel del cigarrillo en el desarrollo del cáncer de seno, estudios recientes muestran que la nicotina es un carcinógeno en la glándula mamaria.

El análisis reciente de una cohorte de pacientes de la Clínica Mayo mostró que mujeres fumadoras tiene 25% de aumento en el riesgo de desarrollar cáncer de seno.

En mujeres ya diagnosticadas con cáncer de seno, fumar aumenta la mortalidad por cáncer de seno en 39%. La posibilidad de morir de otros tipos de cáncer es mayor.

Esto nos dice que la recomendación para nuestros pacientes debe ser que dejen de fumar, si todavía lo hacen. Entre muchas razones, porque si no lo hacen, tienen un mayor riesgo de morir de cáncer de seno.

En cuanto al alcohol, se debe limitar la cantidad de alcohol a no más de ½ copa de alcohol al día.



¿Fuente, autorización uso de la foto, traducción?

Es importante recordar que nuestra labor como médicos es procurar el bienestar de nuestros pacientes.

En cáncer, los tratamientos oncológicos son solo una parte de este bienestar y es nuestra responsabilidad compartir esta información con nuestros pacientes, pues modificar estos estilos de vida y llevar una vida saludable tiene un impacto definitivo en la supervivencia de pacientes ya diagnosticados y puede disminuir el riesgo en personas sanas de contraer la enfermedad.



¿Fuente, autorización uso de la foto?

BIBLIOGRAFÍA

1. Rossouw JE, JAMA. 2002 Jul 17; 288(3):321-33. ¿Título del artículo?
2. Croghan IT, The Breast Journal. 2009; 15: 489-495 ¿Título del artículo?
3. Christopher I. *Journal of Clin oncol*, September 8, 2009 as 10.120
4. Archives of Internal Medicine, Oct. 25 2010 ¿Título del artículo?
5. Eliassen AH, Arch Intern Med. 2010 Oct 25;170(19):1758-64 ¿Título del artículo?
6. Petracci E JNatl Cancer Inst. 2011 Jul 6;103(13):1037-48. Epub 2011 Jun 24 ¿Título del artículo?
7. Blackburn GL Am J Clin Nutr. 2007 Sep;86(3):s878-81 ¿Título del artículo?



