



unl

Universidad
Nacional
de Loja

Mastología Básica



Dr. Darwin Rubén Astudillo Navarrete
& Editores Asociados



Universidad
Nacional
de Loja

Mastología Básica

Edición:

Dr. Darwin Rubén Astudillo Navarrete

& Editores Asociados

Dra. Patricia Maricela Cuenca Rosillo

Dr. Antonio Guillermo Jurado Bambino.

Dr. Jorge Jiménez Barahona.

Dra. Fanny Augusta Poma Capa.

Dr. Pablo José Erráez Jaramillo.

Dra. Melba Mercedes Luzuriaga Freire.

Dra. Jenny Calvache

Dra. Erika Ruilova Coronel.

Dr. Byron Marcelo Salazar Paredes.

Dra. Adriana Lourdes Cango Apolo.

Dra. Cinthya Abigail Apolo Carrión.

Dr. Jonathan Steven Coello Vergara.

Dr. Pablo Jiménez Benavides.

Dr. Abraham Joshua Jurado Rodríguez

Dr. Jean Steven Litardo Pérez.

Dr. Byron Andrés Pinzón Espinoza.

Dra. Priscila Mariuxi Ortiz Calva

Dr. Oscar Bladimir Aguilera León.

Dr. Richard Paúl Álvarez Pasaca.

Dr. Clara Inés Sigcho Chamba.



Universidad
Nacional
de Loja

Nikolay Aguirre, Ph.D.
Rector UNL

Mónica Pozo, Ph.D.
Vicerrectora Académica

Max Encalada, Ph.D.
Director Investigación

Mastología Básica

Edición:

**Dr. Darwin Rubén Astudillo Navarrete
& Editores Asociados**

Autores:

De acuerdo a cada capítulo

Revisión pares Académico:

Dr. Marcos Luis Parra Rambay
Dr. Juan Pablo Zapata

ISBN físico - 978-9978-355-79-4

ISBN digital - 978-9978-355-78-7

Editorial Universitaria:

Contacto: comisioneditorial@unl.edu.ec

Universidad Nacional de Loja

Telf.: 07 2593550

Ciudad Universitaria Guillermo Falconí - Loja - Ecuador

ww.unl.edu.ec

Agosto, 2022

Loja - Ecuador

Índice General

Contenido	
Dedicatoria.....	v
Índice General.....	vii
Autores.....	xvii
Prefacio.....	xxi
Introducción.....	1
CAPÍTULO 1.....	3
1. Situación del cáncer de mama en el mundo y nuestra región.....	3
1.1. El cáncer de mama en el Ecuador.....	9
Referencias Bibliográficas:.....	12
CAPÍTULO 2.....	13
2. Embriología y desarrollo mamario.....	13
2.1. Fases embriológicas:.....	14
2.2. Desarrollo Mamario.....	15
2.2.1. Influencia Hormonal.....	15
2.2.2. Neonato.....	15
2.2.3. Infancia.....	15
2.2.4. Pubertad.....	16
Referencias Bibliográficas.....	21
CAPÍTULO 3.....	23
3. Anatomía.....	23
3.1. Límites:.....	23
3.2. Irrigación.....	26
3.2.1. Arterial:.....	26
3.2.2. Arteria mamaria. (torácica) interna.....	27
3.2.3. Axilar a través de.....	27
3.2.4. Arterias intercostales posteriores.....	28
3.2.5. Venosa.....	28
3.3. Inervación.....	30
Referencias Bibliográficas.....	32

CAPÍTULO 4	34
4. Histología.....	34
4.1. Infancia y adolescencia:.....	34
4.2 Adultez:	35
4.3 Ciclo menstrual.....	41
4.4. Embarazo y lactancia:.....	41
4.5. Menopausia.....	43
4.6. Areola pezón.....	43
4.7. Glándula mamaria masculina:	45
4.8 Marcación de Receptores Hormonales.....	46
Referencias Bibliográficas.....	47
CAPÍTULO 5	49
5. Fisiología.....	49
5.1. Lactancia materna.....	52
5.1.1. Beneficios de la lactancia materna.....	52
Referencias Bibliográficas.....	57
CAPÍTULO 6	59
6.1. Diagnóstico Clínico	59
6.1.1. Evaluación Clínica:.....	59
6.2. Anamnesis:.....	59
6.3.Exploración Física:	60
6.4. Inspección:.....	60
6.5. Palpación:	60
6.6. ¿Qué datos indagar de manera intencional?	61
6.7. Factores de Riesgo.....	62
6.8. Hormonas Sexuales Endógenas	63
6.9. Factores Genéticos Hereditarios	63
Referencias Bibliográficas	65
CAPÍTULO 7	67
7.1. Diagnóstico por Imagen.....	67
7.1. 1. Ecografía / Ultrasonido	67
7.2. Mamografía	68
7.3. Resonancia magnética nuclear.....	69

7.4. BIRADS.....	70
7.5. Categorías Bi – Rads Mamografía.....	71
7.6. Categorías Bi – Rads Ultrasonido	71
Referencias bibliográficas.....	73
CAPÍTULO 8	74
8. Pruebas no invasivas guiadas por imagen.....	74
8.1. Punción aspiración con aguja fina. (paaf).....	76
8.2. Biopsia percutánea con aguja gruesa. (bag) bajo guía ultrasonográfica.	77
8.3. Biopsia Esterotáxica con Mamografía Digital:	78
Referencia Bibliográfica	80
CAPÍTULO 9	81
9. Biopsia Quirúrgica	81
9.1. Biopsia excisional.....	83
9.2. Biopsia Incisional	83
9.3. Prequirúrgico	84
9.4. Técnica quirúrgica	84
9.5. Postquirúrgico	85
9.6. Complicaciones	86
CAPÍTULO 10	88
10. Citología de Mama.....	88
10.1 Introducción:.....	88
10.2. Indicaciones y ventajas	89
10.3 Tipos	90
10.3.1. Secreción del pezón y lavado ductal:.....	91
10.3.2 Citología por aspiración con aguja fina.	92
10.4. Técnicas:.....	92
10.4.1. Citología/extendidos convencionales.	93
10.4.2. Citología en base líquida.	93
10.5. Bloque celular.....	94
10.6. Nomenclatura.....	94
10.6.1. Categoría 1. Insatisfactorio.....	96
10.6.2. Categoría 2. Benigno.....	96

10.6.3. Categoría 3. Atípico.....	97
10.6.4. Categoría 4. Sospechoso de malignidad.....	98
10.6.5. Categoría 5. Maligno.....	98
Referencias bibliográficas.....	101
CAPÍTULO 11.....	103
11. Descarga por el pezón.....	103
11.1. Causas de descarga por el pezón.....	104
11.2. Secreción fisiológica del pezón. (galactorrea):.....	105
11.3. Cuadro Clínico.....	107
11.4. Examen físico:.....	108
11.5. Diagnóstico:.....	109
Referencias Bibliográficas.....	118
CAPÍTULO 12.....	121
Patología Benigna de la Mama.....	121
12.1. Anomalías en el desarrollo.....	121
12.2. Diagnóstico clínico.....	129
12.3. Pruebas diagnosticas.....	129
12.4. Tipos de fibroadenoma.....	130
12.5. Tratamiento.....	130
12.6. Enfermedad Fibroquistica.....	131
12.7. Manifestaciones clínicas.....	134
12.8. Tratamiento.....	135
12.9. Mastitis Granulomatosa.....	135
12.10. Manifestaciones clínicas:.....	136
12.11. Diagnóstico y Tratamiento.....	136
Referencia bibliográfica:.....	138
CAPÍTULO 13.....	142
13.1. Ginecomastia.....	142
13.2. Causas de ginecomastia.....	145
13.3. Presentación clínica:.....	147
13.4. Diagnostico:.....	149
13.5. Examen físico:.....	150
13.6. Tratamiento:.....	152
Referencias bibliográficas.....	154

CAPITULO 14	156
Tumor Filoides	156
14.1. Exploración clínica	157
14.2. Estudios por Imagen	158
14.3. Mamografía	158
14.4. Ecografía.....	158
14.5. Resonancia Magnética Nuclear	159
14.6. Patología.....	159
14.7. Diagnóstico citológico.....	159
14.8. Diagnóstico anatomopatológico	160
14.9. Inmunohistoquímica	162
14.10. Tratamiento.....	162
14.11. Resección quirúrgica.....	163
14.12. Seguimiento.....	166
Referencias Bibliográficas	168
CAPÍTULO 15	172
Patología Maligna	172
15.1. Biología molecular del cáncer de mama.....	172
15.2. Oncogenes	172
15.3. Genes supresores	173
Referencias bibliográficas.....	188
CAPÍTULO 16	190
Cáncer de mama metastásico y recurrente.....	190
16.1. Definiciones Básicas.....	190
16.2. Estadificación.....	192
16.3. Patología.....	192
16.4. Generalidades en cuanto a tratamiento.....	193
16.4.1. Terapia de soporte en metastasis oseas.....	194
16.4.2. Bifosfonatos.....	195
16.4.3. Denosumab	195
16.4.4. Terapia endocrina.....	196
16.4.5. Terapia para cáncer de mama metastásico/recurrente her-2.....	197
16.4.6. Terapia para cáncer de mama triple negativo	198
16.4.7. Metástasis cerebrales	199

16.4.8. Metástasis Hepáticas.....	200
16.4.9. Derrames Pleurales Malignos	200
16.4.10. Realidad en Cuanto a Costos	200
Referencias Bibliográficas	201
CAPÍTULO 17	203
Tratamiento Neoadyuvane y adyuvante del cáncer de mama.....	203
17.1. Quimioterapia adyuvante	203
17.2. La estadificación del cáncer de mama	205
17.3. Determinación de pelfil biológico por inmunohistoquímica	206
17.4. Estudios Genéticos	207
17.5. Quienes deben recibir adyuvancia en cáncer de mama	207
Referencias Bibliográficas	210
CAPÍTULO 18	212
Indicaciones de Radioterapia	212
18.1. Introducción:.....	212
18.2. Carcinoma in situ.....	212
18.3. Carcinoma invasivo.	213
18.4. Indicaciones de Tratamiento.....	216
18.5. Prescripción de Dosis.	217
18.6. Complicaciones.	218
Referencias Bibliográficas	219
CAPÍTULO 19	222
Cirugía Mamaria	222
19.1. Mastectomía.....	222
19.2. Tipos de Mastectomía.....	223
19.3 Complicaciones.	224
19.4. Biopsia de ganglio linfático centinela en el cáncer de mama.....	225
19.5. Terapia de conservación de la mama	227
19.6. Técnica de la Lumpectomia.....	227
19.7. Contraindicaciones absolutas.	228
19.8. Contraindicaciones relativas.....	229
Referencias Bibliográficas	230
CAPÍTULO 20	232

Cirugía oncoreconstructiva y oncoplastica en cáncer de mama	232
20.1. Cirugía Oncoplastica en Cáncer de Mama	233
20.2. División de la reconstrucción mamaria	236
20.3. Cuándo aplicar un expansor?.....	239
20.4. Cuando aplicar un lipofilling?	240
20.5. ¿Cuándo aplicar un colgajo?.....	241
20.6. ¿Cuándo aplicar un colgajo con expansor?	242
20.7. ¿Cuándo aplicar un colgajo con prótesis?	243
20.8. Técnicas combinadas.....	243
20.9. Simetrización de la mama contralateral.....	243
20.8. Aumento mamario	244
20.10. Reducción Mamaria.....	245
20.11. Mastopexia.....	245
Referencias bibliográficas	246
CAPÍTULO 21	248
Enfermedad de Paget	248
Referencias Bibliográficas	254
CAPÍTULO 22	257
Cáncer de Mama en el Embarazo	257
22.1. Tipos de tratamiento:	261
Referencias bibliográficas.....	264
CAPÍTULO 23	266
Cáncer de mama en el varón.....	266
Referencias Bibliográficas	275
CAPÍTULO 24	277
Cáncer de Mama Primario Oculto	277
Referencias Bibliográficas	282
CAPÍTULO 25	284
Linfoma de Mama.....	284
Referencias Bibliográficas	287

CAPÍTULO 26	289
Sarcoma de Mama.....	289
Referencias Bibliográficas	296
CAPÍTULO 27	298
Protocolo de Diagnóstico y Seguimiento del Cáncer de Mama	298
27.1. Introducción.....	298
27.2. Mamografía. (MG)	298
27.3. Mamografía. (MG 3D).	299
27.4. Ecografía. (US).....	299
27.5. Resonancia Magnética. (RM).....	300
27.6. Programa de tamizaje cáncer mama	300
27.7. Técnicas del Tamizaje.....	301
27.8. Control de calidad.....	302
27.9. Participación Femenina en el Programa	302
27.10. Manejo de los resultados del tamizaje.....	303
27.11. Biopsias de Mínima Invasión Guiadas por Imagen.....	306
27.12. Guía ultrasonografía	306
27.13. Guía estereotaxica.....	306
27.14. Efectos Adversos del Tamizaje.....	309
27.15. Sobre diagnostico-falsos positivos.	309
27.16. Cáncer de intervalo.....	310
27.17. Protocolo de Seguimiento por Imagen- Mama Tratada.....	310
27.18. Mamografía	310
27.19. Resonancia magnética	310
27.20. Ecografía.....	311
Referencia Bibliográfica	312
CAPÍTULO 28	314
Tomografía por emisión de positrones. (Pet Scan)	314
28.1. PET/CT en la evaluación de la respuesta al tratamiento	315
Referencias Bibliográficas	317
CAPÍTULO 29	318
Técnicas de medicina nuclear en el cáncer de mama	318
29.1. Detección del Ganglio Centinela	318

29.2. Indicaciones para la detección de ganglio centinela en cáncer de mama	320
29.3. Técnica de Localización de Ganglio Centinela	320
29.4. Detección Gammgráfica del Ganglio Centinela	321
29.5. Sonda de Detección Quirúrgica	322
29.6. Detección Quirúrgica del Ganglio Centinela	322
29.7. Gammagrafia Osea en Cáncer de Mama	323
Referencia Bibliográfica	326
CAPÍTULO 30	328
Tratamiento inicial del Dolor Mamario	328
30.1. Mastalgia fisiológica	328
30.2. Mastalgia secundaria	328
30.3. Mastalgia idiopática o mastodinia	329
30.4. Valoración del Dolor	330
30.5. Tratamiento.....	330
30.5.1. Educación	330
30.5.2. Terapia Hormonal de Reemplazo.	331
30.5.3. Terapia con Evidencia	331
30.6. Intervenciones Quirúrgicas.....	334
30.7. Bloqueos Ecoguiados para Analgesia en Cirugía de Mama	335
Referencia bibliográfica	338
CAPÍTULO 31	340
Patrones dietéticos y riesgo de cáncer de mama	340
31.1. Introducción.....	340
31.2. Epidemiología.....	340
31.2.1. Grasa:.....	341
31.2.2. Consumo de carne y CM	344
31.2.3. Consumo de Carbohidratos y CM	347
31.3. ¿Existe o no un rol de los Carbohidratos en la prevención del Cáncer?.....	350
31.4. Epigenética y Dieta Mediterránea. (DM).....	351
31.5. Conclusiones.....	356
Referencias Bibliográficas	357

CAPÍTULO 32	363
Aspectos Psicooncológicos y Psiquiátricos del Cáncer de Mama	363
32.1. La psicooncología del cáncer de mama.....	363
Referencias Bibliográficas	372
CAPÍTULO 33	379
Grado y EstadificaciónN. (Tnm) de los Tumores de Mama	379
33.1. Introducción.....	379
33.2. Grado Histológico.....	379
33.3. Estadificación.....	382
33.4. Nódulos / ganglios linfáticos pN:	386
33.5. Tamaño de las metástasis:.....	386
33.6. Metástasis M:.....	387
33.7. Estadio clínico anatómico:.....	388
Referencias Bibliográficas	390

Autores

Dr. Darwin Rubén Astudillo Navarrete. Especialista en Cirugía General. Cirugía Oncológica. Hospital de SOLCA Núcleo de Loja.

Dra. Patricia Maricela Cuenca Rosillo. Especialista en Ginecología y Obstetricia Mastología. Hospital de SOLCA Núcleo de Loja.

Dr. Antonio Guillermo Jurado Bambino. Especialista en Cirugía Oncológica. Mastología Instituto Oncológico Nacional. SOLCA Guayaquil.

Dr. Jorge Jiménez Barahona. Especialista en Cirugía Oncológica Mastología. Hospital Miguel H. Alcívar. Guayaquil.

Dra. Fanny Augusta Poma Capa. Especialista en Medica Nuclear Oncológica. Hospital de SOLCA Núcleo de Loja.

Dr. Víctor Hugo Ávila Delgado. Especialista en Oncología Radioterápica. Instituto Oncológico Nacional. SOLCA Guayaquil.

Dr. Leonardo David Villacrés Montesdeoca. Especialista en Oncología Clínica. Hospital SOLCA Quito.

Dra. Jenny Calvache. Especialista en Oncología Clínica. Hospital SOLCA Quito.

Dra. Erika Ruilova Coronel. Especialista en Oncología Clínica – Cuidados Paliativos. Hospital de SOLCA Machala.

Dra. Rosa Elisa Villacis González. Especialista en Oncología Clínica. Hospital de SOLCA Machala.

Dr. Pablo José Erráez Jaramillo. Especialista en Anatomía patológica – Oncopatología. Hospital de SOLCA Núcleo de Loja.

Dra. Sylvana Alexandra Cuenca Buele. Especialista en Anatomía Patológica. Hospital de SOLCA Machala.

Dra. Alicia Rebeca González Guarnizo. Especialista en Radiología e Imagen. Hospital Luis Vernaza. Guayaquil.

Dra. Melba Mercedes Luzuriaga Freire. Especialista en Radiología e Imagen. Radiología de la mama. Instituto Oncológico Nacional. SOLCA Guayaquil.

Dr. Byron Marcelo Salazar Paredes. Especialista en Psiquiatría.

Dra. Jhoanna Marisela Castillo Calva. Médico General. Magister en Gerencia en Salud. Hospital de SOLCA Núcleo de Loja.

Dra. Evelyn Paola Frías Toral. Magister en Investigación Clínica y epidemiológica. Magister en Administración Hospitalaria. Instituto Oncológico Nacional. SOLCA Guayaquil.

Dr. Jimmy Manuel Vilela Zambrano. Magister en Gerencia y Administración de Salud. Magister en Seguridad Higiene Industrial y Salud Ocupacional. Hospital de SOLCA Machala.

Dr. Alex Xavier Espinosa Mora. Especialista en Anestesiología. Hospital de SOLCA Núcleo de Loja.

Dra. Dolores Margarita Rodríguez Veintimilla. Magister en Nutrición clínica y Dietética. Instituto Oncológico Nacional. SOLCA Guayaquil.

Dra. Patricia Michelle Alejandro Montalván. Especialista en Endocrinología.

Dra. Adriana Lourdes Cango Apolo. Postgradista de Cirugía General.
Hospital Luis Vernaza. Guayaquil.

Dra. Cinthya Abigail Apolo Carrión. Postgradista de Cirugía General.
Instituto Oncológico Nacional. SOLCA Guayaquil.

Dr. Jonathan Steven Coello Vergara. Postgradista de Cirugía General.
Hospital Luis Vernaza. Guayaquil.

Dr. Pablo Jiménez Benavides. Médico General. MSP.

Dr. Abraham Joshua Jurado Rodríguez. Médico General. MSP.

Dr. Jean Steven Litardo Perez. Médico General. Hospital MSP.

Dra. Gabriela Elizabeth Guarnizo Poma. Médica General. Hospital IESS
Loja.

Dra. Ximena Thalia Guarnizo Poma. Médica General.

Dr. Byron Andrés Pinzón Espinoza. Médico General. Hospital Isidro
Ayora – Loja

Dr. Daniel Efraín Alejandro Montalván. Médico General.

Dra. Priscila Mariuxi Ortiz Calva. Médico General. Hospital de SOLCA
Núcleo de Loja.

Dra. Clara Inés Sigcho Chamba. Médico General. Hospital de SOLCA
Núcleo de Loja.

Dr. Oscar Bladimir Aguilera León. Médico General. Hospital de SOLCA
Núcleo de Loja.

Dr. Richard Paúl Alvarez Pasaca. Médico General. Hospital MSP.

Prefacio

Es un honor para quienes hacemos de editores, reunir a tan ilustres médicos especialistas y médicos generales dedicados a esta patología, autores de este libro “MASTOLOGÍA BÁSICA”, para escribir conjuntamente sobre esta rama de la medicina que es la primera causa de consulta clínica en la mujer como es la patología mamaria.

Es un compendio que resume la importancia del diagnóstico precoz de la patología mamaria, tratamiento adecuado y la necesidad del trabajo conjunto de nuestros diferentes especialistas en el área porque la Senología o Mastología nace como un estudio global e integrador de la mama tanto normal como patológica. La idea es crear un enfoque clínico quirúrgico diferente, basado en criterios universales, documentados científicamente y aplicables desde cualquier punto de vista en nuestro medio

Este libro contiene treinta y tres capítulos los mismos que están estructurados en una forma didáctica para la investigación básica y avanzada de la patología mamaria. Desde la epidemiología, embriología y la descripción anatómica hasta las patologías benignas y malignas que se describen desde un punto de vista multidisciplinario para su correcto diagnóstico y tratamiento. Sin duda se requiere una constante actualización para lo cual extendemos nuestro compromiso en bienestar de nuestros colegas y del principal objetivo de esta iniciativa que es el paciente para la realización de una futura nueva edición.

La patología benigna de la mama representa el 90% de las presentaciones clínicas relacionadas con la mama en la práctica médica, por lo que es fundamental su investigación, estudio y tratamiento.

El cáncer de mama es un proceso oncológico en el que células sanas de la glándula mamaria degeneran y se transforman en tumorales, proliferando

y multiplicándose posteriormente hasta constituir el tumor. Se puede propagar cuando las células cancerosas alcanzan la sangre o el sistema linfático y llegan a otros órganos.

El cáncer de mama ocupa el primer lugar de incidencia a nivel mundial en el sexo femenino de acuerdo con la referencia científica Globocan-2018 con una tasa de estandarizada por edad de 46.3 casos por cada 100.000 mujeres y para el Ecuador esta tasa es de 31.8 representando el primer lugar de tumores malignos en las mujeres.

Las tasas de incidencia estandarizada en los Registros de Cáncer del Ecuador son para Pichincha 31.3, Guayas 34,7 y Loja 25,9 respectivamente. Existen dos picos de mayor incidencia del cáncer de mama en Loja, en las mujeres de 55-59 años y de 70-74 años. La mortalidad de cáncer de mama en Loja durante el periodo 2007-2013 ocupa el tercer lugar después del cáncer de estómago y cérvix.

La patología mamaria, en nuestro país, es tratada por los cirujanos oncólogos, mastólogos, oncólogos clínicos, radioterapeutas, ginecólogos oncólogos, etc., desde luego con la ayuda de todas las especialidades involucradas en el diagnóstico precoz que son fundamentales, porque la idea es detectar a tiempo y tratarlo adecuadamente. Las campañas de concienciación “que no son muchas” han permitido dejar de tratar solo a las pacientes que venían con tumores palpables para comenzar atender a las que tienen sospecha o una fase inicial, esto ha disminuido la tasa de mortalidad, pero también ha aumentado la detección de tumores o cánceres en etapas iniciales. Además, se debe hacer hincapié en la necesidad de una adecuada salud mental para asimilar los diferentes componentes del tratamiento oncológico.

Por lo tanto, la difusión y conocimiento de la especialidad ha permitido aumentar el número de consultas médicas, aunque la mayoría de ellas no

sean quirúrgicas, sin embargo, que tratadas adecuadamente permiten el bienestar físico, mental y social de la paciente, ofreciendo la mejor solución a la creciente problemática de las afecciones mamarias y específicamente del cáncer de mama.

Los cambios en la cirugía oncológica que se han dado desde la radicalidad a la cirugía conservadora o más recientemente a la cirugía oncoplastica, cambios en el esquema de tratamiento neoadyuvante o adyuvante permiten una pronta recuperación de la paciente e integración temprana a la sociedad, lo cual es fundamental para ser un ente productivo.

Este trabajo está enfocado para el gremio de la salud y sobre todo a los médicos en formación, ya que en la actualidad no se dispone de material bibliográfico amplio en esta temática. Así mismo esperamos que sea de valiosa ayuda para un análisis frente al planteamiento de políticas públicas en el área de la salud, ya que lamentablemente en nuestro país la patología mamaria no es considerada un problema de salud pública, no obstante es una de las primeras causas de morbimortalidad que afecta a las mujeres ecuatorianas.

Dr. Darwin R. Astudillo / Dra. Patricia Cuenca.

Introducción

La presente obra genera información importante para estudiantes y profesionales de la medicina como para el público en general; el lenguaje claro y el desarrollo amplio de las temáticas lo convierten en un excelente libro de consulta dentro del campo de la mastología.

Los contenidos se han elaborado de tal manera que permite ir guiando al lector a través de las diferentes temáticas que se desarrollan en cada uno de los capítulos. La obra expone datos de importancia a nivel mundial como en nuestra región, se enfoca en el estudio de la embriología y desarrollo mamario, además permite conocer sobre los principales fundamentos de la anatomía mamaria, desarrolla diferentes aspectos relacionados a la histología, fisiología, diagnóstico clínico, factores de riesgo y diversas opciones terapéuticas actuales en cuanto a la patología benigna y el cáncer de la glándula mamaria.

Se espera que la obra aporte a la comunidad médica y público en general las herramientas necesarias para analizar, detectar y tratar enfermedades relacionadas a la mastología que afectan a la población tanto femenina como masculina.

Capítulo 1

1. Situación del cáncer de mama en el mundo y nuestra región.

Dra. Jhoanna Marisela Castillo Calva

Dr. Richard Paúl Álvarez Pasaca

El cáncer fue descrito ya en el año 1600 A.C como una entidad sin cura, en el papiro de Edwin Smith, desde entonces y a lo largo de la historia de la medicina se han realizado grandes progresos en la prevención, diagnóstico y tratamiento de esta patología, lo cual ha permitido disminuir la incidencia de algunos tumores y mejorar significativamente la supervivencia de los pacienteS. (López y Cardona, 2020).

En el cáncer de mama, sin embargo, la tendencia al incremento es constante; según los datos publicados por GLOBOCAN para el 2018, los tumores malignos de la mama ocupan el primer lugar en el sexo femenino a nivel mundial con una TEE. (tasa estandarizada por edad) 46,3 casos por cada 100 000 mujeres seguido muy de lejos por tumores colorectales, pulmón y cuello uterino. (Figura 1). La prevalencia reportada para un periodo de 5 años es de 6' 875 099 de casoS. (Bray, *et al*, 2018).

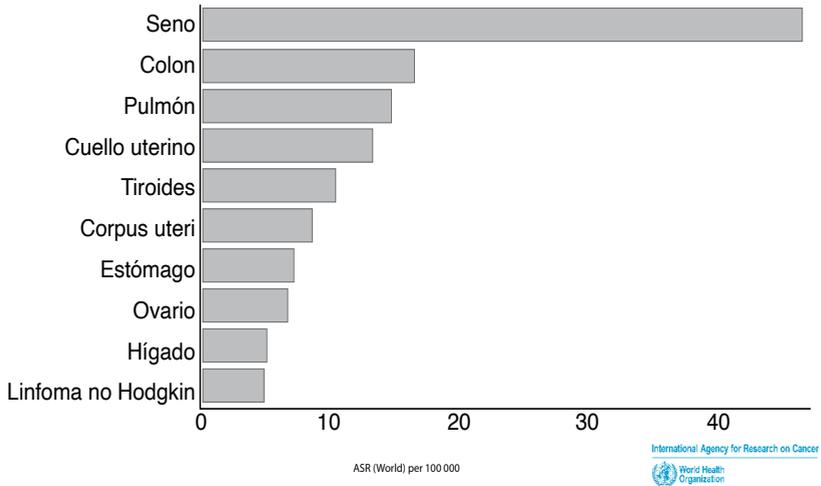


Figura 1. Estimación de tasas mundiales de incidencia estandarizada por edad en el 2018, sexo femenino todas las edades.
 Fuente. GlobocaN. (2018)

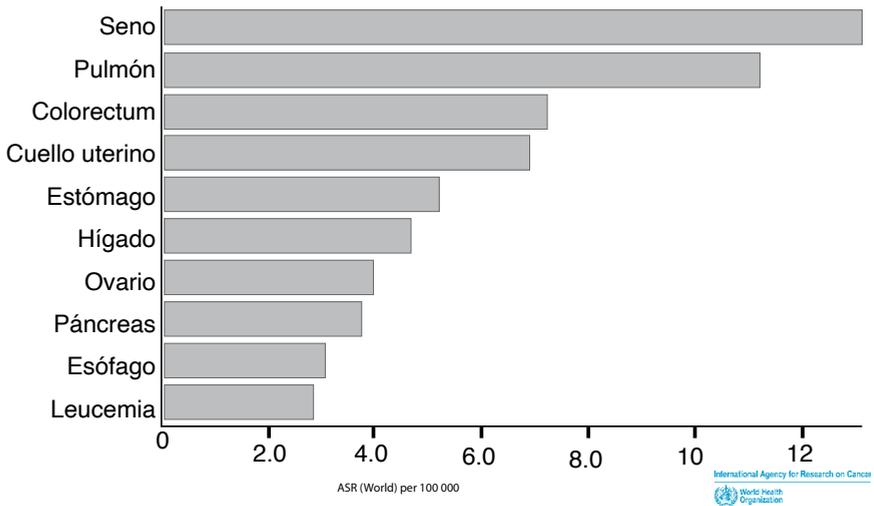


Figura 2. Estimación de tasas mundiales de mortalidad en el 2018, sexo femenino.
 Fuente: GlobocaN. (2018)

La tasa de mortalidad reportada a nivel mundial es de 13 por cada 100.000 habitantes, ocupando también el primer lugar en el sexo femenino. (Figura 2).

El análisis estadístico por regiones muestra diferencias interesantes; en el Figura 3 se observan en color azul intenso a los países con una incidencia mayor a TEE: 69. Bélgica ocupa el primer puesto con 113,2, seguido de Luxemburgo (109,3) Holanda (105,9), y Francia (99,1), esta realidad es común para la totalidad de Europa, Australia, y Norteamérica. Al contrario, en el continente africano y Asia, encontramos que los datos son bastante inferiores, por ejemplo, en la República de Gambia la TEE es de 6,9 y de 11,3 en la Mongolia, cifras diez veces menores a las registradas en el denominado primer mundo. Si bien, en muchas de estas regiones no existen registros del cáncer confirmados, lo cual nos lleva a pensar que el subregistro de casos es importante, existe también una gran diferencia en las características poblacionales y hábitos reproductivos de las mujeres según el país en el que habitan.

Sudamérica presenta datos intermedios y diversos, con una incidencia de 73 en Argentina, 62,9 en Brasil, Colombia 44,1 y Ecuador 31,8, siendo Bolivia quien tiene la incidencia más baja de la región con una TEE de 26. Según la publicación de la Agencia Internacional de Registros del cáncer. (Bray, *et al.*, 2017) la capital de nuestro país se encuentra en el puesto 62 de los registros, lo que nos ubica en una categoría de bajo riesgo respecto a otras naciones. Sin embargo, lo preocupante de estas tasas, es que la tendencia del cáncer de mama en los países de Latinoamérica se mantiene en una constante alza; ello tiene relación directa con cambios sociales positivos que se han presentado en las últimas décadas para las mujeres y que sin embargo han influido negativamente en la incidencia de tumores mamarios; por ejemplo mejores oportunidades de acceso a la educación superior y la incursión en diversos ámbitos del mundo laboral, han provocado que se postergue cada vez más la maternidad y se supriman o acorten los periodos de lactancia, existe también una reducción importante en el número de gestas y el aumento de factores de riesgo en nuestra población como la obesidad y el consumo de tabaco, los cuales son sin duda factores determinantes a la hora de establecer el porqué de dichas diferencias.

Tasas de incidencia estandarizadas por edad estimadas (mundo) en 2018, mama, todas las edades

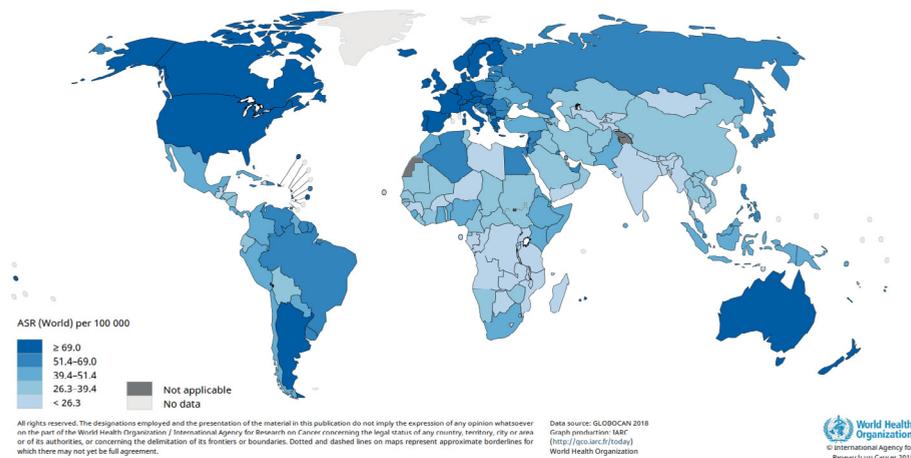


Figura 3. Estimación mundial de la Tasa de incidencia estandarizada por edad, Cáncer de mama 2018

Fuente: Globocan 2018

Lamentablemente, las diferencias sociales influyen también en la mortalidad de las mujeres que padecen un tumor maligno de mama. El acceso a programas de tamizaje, un diagnóstico temprano y el tratamiento marcan diferencias notables en diversas regiones, la Figura 4 muestra que en países como Fiji. (36,9), Barbados. (33,1) y Somalia. (29,1) superan con el doble la tasa de mortalidad de Bélgica, pese a que su incidencia es mucho mayor. En nuestra región la mortalidad por cáncer de mama en Ecuador es de 9,1 TEE, versus Argentina con una tasa de 18 y Venezuela con una TEE de 17.

El estudio Concord 3, publicado en la revista *The Lancet* en el año 2018 (Allemani, *et al.*, 2018), presentó los datos de supervivencia del cáncer en 71 países, analizando datos desde el 2000 hasta el 2014 (Figura 5), en las barras de color verde consta Oceanía, en color celeste resaltan los países del continente europeo, en color amarillo se encuentran los asiáticos, color rojo para Norteamérica, rojo oscuro para América Latina y en gris se incluyen los países africanos.

Tasas de mortalidad estandarizadas por edad estimadas (mundo) en 2018, mama, todas las edades

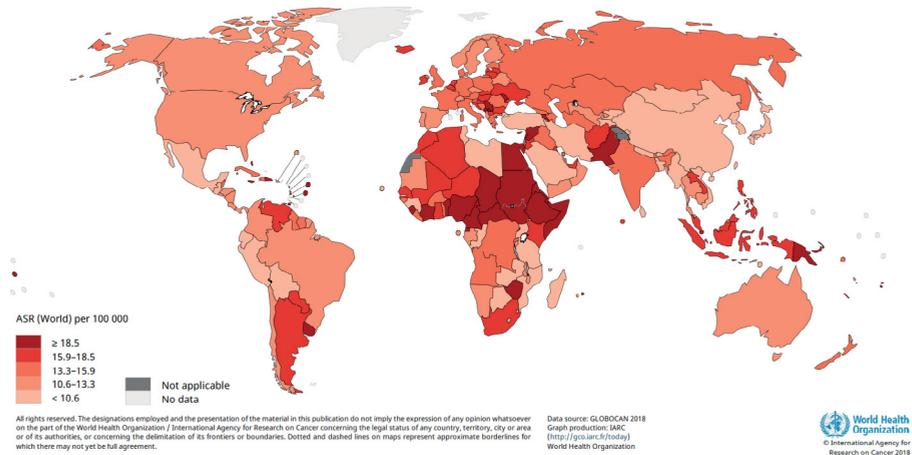


Figura 4. Estimación mundial de la Tasa de mortalidad estandarizada por edad, Cáncer de mama 2018

Fuente: Globocan 2018

Las diferencias son evidentes, la supervivencia global a 5 años en Norteamérica, Oceanía y países del este europeo es del 90 %, mientras que, en Europa Oriental, la supervivencia varía entre el 70 al 80 %. Llama la atención Sudáfrica, en donde en los 15 años de análisis se observa una disminución de la supervivencia que para el periodo 2010 – 2014 se sitúa en el 40 %.

Nuestra región tampoco escapa de dichas diferencias, Costa Rica se acerca al 90 %, mientras Guadalupe tan solo registra una supervivencia global del 50 %, Perú, Ecuador, Chile, Brasil y Cuba muestran valores cercanos al 75 %, si bien cabe señalar que desde el año 2000, esta cifra se ha estancado.

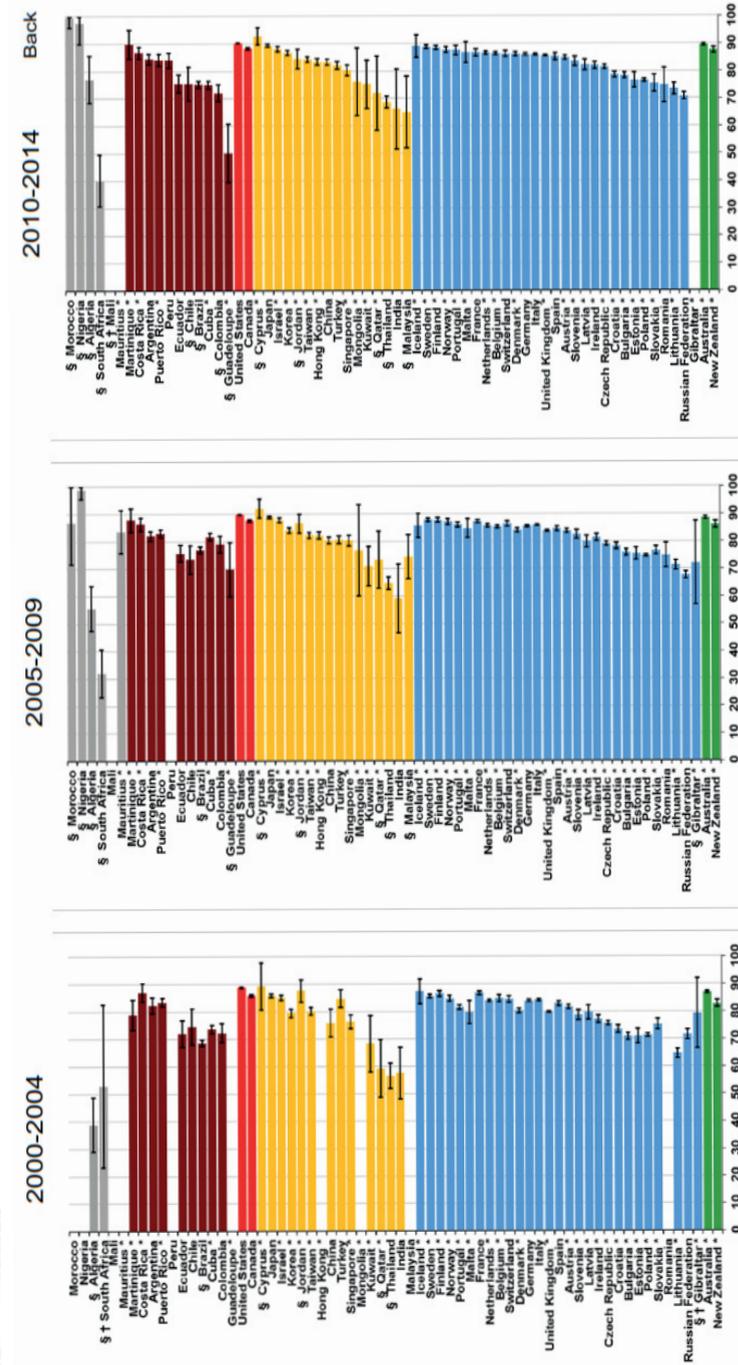


Figura 5. Distribución del porcentaje de supervivencia global a 5 años en adultos de 15 a 99 años, por continente país y periodo.
Fuente: (tomado de CONCORD 3).

1.1. El cáncer de mama en el Ecuador.

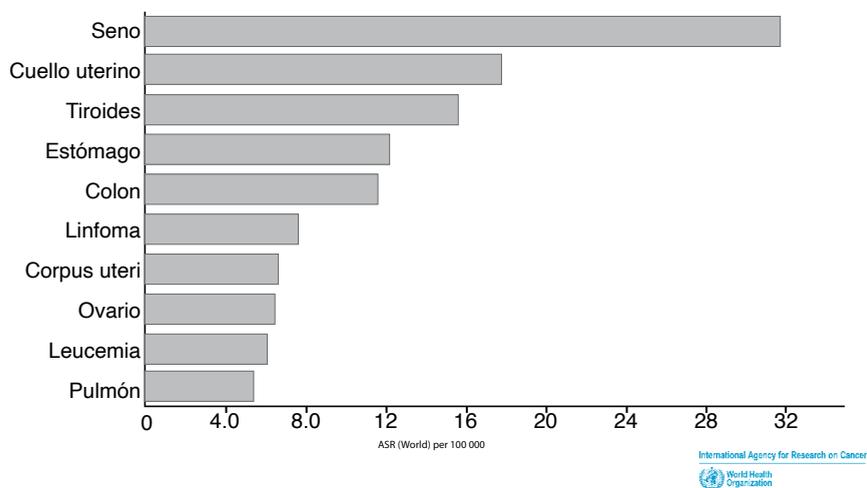


Figura 6. Ecuador: Tasa de incidencia estandarizada por edad 2018. Mujeres todas las edades.

Fuente: Globocan 2018.

Tabla 1. Tasas de incidencia estandarizadas por edad estimadaS. (mundo) en 2018, Ecuador, mujeres, todas las edades

Cancer	Incidencia
Seno	31.8
Cuello uterino	17.8
Tiroides	15.7
Estómago	12.2
Colorectum	11.7
Linfoma no Hodgkin	7.6
Corpus uteri	6.6
Ovario	6.5
Leucemia	6.1
Pulmón	5.4

Fuente: Globocan 2018

De acuerdo a las proyecciones de GLOBOCÁN para Ecuador, el cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia entre los tumores malignos del sexo femenino con una TEE de 31,8, a continuación, se ubican el cáncer de cuello uterino. (17,8), tiroideS. (15,7), estómago. (12,2), colon y recto. (11,7). En el Figura observamos que el cáncer de mama es la segunda causa de muerte por tumores malignos entre las mujeres ecuatorianas con una TEE de 9,1.

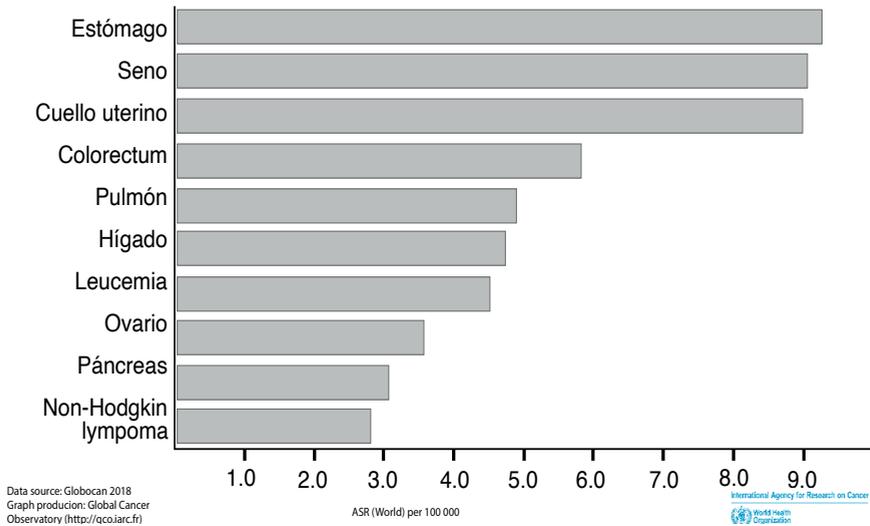


Figura 7. Ecuador. Tasa de mortalidad estandarizada por edad 2018. Mujeres todas las edades.
 Fuente: Globocan 2018.

De la revisión realizada a la última publicación del Registro nacional de tumores. (Allemani *et al*, 2018), en el Ecuador la tasa más alta de incidencia se encuentra en los centros de mayor desarrollo y concentración poblacional como la ciudad de Quito con 39,4 por cada 100 000 mujeres, y Guayaquil con una TEE de casi 35.

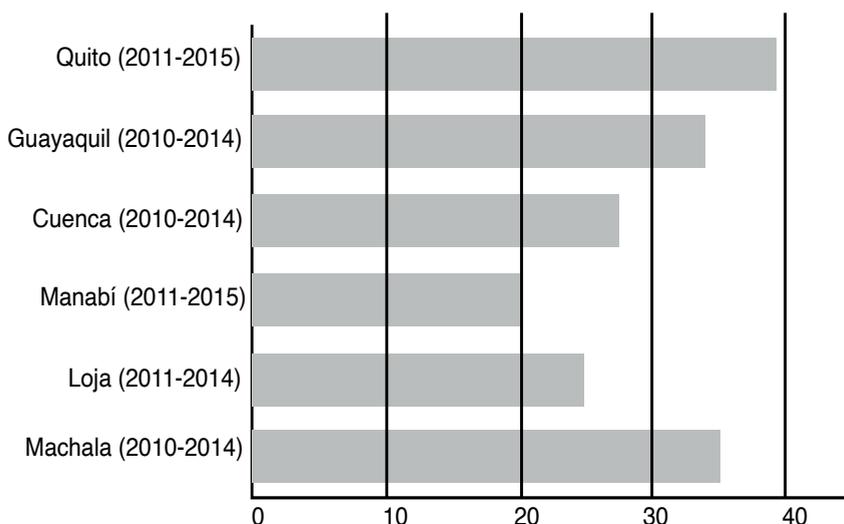


Figura 8. Tasas de incidencia estandarizada en registros del cáncer del Ecuador en 2018. Fuente: Registro Nacional de Tumores.

Las incidencias más altas se encuentran en el grupo etáreo entre los 60 a 70 años de edad, siendo tan solo el 4 % diagnosticados en etapa in situ, mientras que el 34 % se encuentran en estadio III y IV al momento del diagnóstico. Algo que claramente preocupa y llama a la reflexión, puesto que en nuestro país hasta la fecha no se ha emprendido un programa nacional de prevención o tamizaje y probablemente ello influye en la baja tasa de supervivencia global del cáncer de mama en el Ecuador. (75 %).

Referencias Bibliográficas:

Allemani, C., Matsuda, T., Di Carlo, V., Harewood, R., Matz, M., Nikšić, M., & Hood, M. (2018). Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*, *391*(10125), 1023-1075.

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R., Torre, L., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, *68*(6), 394-424.

Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R, Ferlay J, editors. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI. (electronic version). International Agency for Research on Cancer, Lyon: France; 2017. Disponible en <http://ci5.iarc.fr>.

López, M. & Cardona, A. (2020). Historia del cáncer y el cáncer en la historia. *Medicina*, *42*(4), 528-562.

Sociedad de Lucha contra el Cáncer / Registro Nacional de Tumores. Cueva, P.; Yépez, J.; Tarupi, W. editores. 2019. Epidemiología del Cáncer en Quito 2011-2015. Quito. 16 ed. Pág 60-63.

Capítulo 2

2. Embriología y desarrollo mamario

Dra. Patricia Maricela Cuenca Rosillo

Dra. Priscila Mariuxi Ortiz Calva

La glándula mamaria se encuentra presente tanto en mujeres como hombre; inicialmente el desarrollo es idéntico entre los fetos masculinos y femeninos de la misma especie. (Carlson, 1994). Al finalizar el primer mes de gestación comienza el desarrollo en forma de yema primaria situándose en la primera porción del engrosamiento epidérmico denominado línea mamaria, formándose alrededor de la quinta semana. Las líneas o crestas mamarias se extienden en sentido curvilíneo hacia la línea media desde la axila hasta la región inguinal en ambos lados del cuerpo embrionario. Es importante conocer que alrededor de sexta semana existe disminución de las crestas sin embargo de no hacerlo de la forma adecuada podría quedar formado tejido mamario accesorio, siendo más común en la axila. (2 a 6 % de las mujeres), además durante el embarazo y la lactancia el tejido mamario accesorio se podría edematizar y producir leche siempre que se encuentre asociado a un pezón. (Sanchez, Sanchez y Gerson, 2003).

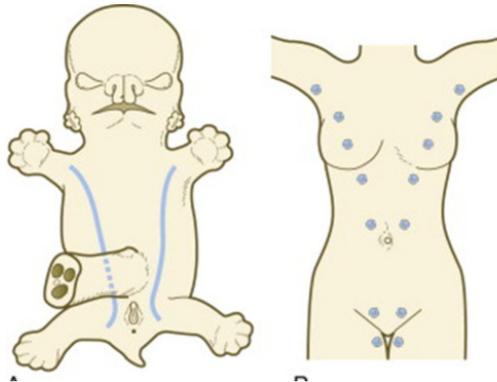


Figura 1. Línea mamaria
Fuente: Carlson, 1994

2.1. Fases embriológicas:

Semana 5 a la 7: fase independiente a las hormonas sexuales, en la zona de las futuras mamas, el ectodermo del reborde mamario inicia a proliferar para dar lugar a futuro la yema mamaria primaria. (Ramos *et al.*, 2013).

Semana 13-20: alrededor de la décima semana las yemas primarias ya han iniciado a ramificarse llegando así a la semana 13 ya con varias yemas secundarias, misma que continuaran ramificándose.

Semana 20-32: En el tercer trimestre del embarazo las hormonas sexuales placentarias entran a la circulación fetal e inducen la canalización de las estrías o líneas mamarias. (etapa de canalización).

Semana 32- 40: Los cordones primarios, secundarios y terciarios dan lugar a los conductos galactóforos y en sus extremos dilatados forman los acinos o alveolos glandulares, los conductos galactóforos desembocan en la fosita epitelial que se convertirá en el pezón luego del nacimiento.

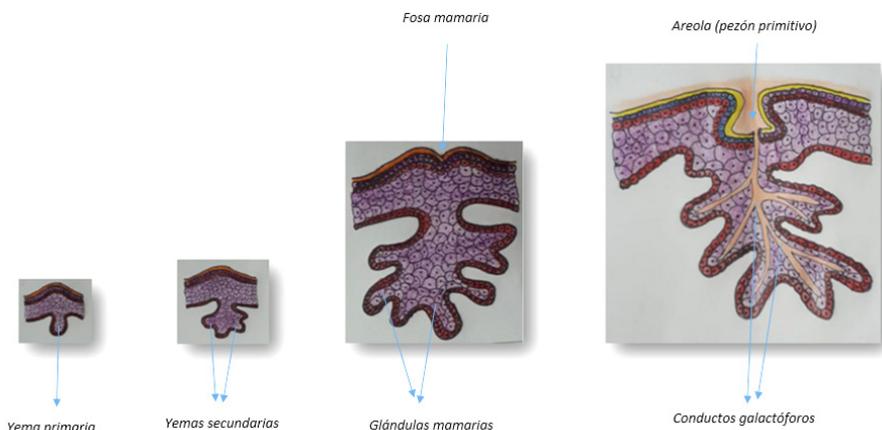


Figura 2. Embriogénesis de la glándula mamaria

2.2. Desarrollo Mamario

2.2.1. Influencia Hormonal

El crecimiento de los conductos mamarios es dado por los estrógenos; el desarrollo lobular es dirigido por la prolactina y la progesterona. (Ichinose y Nandi, 1966) y la lactancia es generada por la prolactina. Un tipo de estos factores se conoce como hormonas paracrinas; estos factores son sintetizados por un tipo de células para modular la función de células mamarias vecinas, ya sea del mismo tipo o diferentes. Una segunda clase hormonal es conocida como factor yuxtacrino, es un factor de crecimiento regulador que modula a las células adyacentes por contacto con sus receptores. (Baratta *et al*, 2000). Existe además las hormonas autocrinas. (intracrinas) que actúan sobre la misma célula por medio de receptores intracelulares o de superficie. (Harris *et al.*, 2012).

2.2.2. Neonato

Posterior al nacimiento la glándula al igual que otros órganos siguen desarrollándose de manera natural, gracias al estímulo por parte de las hormonas maternas que llegan al feto a través de la placenta, además podría presentar un incremento de tamaño temporal durante aproximadamente las 2 primeras semanas inclusive algunos neonatos podrían presentar eliminación de una secreción semejante a leche “leche de brujas” que también irá desapareciendo paulatinamente.

2.2.3. Infancia

Por lo general hasta la pubertad la glándula mamaria permanece sin diferencia entre hombres y mujeres. Al nacer sólo están formados los principales conductos galactóforos y las glándulas mamarias permanecen en subdesarrollo hasta la pubertad. (Basurto *et al.*, 2003).

2.2.4. Pubertad

La telarca es el principio del crecimiento de las mamas que comienza en la pubertad, cuando se eleva la producción de estrógenos. El desarrollo mamario ha sido clasificado por varios investigadores. La clasificación más utilizada es la de Marshall y Tanner, esta clasificación se basa en el desarrollo del pezón y el contorno más que en el tamaño de la mama. (Harris *et al.*, 2012).

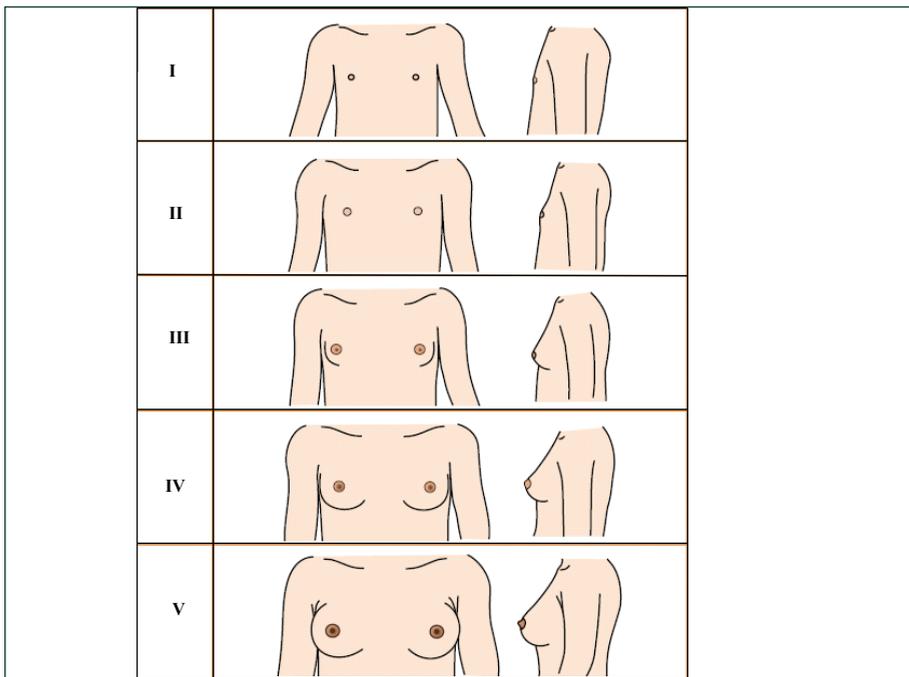
En la adolescencia temprana se evidencian cambios súbitos en las hormonas estimulantes del folículo luteinizante que determinarán el comienzo de la secreción cíclica de estrógenos y progesterona a través del estímulo ovárico y que a su vez producen crecimiento del tejido mamario. En este proceso también intervienen la hormona del crecimiento y los glucocorticoides. (Basurto *et al.*, 2003).

La transformación lobuloalveolar y el crecimiento mamario se ven afectados por hormonas. (insulina, la progesterona y la hormona del crecimiento). Otra hormona importante es la oxitocina, ya que induce la proliferación y diferenciación de las células mioepiteliales. (Bano, Kidwell y Dickson, 1994).

Existen factores de crecimiento que actúan durante esta etapa del desarrollo mamario, tal como el factor de crecimiento, factor de crecimiento derivado de la mama 1 y el factor de crecimiento transformante beta 1 (Basurto *et al.*, 2003).

Durante la pubertad masculina también se presentan cambios como diámetro y la pigmentación a nivel areolar, además tienen tejido glandular palpable, cambios que ocurren aproximadamente un año más tarde en relación con las mujeres.

Existen datos mostrando que en las células epiteliales de ratones la testosterona, la androstenediona y la dehidrotestosterona se encuentran estimulan el crecimiento mamario, lo siendo esta una influencia mediada por receptores de andrógenos. (Goldman y Schafer, 2011). A continuación, podemos revisar ya muy conocida escala de Tanner con sus respectivos estadios y los cambios que se van presentando conforme se completa el desarrollo mamario.



Estadio	Características
I	Senos preadolescentes, elevación del pezón sin tejido granular
II	Pobre elevación del contorno de la papila. La areola aumenta muy discretamente el diámetro, proliferan terminaciones nerviosas libres con parestesia o dolor.
III	Se diferencia el pezón con una coloración más oscura que la de la piel circundante y de la areola, y se acelera la velocidad de crecimiento del busto
IV	Hiperplasia e hipertrofia de la areola, pigmentada, aumenta en diámetro y comienzan a aparecer los corpúsculos de Morgagni. El volumen del busto inicia un crecimiento más acelerado.
V	Tamaño final del pezón y de la areola. El busto continúa creciendo hasta por 1 a 3 años

Figura 3. Desarrollo de la mama “Escala de Tanner”

2.2.5. Ciclo menstrual

Con la aparición de la primera menstruación. (menarca) la producción cíclica de estrógenos y progesterona van estimulando al tejido mamario, provocando cambios en la estructura, como un mayor desarrollo ductal y también formación de lóbulos, además de la proliferación de tejido conectivo y grasa. Se dice que la progesterona estimule el crecimiento glandular en la fase lútea. La nodularidad es variable y es menos aparente al aproximarse a la mitad del ciclo, pero al llegar la fase final la mama contiene mayor cantidad de agua y parénquima, con una pérdida de estos elementos al acercarse la menstruación. (Goldman y Schafer, 2011).

2.2.6. Embarazo

Los altos niveles de estrógeno, progesterona, prolactina y lactógeno placentario llevan a un crecimiento mamario considerable.

La mama durante el embarazo sufre varios cambios físicos tales como el aumento de tamaño, la piel de la areola se oscurece y las glándulas de la areola se hacen prominentes; el pezón aumenta de tamaño y se podrían presentar más erectos, los conductos y lóbulos proliferan al igual que el desarrollo alveolar. Los cambios previos a la lactancia necesitan determinados elementos para llevar a cabo sus cambios tales como la insulina, cortisol, hormona tiroidea, hormona del crecimiento, prolactina y lactógeno placentario. (Scott, *et al.*, 1999).

En el embarazo los niveles de prolactina en sangre podrían aumentar desde menos de 20 ng/dL en hasta 200 ng/dL. Los valores del lactógeno placentario humano exceden los 6 000 ng/dL en el embarazo a término, por las altas concentraciones séricas de esta hormona durante el embarazo, es probable que tenga un importante efecto mamotrópico. (Handwerger, 1991).

2.2.7. Lactancia

Al culminar el tercer periodo de trabajo de parto y la evidencia de la salida de la placenta, la mama responde a la súbita disminución de altos niveles de prolactina, estrógeno y progesterona con la producción láctea.

El aumento de alfa lactoalbúmina estimula la lactosa sintetasa, con lo cual se incrementa la lactosa en la leche. Hay que tener presente que la intensidad y la duración de la lactancia se va ver reflejada de acuerdo con estímulo repetitivo de la succión. (Cunningham, *et al.*, 2014).

La salida de la leche es controlada por el arco reflejo neuronal originado en las terminaciones nerviosas del complejo areola – pezón estimulando la liberación pulsada de la oxitocina desde la neurohipófisis, provocando la salida de la leche desde la mama al exterior; al causar contracción de las células mioepiteliales del alveolo y los pequeños conductos lactíferos.

Hay que tener en cuenta que este reflejo se ve influenciado por el llanto de un lactante o inhibido por miedo o estrés; además la salida de leche representa una pérdida de electrolitos y agua diariamente.

Una hormona importante para el proceso de la lactancia podría ser la hormona del crecimiento, ya que puede determinar que la glándula mamaria logre una lactancia competente en ausencia de embarazo, su acción es directamente por su unión con el epitelio mamario e indirectamente por su comunicación con el estroma y la estimulación del factor de crecimiento semejante a la insulina (Ilkbahar *et al.*, 1999). Otra de las hormonas que también se cundieran importantes en la lactancia es la hormona liberadora de tirotrópina, sobre todo en etapas tempranas de la lactancia ya que es considerado un potente estímulo para la secreción de prolactina, además de estimular la liberación de oxitocina. (Buhimschi, 2004).

Si no se cumple con el amamantamiento, la prolactina disminuye hasta valores prácticamente normales dentro de una semana al igual que pasa con el destete del niño; la glándula se presentará inactiva.

Al no haber expulsión de leche se presenta retención láctea lo que causa que el aumento de la presión intramamaria por lo que lleva a ruptura alveolar; los productos retenidos sufren fagocitosis, al igual que la estructura lobular y degeneran las células secretoras. Al involucionar la glándula mamaria existe un sistema bifásico de regresión; el primero necesita de un gen supresor tumoral p53, el cual se encarga de regular la apoptosis; el segundo es del geN. (Jerry *et al.*, 1999).

2.2.8. Climaterio

El climaterio es un periodo de transición antes de la menopausia que puede durar hasta por 20 años, como consecuencia del agotamiento ovárico, mismo que va acompañado por una variedad de síntomas vasomotores, cambios metabólicos, psicológicos y físicos, pero sobre todo la ausencia de menstruación, resequedad de mucosas y flacidez cutánea, característica muy evidente en las glándulas mamarias. (Hunter, 1992).

Durante esta etapa de la vida de la mujer se presenta una involución de los componentes ductal y glandular de la mama. Además, el tejido fibroso que rodea la matriz va aumentando de densidad y el parénquima de la mama es reemplazado por tejido adiposo y estroma. Finalmente, la grasa y estroma disminuye progresivamente con la edad con lo que finalmente reduce su tamaño acompañado de pérdida de la estructura lobular, densidad y forma, disminuye la retención de líquidos; lo que lleva a la pérdida de su firmeza normal.

Referencias Bibliográficas.

- Bano, M., Kidwell, W. R., & Dickson, R. B. (1994). MDGF1: a multifunctional growth factor in human milk and human breast cancer. *Mammary Tumorigenesis and Malignant Progression*, 193-208.
- Baratta, M., Grolli, S., Poletti, A., Ramoni, R., Motta, M., & Tamanini, C. (2000). Role of androgens in proliferation and differentiation of mouse mammary epithelial cell line HC11. *Journal of endocrinology*, 167(1), 53-60.
- Barsurto, C., Sanchez, E., Gerson, R. (2003). Embriología, fisiología, influencia hormonal, evolución y desarrollo de la glándula mamaria, En: Ernesto R, Sanchez F, Rivas R, Carrasco J, editores. *Tratado de las enfermedades de la glándula mamaria*. (2da ed). Alfil.
- Buhimschi, C. S. (2004). Endocrinology of lactation. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, 31(4), 963-979.
- Carlson, B. M. (1994). Integumentary, skeletal, and muscular systems. *Human embryology and developmental biology*, (pp. 153-181).
- Cunningham, F., Leveno, K., Bloom, S., Spong, C., y Dashe, J. (2014). *Williams obstetrics*, (24ava ed). Mcgraw-hill
- Goldman, L., & Schafer, A. (2011). *Goldman's cecil medicine E-book*. Elsevier Health Sciences.
- Handwerger, S. (1991). Clinical counterpoint: the physiology of placental lactogen in human pregnancy. *Endocrine reviews*, 12(4), 329-336.
- Harris, J. R., Lippman, M. E., Osborne, C. K., & Morrow, M. (2012). *Diseases of the Breast*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Hunter, M. (1992). The south-east England longitudinal study of the climacteric and postmenopause. *Maturitas*, 14(2), 117-126.
- Ichinose, R. R., & Nandi, S. (1966). Influence of hormones on lobulo-alveolar differentiation of mouse mammary glands in vitro. *Journal of Endocrinology*, 35(4), 331-NP.

- Ilkbahar, Y. N., Thordarson, G., Camarillo, I. G., & Talamantes, F. (1999). Differential expression of the growth hormone receptor and growth hormone-binding protein in epithelia and stroma of the mouse mammary gland at various physiological stages. *Journal of Endocrinology*, *161*(1), 77-88.
- Jerry, D., Pinkas, J., Kuperwasser, C., Dickinson, E., y Naber, S. (1999). Regulation of p53 and its targets during involution of the mammary gland. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, *4*(2), 177-181.
- Ramos, R., Anta, J., Balagueró, L., Comellas, C., Bermúdez, J., Buendía, E. (2013). *Atlas del cáncer de mama*. (1era ed). Archer Pharma. (pp. 2-9).
- Sanchez, C., Sanchez, E., Gerson, R. (2003). Embriología, fisiología, influencia hormonal, evolución y desarrollo de la glándula mamaria. En *Tratado de las enfermedades de la glándula mamaria*. (2da ed) (pp. 39-50). Alfil.
- Scott, J., DiSaia, P., Hammond, C., & Spellacy, W (1999). Danforth s Obstetrics and Gynecology.

Capítulo 3

3. Anatomía

Dra. Patricia Maricela Cuenca Rosillo

Dra. Priscila Mariuxi Ortiz Calva

La mama es un órgano par y simétrico situada, en la cara anterior del tórax, por delante de los músculos pectorales. En la mujer en completo desarrollo las mamas toman diversas formas. (nulíparas, multíparas y obesas) (Basurto, Sánchez y Gerson, 2010). La glándula mamaria y la mama no son sinónimos, ya que la mama comprende el tejido conjuntivo, la grasa que rodea y sostiene la glándula. (Rudland *et al.*, 1998).

3.1. Límites:

- Superior: segunda o tercera costilla.
- Inferior: hasta la sexta o séptima costilla.
- Interno: borde esternal.
- Externo: línea axilar anterior. (Hollinshead, 1961)

Se divide a la mama en cuadrantes, dos superiores, dos inferiores, internos y externos en relación con la línea media del cuerpo, la mayor parte del tejido glandular mamario se encuentra, en el cuadrante superior externo. Sitio en donde con mayor frecuencia se localizan patologías tanto benignas como malignas.

Presenta una prolongación hacia la axila. (Roses, 1999), llamada cola de Spence. (Skandalakis, Gray, y Rowe, 1984), teniendo importancia porque es uno de los sitios principales, donde se desarrollan patologías propias del tejido mamario.

En la parte céntrica se encuentra el pezón. (a nivel del cuarto espacio intercostal). En su parte inferior está separada del tórax, por el surco submamario. Este surco representa un límite idóneo que se debe respetar, ya que facilita la reconstrucción del contorno natural de la mama.

Al nacer las mamas miden de 8 a 10 mm de diámetro y durante la pubertad miden en promedio, de 10 a 12 cm de diámetro y de 5 a 7 cm de espesor. (Harris, *et al.*, 2012; Testut y Latarjet, 1975). Es importante tener presente que comparadas entre sí las mamas también puede presentar variaciones como de su tamaño y forma.

ESTRUCTURA: La glándula mamaria está formada por las siguientes capas, situadas desde la superficie a la profundidad.

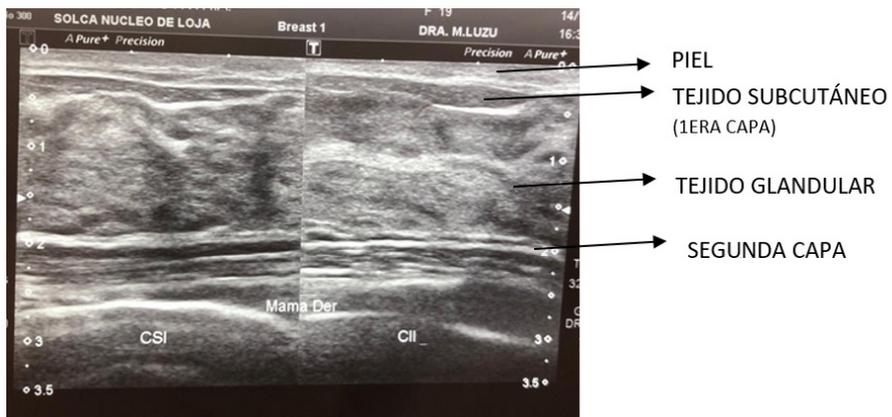


Figura 1. Ultrasonido Mamario.

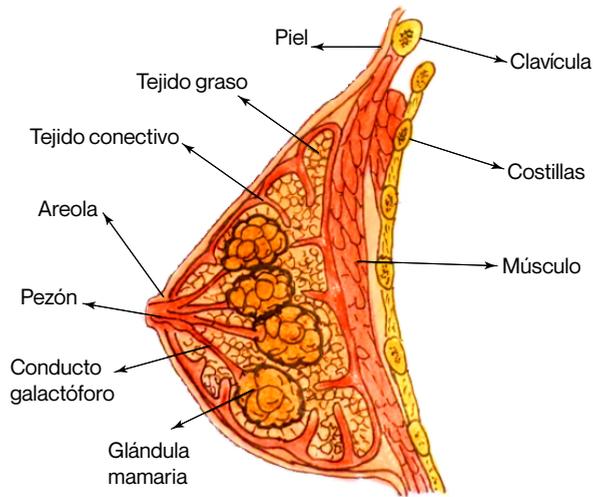


Figura 2 Anatomía de la mama

a) Piel

Sus características son similares al resto del cuerpo, excepto en su parte central, donde se desarrolla la areola y el pezón. La areola de aproximadamente 15 a 25 mm de diámetro. (Harris, *et al.*, 2009) que rodea la base del pezón, contiene glándulas sebáceas llamados tubérculos de Morgagni.

El pezón tiene su color similar a la de la areola, presenta entre 15 y 20 orificios, que constituyen la desembocadura de los conductos galactóforos.

b) El tejido subcutáneo

Llamado también fascia superficial de la mama está formado por dos hojas, de tejido celuloadiposo, una anterior que se ocupa la cara convexa de la mama, no incluye el pezón ni la areola y otra posterior considerado el espacio retromamario. (Testut y Jacob, 1977).

c) El tejido glandular

Esta glándula tubuloalveolar compuesta de 15 a 20 lóbulos que son las unidades básicas de la mama, cada lóbulo tiene su conducto excretor. (conductos galactóforos) antes del pezón se encuentran el seno galactóforo en forma de dilatación, los lóbulos y conductos se separan por extensiones del ligamento de Cooper llamados tabique interlobulares. (Lowe, Anderson y Anderson, 2020).

Cada lóbulo contiene lobulillos mamarios, aproximadamente 100 acinos o alveolos para formar la unidad del ducto lobular terminal, quedando así formada la unidad secretora de la mama.

d) Segunda capa de tejido celular o capa celuloadiposa retromamaria.

Se localiza en la cara posterior de la glándula mamaria que la separa del plano glandular dándole movilidad, es un espacio avascular permitiendo su rápida disección. (Ellis, Colborn y Skandalakis, 1993).

3.2. Irrigación

3.2.1. Arterial:

Aproximadamente 60 % de la mama se encuentra irrigada por las ramas perforantes anteriores. (ramas de la mamaria interna), 30 % esta irrigada por la arteria torácica lateral, el resto de arterias contribuyen en pequeño porcentaje a la irrigación. (Cunningham, 1977).

La glándula mamaria esta irrigada por tres importantes ramas:

1. La mamaria interna.
2. La mamaria externa.
3. Las intercostales

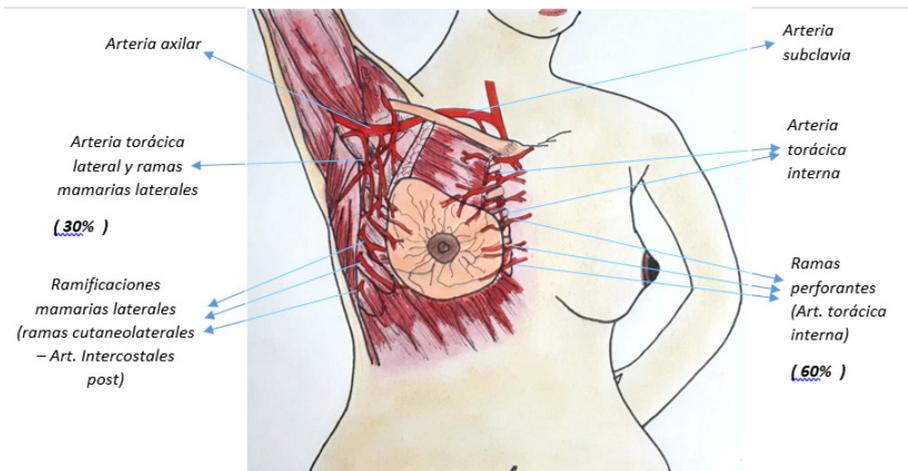


Figura 3. Irrigación de la mama.

3.2.2. Arteria mamariaA. (torácica) interna

Rama de la subclavia, paralelo al borde esternal entre los espacios intercostales anteriores 1, 2, 3 y 4, en los que da origen a ramas que perforan. (arterias perforantes). Las perforantes del primero y segundo espacio intercostal son más relevantes por su calibre, por esta razón son fuentes principales de aporte sanguíneo a la glándula; es posible identificarlas porque se pueden encontrar por arriba y debajo del segundo cartílago costal.

3.2.3. Axilar a través de

- La mamaria o torácica externa irrigando el lado externo de la glándula, además de dar ramos para los músculos pectorales, subescapular y serrato mayor, así como para los linfáticos axilares.
- Los ramos provenientes de la torácica superior, al ser inconstante es pequeño, y la rama pectoral de la arteria acromiotorácica, en conjunto dan el principal aporte sanguíneo a los músculos pectorales.

3.2.4. Arterias intercostales posteriores

Las arterias (3ª, 4ª, 5ª) sus ramos perforan a la glándula, para formar múltiples anastomosis que dan origen a la red supramamaria, denominada así por Testut. (Testut y Latarjet, 1975), surgen además ramos que se repartirán unos sobre la piel y otros en el interior de las estructuras que conforman el parénquima glandular.

3.2.5. Venosa

El sistema venoso no posee válvulas; sigue el trayecto de las arterias, siendo su principal lugar de drenaje la axila en dos distintos plexos:

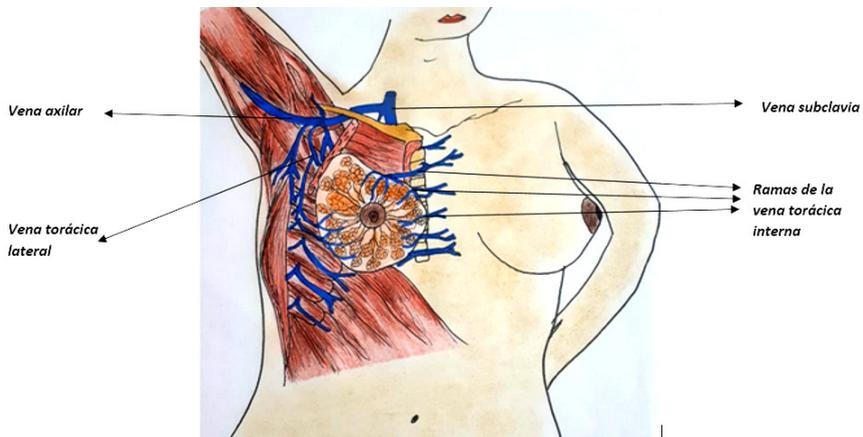


Figura 4. Drenaje venoso de la mama.

1. El de las venas superficiales o subdérmicas, a menudo visibles a través de la piel en especial durante el embarazo y la lactancia, forman una red anastomótica sobre toda la superficie cutánea denominado el círculo venoso de HalleR. (Cunningham, 1977).

2. El plexo de las venas profundas, se dividen en tres grupos similares:

a. El grupo de la vena torácica (mamaria) interna, drena los ramos perforantes mediales, para desembocar en la vena braquiocefálica o innominada, es por ello que esta vía venosa permite la entrada directa para el desarrollo de metástasis pulmonares ya que está en relación con los capilares pulmonares. (denominada vía del sistema venoso caval).

b. Las tributarias de la vena axilar, donde se vacían las venas provenientes de los pectorales y la superficie profunda de la mama, y por lo general corresponden a los ramos de la arteria axilar de la cual son satélites.

c. Las venas intercostales posteriores. (2° al 6 to espacios intercostales), drenan parte profunda de la mama dividiéndose en el sistema de las venas vertebrales, que drenan en las venas ácigos para terminar en la vena cava superior. Todo este trayecto y su comunicación con el corazón derecho y pulmón, justifica que esta sea una vía metastásica hacia el pulmón.

También, la comunicación de las venas intercostales con el sistema venoso vertebral crea un plexo. (plexo de Batson) (Cunningham, 1977; Bland, Bland y Copeland, 2007), encargados de drenar los huesos del hombro, el cinturón pélvico, la cabeza del fémur y el cráneo. La presencia del sistema vertebral indica el porqué de la presencia de metástasis hacia el aparato óseo y al sistema nervioso central en ausencia de metástasis pulmonares. (Rudland *et al.*, 1998).

Drenaje Linfático

El sistema linfático es considerado como una de las vías de diseminación en procesos infecciosos y tumorales. El sistema linfático drena agua, solutos de bajo peso molecular, macromoléculas de proteína, fragmentos celulares y células inflamatorias. (Mariani *et al.*, 2001) con una producción diaria de aproximadamente 2 a 4 litros que podría variar acorde a las necesidades fisiológicas. (Stewart, 1985).

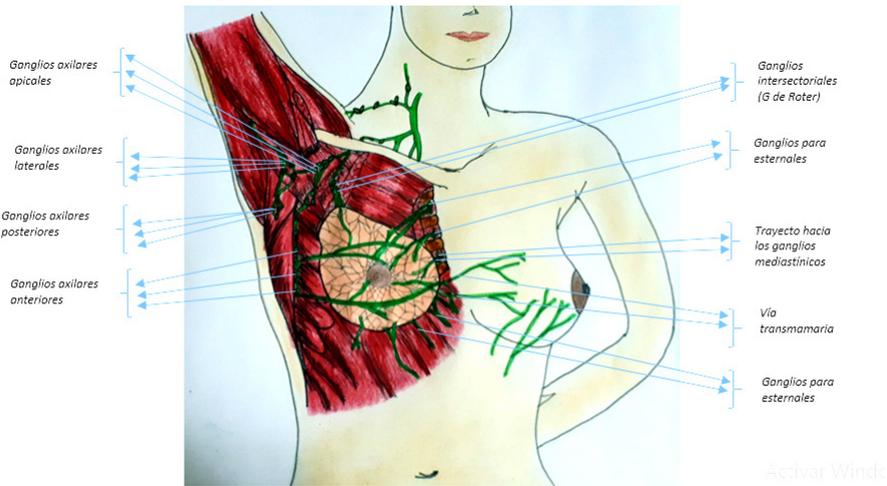


Figura 5. Drenaje linfático de la mama.

A continuación, se presenta un cuadro resumen del drenaje linfático mamario.

Tabla 1. Drenaje mamario

<i>Ganglios de Drenaje Mamario</i>		
<i>Nombre y número</i>	<i>Ubicación</i>	<i>Vías Drenadas</i>
Mamarios externoS. (1-2)	Pectoral mayoR. (2da a 6ta costilla)	Mayor porcentaje de las mamas
EscapulaR. (5-6)	Sobre los vasos subescapulares	Parte del cuello posterior, tronco y hombro
CentraL. (12)	Grasa central axilar	Escapular, mamario y vena axilar
Interpectoral o Ganglios de RotteR. (1-2)	Entre la masa muscular del pectoral mayor del pectoral menor	Ganglios centrales y subclaviculares
Vena axilaR. (10) SubclaviculareS. (3-4)	Vena axilar	Linfa de las extremidades superiores
Mamario internO. (8)	Bode esternal	

3.3. Inervación

Al compartir con la pared torácica depende de los intercostales del segundo al sexto. Sus fibras simpáticas influyen el flujo sanguíneo; y a su vez la actividad secretoria se encuentra controlada sobre todo por el sistema hormonal hipofisario y ováricO. (Romrell y Bland, 2000). Los nervios

tienen origen en los nervios torácicos o dorsales, que son 12 pares de nervios espinales que al salir del agujero intervertebral; entre las vértebras séptima cervical y novena dorsal y que se dirigen anteriormente para formar a los nervios intercostales. (Sinelnikov, 1986). Los ramos anteriores desde T1 - T11 son los nervios intercostales; el ramo torácico XII. (T12) recibe el nombre de nervio subcostal, cada nervio intercostal es a la vez sensitivo y motor, localizándose en el espacio intercostal. A continuación, se presenta un cuadro resumen de los músculos constituidos de la pared axilar con su respectiva irrigación e inervación. (Rudland *et al.*, 1998).

Tabla 2. Músculos constituidos de la pared axilar con su respectiva irrigación e inervación

<i>Primarios</i>				
<i>Músculo</i>	<i>Origen</i>	<i>Inserción</i>	<i>Irrigación</i>	<i>Inervación</i>
Pectoral Mayor	Clavícula, esternón, fascia de los músculos recto y oblicuo mayor del abdomen	Borde externo de la corredera bicipital del húmero	Rama torácica de la acromiotorácica Perforantes de la mamaria interna	Nervios del pectoral mayor y menor. (plexo braquial)
Pectoral Menor	Inicia 3ª a 5ª costillas	Apófisis coracoides	Por las arterias torácicas posteriores	Nervio del pectoral menor. (plexo braquial)
Serrato mayor porciones: a) Superior b) Media c) Inferior	Escápula cara anterior: a) Ángulo superior b) Borde espinal c) Ángulo inferior	a) 1ª y 2ª costillas b) 2ª a 4ª costillas c) 5ª a 9ª costillas	Mamaria externa, Escapular inferior, Escapular posterior.	Nervio de Carlos Bell o respiratorio. (plexo cervical), Nervios accesorios de los intercostales 8ª y 9ª .
<i>Secundarios</i>				
Subclavio	1er cartilago costal / 1era costilla	Clavícula. (cara inferior)	Ramos innominados de la axilar	Nervio del subclavio. (plexo braquial)
Subescapular	Escápula cara anterior	Troquín humeral	Escapular inferior	Nervios subescapulares superior e inferior. (P. braquial)
Redondo mayor	Escápula cara posterior	Húmero. (Borde interno de la corredera bicipital)	Escapular inferior	Nervio del redondo mayor. (plexo braquial)
Dorsal ancho. (porción externa)	Apófisis espinosas vertebrales 1) 6 o 7 últimas dorsales 2) Las 5 lumbares, cresta del sacro, cresta iliaca, ultimas 3 -4 Costillas	Húmero. (Fondo de la corredera bicipital)	Una rama de la arteria escapular inferior	Nervio del dorsal ancho o toracodorsal. (plexo braquial)
Coracobraquial	Apófisis coracoides	Húmero. (Cara interna)	Ramos de la arteria humeral	Musculocutáneo

Referencias Bibliográficas.

- Barsurto C, Sánchez E, Gerson R. (2010). Anatomía de la mama, la axila y la pared costal. En: Carpuso M, editores. *Tratado de las enfermedades de la glándula mamaria*, (2da ed). Alfil.
- Bland, I. K., Bland, K. I., & Copeland, E. M. (2007). Principios generales de la mastectomía. En *La Mama/the Mother: Manejo Multidisciplinario de las Enfermedades Benignas Y Malignas*. Ed. Médica Panamericana.
- Cunningham, L. (1977). The anatomy of the arteries and veins of the breast. *Journal of surgical oncology*, 9(1), 71-85.
- Ellis, H., Colborn, G. L., & Skandalakis, J. E. (1993). Surgical embryology and anatomy of the breast and its related anatomic structures. *The Surgical clinics of North America*, 73(4), 611-632.
- Harris, J. R., Lippman, M. E., Osborne, C. K., & Morrow, M. (2012). *Diseases of the Breast*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Harris, J., Lippman, M., Morrow, M., Osborne, C. (2009). Enfermedades de la mama, En: Osborne M. editor, *Anatomía y desarrollo de la mama*. Marbán.
- Hollinshead, W. H. (1961). *Anatomy for surgeons: the thorax, abdomen, and pelvis* (Vol. 2). Hoeber-Harper.
- Lowe, J. S., Anderson, P. G., & Anderson, S. (Eds.) (2020). *Stevens y Lowe. Histología humana*. Elsevier Health Sciences.
- Mariani, G., Moresco, L., Viale, G., Villa, G., Bagnasco, M., Canavese, G., ... & Paganelli, G. (2001). Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *Journal of Nuclear Medicine*, 42(8), 1198-1215.
- Romrell, L. J., & Bland, K. I. (2000). Anatomía de la mama, la axila, la pared torácica y sitios metastásicos relacionados. *La mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas*. (2ª ed). Editorial Médica Panamericana SA

- Roses, D. F. (1999). Surgery for in situ, stage I, and stage II breast cancer. *ROSES Breast Cancer*, 343-383.
- Rudland, P. S., Barraclough, R., Fernig, D. G., & Smith, J. A. (1998). Growth and differentiation of the normal mammary gland and its tumours. In *Biochemical Society Symposium* (Vol. 63, pp. 1-20).
- Sinelnikov, R. (1986). Nervios torácicos. En *Atlas de Anatomía Humana II*. MIR
- Skandalakis, J. E., Gray, S. W., & Rowe, J. S. (1984). *Complicaciones anatómicas en cirugía general*. McGraw-Hill
- Stewart, G. (1985). Lymphoedema: pathophysiology and classification. *The Journal of cardiovascular surgery*, 26(2), 91-106.
- Testut, L., & Jacob, O. (1977). *Tratado de anatomía topográfica: con aplicaciones medicoquirúrgicas*. (Vol. 8). Salvat.
- Testut, L., & Latarjet, A. (1975). *Tratado de anatomía humana*. (v. 1). Salvat.

Capítulo 4

4. Histología

Dr. Pablo José Erráez Jaramillo

Dr. Oscar Bladimir Aguilera León

La mama se considera una glándula sudorípara modificada, histológicamente está constituida por dos componentes, el glandular (epitelial) y el estromal (tejido conjuntivo laxo, denso y adiposo) (Welsch y Deller, 2014; Stolnicu, 2018).

Las características histológicas varían en función de diversos factores como sexo, edad y estados relacionados al flujo hormonal durante el embarazo, lactancia, menopausia entre otros. Desde el momento del desarrollo embrional las estructuras estromales y epiteliales sufren diferenciación gracias a la acción de hormonas, fundamentalmente andrógenos, estrógenos y progesterona; que junto a otros factores determinarán ciertos cambios morfológicos y fisiológicos en las diferentes etapas del desarrollo posterior al nacimiento. (Collins, Schnitt y Breast, 2012).

4.1. Infancia y adolescencia:

En el momento del nacimiento y hasta el primer mes aproximadamente la glándula mamaria es hiperplásica y palpable, debido a la actividad residual de hormonas sexuales maternas transferidas a través de la circulación materno-fetal. En la mayoría de casos a partir de la tercera a cuarta semana de vida, la glándula mamaria se inactiva, deteniendo su crecimiento hasta el nuevo flujo hormonal puberal. Durante la niñez las estructuras histológicas corresponden únicamente a ductos lactíferos primarios sin diferenciación alveolar / acinar, en esta etapa la mama no está sujeta a la influencia hormonal. (Welsch y Deller, 2014; Stolnicu, 2018; Collins, Schnitt y

Breast, 2012).

En la adolescencia la secreción cíclica hormonal de estrógenos y progesterona estimula el desarrollo mamario. Los ductos crecen y se ramifican, con un incremento del espesor epitelial y de la densidad del tejido conectivo periglandular, fundamentalmente gracias a la acción de los estrógenos. Por su parte la actividad progestágena posterior a la estrogénica estimula el crecimiento de los lobulillos y ácinos, de tal manera que los estrógenos median el desarrollo del tejido ductal, mientras que la progesterona colabora en el desarrollo de la unidad ductolobulillar terminal. (Hicks *et al.*, 2018)

Algunos factores con respecto a estas etapas se han asociado al riesgo de desarrollo de cáncer mamario, como son el alto peso al nacer, un índice de masa corporal (IMC) bajo a los 14 años, y crecimiento máximo a una edad temprana. En conformidad con esto se ha identificado que el desarrollo mamario en mujeres afroamericanas comienza un año antes con respecto a las caucásicas, y la incidencia de cáncer de mama en edades tempranas en las primeras es mayor. (Sherman *et al.*, 2012)

4.2 Adultez:

El parénquima mamario de una mujer adulta consiste en un sistema ramificado de aproximadamente 15 a 20 lóbulos que se irradian desde el complejo areola - pezón. Los lóbulos o segmentos, son anatómicamente mal definidos. Cada uno de ellos está constituido por la unidad terminal ducto lobulillar (TDLU) y el sistema de conductos excretores.

La llamada Unidad terminal ducto lobulillar, se constituye en la unidad estructural y funcional de la glándula mamaria, formada por el lobulillo (alveolos glandulares / ácinos) y los ductos terminales, estructura encargada de la producción de leche. (Figura 1)

El sistema de conductos excretores o de ductos lactíferos. (pequeños o interlobulillares, medianos y colectores) es, en cambio, la encargada de conducir y excretar la leche.

Los conductos excretores se continúan con los senos lactíferos, que son dilataciones distales del sistema, los que drenan en el pezón a través de los conductos papilares mamarios. (Figura 4C).

El componente glandular en virtud de lo antes mencionado es una estructura continua y está embebido en estroma, tejido conectivo hormonalmente activo. Esta estructura histológica está mezclada con tejido adiposo en cantidades variables, el cual es responsable en gran medida del tamaño de las glándulas mamarias, lo que varía en cada mujer. (Welsch y Deller, 2014; Collins, Schnitt y Breast, 2012; Hicks *et al.*, 2018)

En la actualidad se sostiene que en la TDLU se desarrollan la mayor parte de lesiones neoplásicas, como hiperplasias y carcinomas, cuyo origen antiguamente se pensaba era más bien ductal, es decir de a partir de los ductos medianos o colectores.

La totalidad del componente glandular. (tanto los ductos, como lobulillos) está formado por una doble capa celular, 1. la epitelial o luminal y 2. la mioepitelial o basal. (Figura 2).

La función de las células epiteliales es producir y secretar la leche materna, mientras las mioepiteliales o basales que se disponen por debajo del epitelio, tienen como función principal contraerse para conducir la secreción durante la lactancia, gracias a sus características musculares. Esta función es determinada por los receptores para oxitocina, hormona que da el estímulo. (Collins, Schnitt y Breast, 2012; Hoda, 2011)

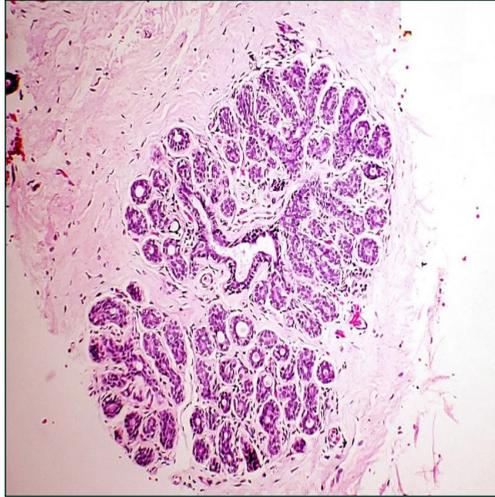


Figura 1. Unidad Terminal ducto lobulillaR. (TDLU). Técnica HE 4x

Las células epiteliales tienen una forma que varía de cúbica a cilíndrica baja, el citoplasma es levemente eosinófilo y el núcleo redondo de cromatina homogénea. En su superficie se evidencia un glucocáliz bien desarrollado, además, las células epiteliales se caracterizan por tener abundantes filamentos intermedios de queratina, por lo que a través de estudios de inmunohistoquímica marcan citoqueratinaS. (CK) de alto peso molecular como CK7, CK8/18 y CK19, (Figura 3A) con esta misma técnica se pueden identificar anticuerpos adicionales como GATA3, mamoglobina, GCDFP-15 y E-Cadherina, molécula de adhesión intercelular, cuya expresión se pierde en los carcinomas de tipo lobulillaR. (Stolnicu , 2018; Collins, Schnitt y Breast, 2012)

Por su parte las células mioepiteliales morfológicamente tienen un aspecto heterogéneo, variando de ahusadas, bipolares, con un núcleo ovoide, compacto, a células epitelioides, con citoplasma amplio, es decir parecidas a las epiteliales. Son reactivas a diversos anticuerpos inmunohistoquímicos, que incluyen citoqueratinas de bajo peso molecular como CK5/6, CK14 y CK17, así como marcadores de diferenciación mioide: Actina de músculo liso, Calponina, Cadena pesada de Miosina, S-100, CD10, proteína p63, p75, etC. (Figura 3B) (Collins, Schnitt y Breast, 2012)

La importancia de este segundo tipo celular en el aspecto histopatológico se remarca en que estas se pierden o su continuidad se interrumpe en carcinomas microinvasivos o invasivos, en estos casos suele ser necesario realizar estudios de inmunohistoquímica para evaluar dicha capa, (Cserni *et al.*, 2019) permitiendo establecer diagnósticos acertados de ciertos tipos histológicos de difícil valoración como el carcinoma tubular, o el carcinoma papilar sólido. Se ha evidenciado además su pérdida en lesiones benignas, como adenosis microgladular o quistes apocrinos. (Hoda, 2011)

En consonancia con lo mencionado, la diferenciación fenotípica de linajes con ayuda de inmunohistoquímica ayuda en la discriminación entre hiperplasia ductal usual vs atípica y carcinoma in situ, en la primera la proliferación corresponde a una mezcla de células epiteliales y mioepiteliales, mientras que en las siguientes corresponde a proliferación clonal de células epiteliales neoplásicas. (O'Malley, Pinder y Mulligan, 2011)

Por fuera de las células mioepiteliales se halla la membrana basal, constituida mayoritariamente por Colágeno IV y laminina, tiene un espesor de 50 a 150 nm., esta separa el componente epitelial del estroma circundante. (Pawlina y Ross, 2018)

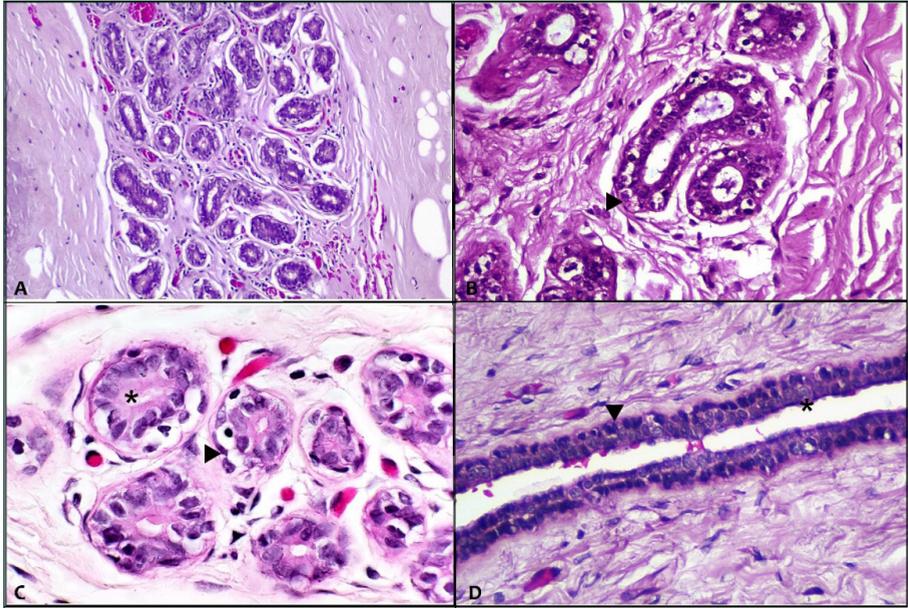


Figura 2, A y C: Lobulillos, ácinos. B y D: Ductos. *Células luminales, u Células mioepiteliales.

Un tercer tipo celular identificado, consideradas como posibles células progenitoras, se hallan de forma dispersa entre el epitelio de los canalículos, estas marcan CK5 y CK14, sin expresión de otros marcadores luminales o mioepiteliales. Aunque esto no se ha dilucidado por completo, resulta un hecho la existencia de células madre mamarias, evidenciado en estudios en ratones en los que se ha logrado desarrollar una glándula completa a partir de una célula madre mamaria. (O'Malley, Pinder y Mulligan, 2011; Pawlina y Ross, 2018; Collins, Schnitt y Breast, 2012)

Se considera además la existencia de células neuroendocrinas, reactivas para cromogranina y sinaptofisina distribuidas de forma discontinua entre el epitelio. (Stolnicu, 2018). El estroma que rodea al componente epitelial está formado por fibroblastos y capilares, además de fibras elásticas alrededor de los ductos, estas fibras están ausentes en la TDLU. El estroma intralobulillar es más laxo, y se asocia a células inflamatorias como linfocitos, histiocitos, células plasmáticas y pocos mastocitos.

Tiene una gran cantidad de proteoglicanos que fijan agua, proteasas y moléculas de señal como factores de crecimiento, los cuales a través de la leche pasarán al lactante. (Welsch y Deller, 2014)

El estroma especializado del lobulillo difiere del estroma interlobular que es más denso, paucicelular y colagenizado, con un mayor número de mastocitos. El tejido adiposo aumenta con la edad.

En la actualidad se ha identificado un tipo específico de célula estromal llamada “telocito” o célula “Cajal – like”, en diversas partes del organismo, estas expresan C-kit. (CD117) y se considera que, en la mama, su función se asocia a la regulación de la proliferación celular, apoptosis y que además puede tener alguna relación con el desarrollo de ciertas neoplasias, aunque esto todavía está en proceso de investigación. (Varga *et al.*, 2016)

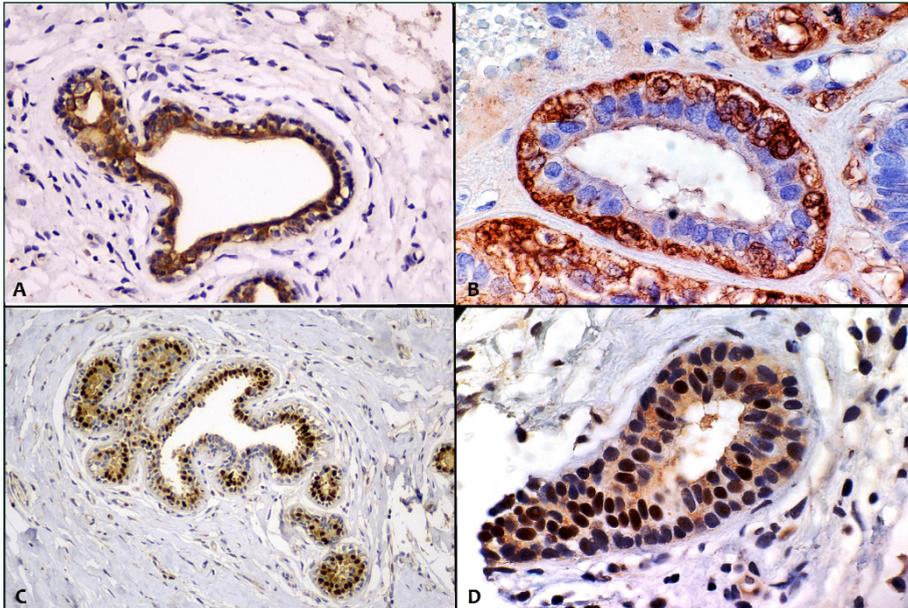


Figura 3. Estudios de inmunohistoquímica. A: CK7: Tinción citoplasmática de células luminales. B: Actina Músculo Liso: Tinción citoplasmática de células mioepiteliales. C y D: Receptores Hormonales: Tinción nuclear de células luminales.

4.3 Ciclo menstrual.

Si bien la actividad más importante de la glándula mamaria se da en el embarazo y lactancia, el término de quiescente o en reposo no deberían aplicarse para el estado de este tejido fuera de estas etapas, pues existe continua actividad proliferativa en función de la actividad hormonal del ciclo menstrual. (O'Malley, Pinder y Mulligan, 2011).

En el ciclo menstrual, los cambios más relevantes son:

- **Fase folicular:** El estroma intralobular es más denso, mientras que el epitelio se muestra mal orientado, el núcleo es pequeño, central y redondo, el citoplasma eosinófilo. Las células mioepiteliales son ahusadas, poco visibles. Las glándulas presentan formación mínima de luces. No hay mitosis.
- **Fase Lútea:** El estroma intralobular se vuelve más laxo, el epitelio es más alto y muestra secreción apical: las células mioepiteliales toman un aspecto más evidente. Las glándulas se aprecian más dilatadas, con cierta secreción. Se pueden evidenciar mitosis dispersas.
- **Fase menstrual:** Tanto el estroma como el epitelio regresan a su aspecto basal. El estroma se vuelve denso, el epitelio bajo levemente vacuolado, las células mioepiteliales cúbicas y las luces glandulares pequeñas. Existen numerosas apoptosis. (Hoda, 2011; Atkins y Kong, 2012; Song, 2011).

4.4. Embarazo y lactancia:

A pesar de que la diferenciación y desarrollo de la glándula mamaria se da principalmente durante la pubertad y adolescencia, el proceso continúa las siguientes décadas y concluye únicamente con el embarazo y la lactancia. (Hoda *et al.*, 2016)

En este período se evidencia un incremento marcado del tamaño y celularidad de los componentes glandular y estromal. El creciemiento glandular se da por un incremento en el número de lóbulillos y ácinos; mientras el componente conectivo aumenta a expensas del estroma intralobular y extralobular, bajo la acción de hormonas como estrógenos, progesterona, prolactina y lactógeno placentario.

Las células epiteliales se muestran aumentadas de tamaño, con una vacuolización característica del citoplasma, en tanto que las células mioepiteliales se observan aplanadas y son poco evidentes. Se aprecia además secreción en las luces lobulillares. Estas características se vuelven aún más marcadas después del parto, el epitelio adquiere un aspecto de tachuela, en el que el citoplasma vacuolado protruye hacia la luz (Collins, Schnitt y Breast, 2012). Es común encontrar además nucléolos y mitosis numerosa. (Moinfar, 2007).

Durante el período de la lactancia la adenohipófisis está constituida en un 60 - 80 % por células productoras de prolactina, su estímulo en este periodo se incrementa, mientras que la acción de estrógenos y progesterona disminuye. (Welsch y Deller, 2014; Stolnicu, 2018).

La secreción de leche es un proceso que implica un mecanismo apocrino para los glóbulos lípidos, es decir que existe un desprendimiento de este material rodeadas por membrana plasmática, la membrana plasmática incluye glucocáliz, glucoproteínas con carga eléctrica negativa, las que se asume que cumplen una función protectora en el intestino del neonato, contra infecciones. El componente proteico, así como algunos iones se vierten a través de exocitosis o secreción merócrina, las proteínas son sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso, que posteriormente son envasadas en vesículas provenientes del aparato de Golgi. (Welsch y Deller, 2014; Pawlina y Ross, 2018).

4.5. Menopausia.

En la menopausia debido a la disminución del flujo de estrógenos y progesterona, se evidencia una involución gradual tanto de elementos glandulares, como del estroma intralobulillar especializado, estableciéndose un predominio del tejido estromal sobre el glandular que caracteriza esta fase. (O'Malley, Pinder y Mulligan, 2011). Al final de este estado se observa típicamente remanentes de unidades ducto lobulillares y ductos atróficos, rodeados por tejido conectivo hialinizado, embebido en tejido adiposo, así como una membrana basal gruesa. En el epitelio de los conductos se puede identificar irregularidades con proliferación celular. (Welsch y Deller, 2014; Collins, Schnitt y Breast, 2012) Entre otras características se puede observar un incremento de histiocitos con pigmento amarillento consecuencia de la acumulación de lipofuscina en su citoplasma, llamados en estos casos Orocitos, aumento de las fibras elásticas. (elastosis) y calcificaciones distróficas luminales y en paredes vasculares, las que se evidencian en estudios de imagen. (Stolnicu, 2018; Hoda, 2011).

4.6. Areola pezón.

El complejo areola – pezón es un área de la piel con características específicas, presenta una hiperpigmentación de la capa epitelial basal con incremento de los melanocitos. (Figura 3A), además de contener numerosas terminaciones nerviosas sensitivas, del sistema simpático.

El pezón se ubica de forma central y está sobreelevado con respecto a la areola, en él desemboca el sistema ductal de la glándula mamaria, a través de 15 a 20 orificios, de los cuales la mayoría. (1 a 15) corresponden a los ductos. (lobulillos) y el resto posiblemente a glándulas sebáceas. Tanto la areola como el pezón están cubiertos por epitelio plano estratificado queratinizado. (epitelio escamoso), que se extiende hasta los ductos lactíferos. (Collins, Schnitt y Breast, 2012)

La unión escamocolumnar, es decir la transición entre el epitelio escamoso de la piel con el cúbico de las glándulas se identifica inmediatamente debajo del pezón en el seno lactífero; si esta se la encuentra más allá se considera una metaplasia escamosa del ducto. (Hoda, 2011).

En el espesor de su epidermis se pueden observar células de citoplasma claro, denominadas Células de Toker, (Figura 2B) cuyo origen no ha sido completamente dilucidado, se cree son células migratorias del epitelio ductal de la mama o derivadas de glándulas sebáceas abortivas. Dichas células pueden confundirse con células neoplásicas como las observadas en la enfermedad de Paget, y se cree que esta patología se origina en dichas células. (Stolnicu , 2018)

La areola presenta elevaciones que corresponden a glándulas sebáceas hiperplásicas algunas de ellas asociadas a conductos lactíferos, los llamados Tubérculos de Montgomery, (Figura 4A) están en un número de 20 a 30, se encargan primordialmente de la lubricación del pezón durante el periodo de lactancia, así como del adosamiento hermético entre el pezón y la boca del lactante a través de una secreción amarillo anaranjada. (Welsch y Deller, 2014).

El estroma ubicado por debajo de la piel es rico en fibras colágenas y elásticas y presenta numerosos fascículos de músculo liso, dispuestos en forma circular y longitudinal, (Figura 4D) este sistema se encuentra en relación con finos y delicados tendones los que se fijan en la dermis y epidermis del pezón. (Welsch y Deller, 2014; Collins, Schnitt y Breast, 2012)

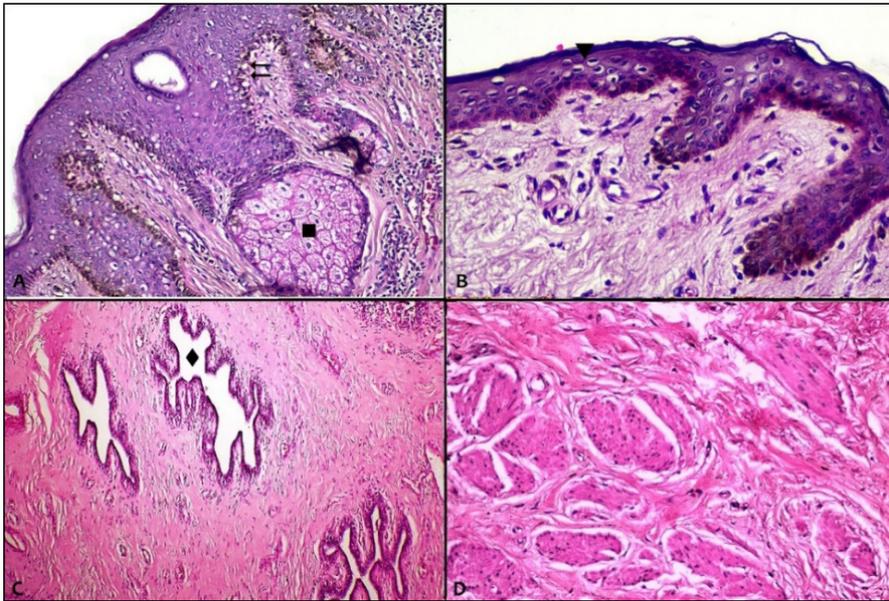


Figura 4. Complejo Areola-pezones. A y B: Piel, n Glándula SebáceaA. (Tubérculos de Montgomery), H Capa Basal Hiperpigmentada; incremento de melanocitos, q Células de Toker. C: t Conductos papilares D: Fascículos de músculo liso.

4.7. Glándula mamaria masculina:

La glándula mamaria en los hombres está constituida de forma general por estructuras similares a su contraparte femenina, pero con características rudimentarias, esto se da desde el desarrollo fetal, en donde el tejido glandular involuciona de tal manera que sólo se evidencian aislados conductos, esto es debido a la marcada influencia de la testosterona. (Welsch y Deller, 2014). A diferencia de la glándula mamaria femenina en el hombre no existe formación lobulillar. Los ductos están constituidos en general por células cuboidales bajas.

Debido al estímulo estrogénico o déficit en la síntesis de testosterona estas pueden sufrir cambios hipertróficos / hiperplásicos, estromales y glandulares como en la ginecomastia. (Collins, Schnitt y Breast, 2012)

4.8 Marcación de Receptores Hormonales.

La glándula mamaria como se ha comentado previamente, es un órgano y tejido sensible a la actividad hormonal del ciclo celular y esto se evidencia a través de su marcación, en estudios de inmunohistoquímica.

La subunidad alfa de los receptores de estrógenoS. (ERa) son positivos en aproximadamente un 15 % de las células epiteliales, (Figura 3C y D) mientras que los receptores de progesteronA. (PR) y de andrógenoS. (AR) muestran positividad en células epiteliales dispersaS. (Hoda, 2011)

La expresión de ERa y PR se incrementan dependiendo de la fase del ciclo, ER en la fase proliferativa o folicular y PR en la secretora, lútea, mientras que la subunidad betaA. (ERb) de estrógenos no se modifica con el ciclo.

EL componente mioepitelial es constantemente negativo para los diferentes receptores hormonales, excepto para ERb, estos últimos son positivos además en endotelio y estromA. (Atkins y Kong, 2012)

Un aspecto interesante, aunque aún en controversia, sugiere que los niveles de ERa y ERb pueden determinar riesgo en el desarrollo de cáncer, estudios postulan que un nivel elevado de ERb confiere un posible efecto protector. (Shaaban *et al.*, 2003)

Referencias Bibliográficas.

- Atkins, K. A., & Kong, C. (2012). *Practical Breast Pathology: A Diagnostic Approach E-Book: A Volume in the Pattern Recognition Series*. Elsevier Health Sciences.
- Collins L. Schnitt S. BreasT. (2012) En: Mills S. Editor. *Histology for pathologistS*. (4th ed). Lippincott Williams & Wilkins, pp. 67 – 81.
- Cserni G. Pinder S. Koo J. Rakha E. (2019). Microinvasive carcinoma. En: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon. (France): International Agency for Research on Cancer; pp. 110 – 113.
- Hicks D., L. Breast. Lindberg, M. Lamps, L., editorS. (2018). En: *Diagnostic Pathology: Normal Histology*, (2nd ed). Elsevier; pp. 210 – 215.
- Hoda, S. A. (2011). Normal Breast and Developmental Disorders. *Breast Pathology E-Book*, 1.
- Hoda, S. A., Rosen, P. P., Brogi, E., & Koerner, F. C. (2016). *Rosen's Diagnosis of Breast Pathology by Needle Core Biopsy*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Moinfar, F. (2007). *Essentials of diagnostic breast pathology: a practical approach*. Springer Science
- O'Malley, F. P., Pinder, S. E., & Mulligan, A. M. (2011). *Breast Pathology E-Book: A Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology*. Elsevier Health Sciences.
- Pawlina, W., & Ross, M. H. (2018). *Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Shaaban, A. M., O'Neill, P. A., Davies, M. P., Sibson, R., West, C. R., Smith, P. H., & Foster, C. S. (2003). Declining estrogen receptor- β expression defines malignant progression of human breast neoplasia. *The American journal of surgical pathology*, 27(12), 1502-1512
- Sherman, M. E., Figueroa, J. D., Henry, J. E., Clare, S. E., Rufenbarger, C., & Storniolo, A. M. (2012). The Susan G. Komen for the Cure Tissue Bank at the IU Simon Cancer Center: a unique resource for defining the “molecular histology” of the breast. *Cancer Prevention Research*, 5(4), 528-535.

- Song, J. W (2011). *Histología y Biología Celular*. Editorial El Manual Moderno.
- Stolnicu S. (2018). Histology of the Normal Breast, Normal Changes, and Abnormalities of Breast Development. En: S. Stolnicu, I. Alvarado- Cabrero editors. *Practical Atlas of Breast Pathology*. Springer Nature. pp. 1 – 25.
- Varga I. Urban L. Kajanova M. Polak S. TelO. (2016). Functional histology and possible clinical significance of recently discovered telocytes inside the female reproductive system. *Arch Gynecol Obstet*.
- Welsch U., Deller, T. (2014). Glándula mamaria. En: *Sobotta Histología*. (3ra ed.). Editorial médica Panamericana.

Capítulo 5

5. Fisiología

Dra. Patricia Michelle Alejandro Montalván

Dr. Daniel Efraín Alejandro Montalván

Las mamas son 2 proyecciones bilaterales, habitualmente simétricas de tamaño variable que están sobre el musculo pectoral mayor, sufren modificaciones a lo largo de toda la vida conforme la mujer experimenta la pubertad, los ciclos menstruales, el embarazo, parto, puerperio y la menopausiA. (OPS, 2015), estas modificaciones que son fisiológicas, están vinculadas estrechamente a la reproducción, comienzan desde la etapa embrional y comprometen prácticamente a todos los órganos y sistemas de la mujeR. (Gutiérrez de Terán Moreno, 2016).

Su desarrollo inicia durante la pubertad, con el inicio del funcionamiento hipotálamo-hipofisario-ovariO. (Bombí, 2019) y es estimulado principalmente por los mismos estrógenos y progesterona que dan inicio a los ciclos menstruales mensuales, favoreciendo así, el crecimiento y desarrollo de la glándula mamariA. (Hall, 2011; Derrickson y Tortora, 2006).

Mientras dura el ciclo menstrual, en la fase folicular, los lóbulos se mantienen pequeños y con pocos alvéolos; en la fase lútea, los lobulillos y alvéolos, se desarrollan y la actividad mitótica es más fuerte. A partir del día 27 del ciclo menstrual, se evidencia un grado de degeneración, pero el tejido desarrollado superviviente se mantendrá hasta el próximo ciclo. (Geddes, 2007). Durante el embarazO. (Figura 1 - A) (Hall, 2011), se produce un incremento importante del volumen mamario y así mismo se incrementa gradualmente los niveles de prolactina mediada por la leptinA. (Becerra-Bulla *et al.*, 2015), hormona de crecimiento,

glucocorticoides suprarrenales e insulina, que interactúan con niveles elevados de estrógenos y progesterona, de tal manera que solo durante el período de embarazo y lactancia el tejido glandular queda desarrollado y preparado por completo para la secreción de leche.

Los estrógenos (Figura 1 - B) son los encargados de la formación y ramificación del sistema ductal de la mama (conductos mamarios), simultáneamente hacen que el estroma glandular aumente de volumen y grandes cantidades de grasa se depositan en él. Por otro lado, cuando el sistema ductal está desarrollado completamente, la progesterona (Figura 1 - C) actúa de forma conjunta con los estrógenos, para que se produzca el desarrollo total de la glándula y adquiera las propiedades secretoras, aquí intervienen las hormonas antes mencionadas y producen crecimiento adicional de los lobulillos, rebrote de los alvéolos y la aparición de su característica secretora (Hall, 2011; Stanfield, 2011; Boron y Boulpaep, 2017). En la Tabla 1, se detallan las hormonas que actúan sobre la glándula mamaria: mamogénicas, galactocinéticas, lactogénicas, galactopoyéticas.

Tabla 1. Hormonas que actúan sobre la glándula mamaria.

<i>Hormonas mamogénicas (promueven la proliferación celular)</i>	<i>Hormonas lactogénicas (pro- mueven el inicio de produc- ción de leche desde las células alveolares)</i>	<i>Hormonas galactocinéticas (promueven la contracción de células mioepiteliales y por tanto la expulsión de la leche)</i>
<i>Crecimiento lobuloalveolar</i>		
Estrógenos	Prolactina	Oxitocina (OT)
Hormona de crecimiento GH (IGF-1)	Somatomotropina coriónica humana (hCS) o lactógeno pla- centario humano (hPL)	Hormona antidiurética (AVP) (1-20% de la potencia de la OT)
Cortisol	Cortisol	<i>Hormonas galactopoyéticas (mantienen la producción de leche una vez establecida)</i>
Prolactina	Insulina (IGF-1)	Prolactina (PRL)
Crecimiento ductal	Hormonas tiroideas	Cortisol y otras hormonas me- tabólicas (permissiva)
Estrógenos	GH	
GH	Disminución de estrógenos y progesterona	
Cortisol		

Fuente: (Boron y Boulpaep, 2017)

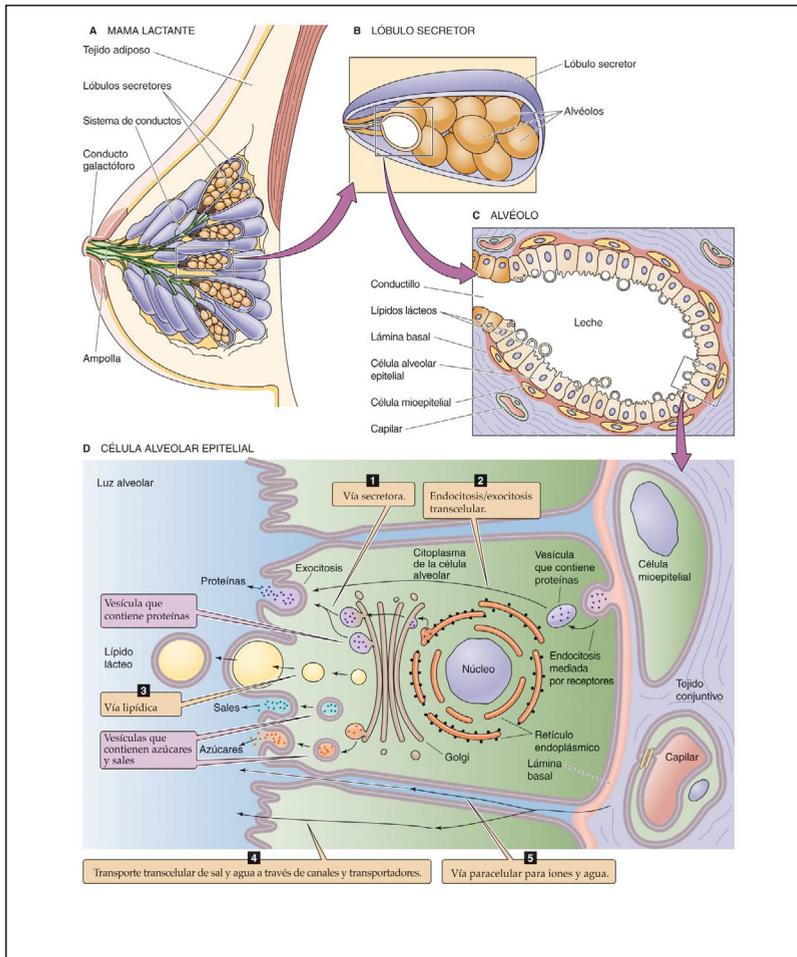


Figura 1. Corte transversal de la mama y la producción de leche. A, La mama consta de una serie de lóbulos secretores que drenan en los conductillos. Los conductillos de 15 a 20 lóbulos se combinan dentro de un conducto que se amplía en la ampolla, que actúa a modo de un reservorio pequeño. El conducto galactóforo transporta las secreciones hacia el exterior. B, El lóbulo consta de numerosos alveolos, que son las unidades secretoras fundamentales. C, Cada alveolo consta de células epiteliales secretoras (células alveolares) que en realidad secretan leche y células mioepiteliales contráctiles que a su vez están rodeadas de células adiposas. D, Las células alveolares epiteliales secretan componentes de la leche por cinco vías. (Boron y Boulpaep, 2017).

Geddes. (2007), indica que a medida que avanzan los años, disminuye la actividad mitótica hasta cerca de los 35 años de edad, cuando disminuye el desarrollo del pecho.

5.1. Lactancia materna.

Aguilar *et al.*, (2016) participa que la leche es un fluido cambiante conformado por lípidos, proteínas, minerales y moléculas inmunes. La Organización Mundial de la Salud. (OMS), aconseja que las madres deben alimentar con leche materna exclusivamente durante 6 meses y suplementarla con otros alimentos durante los dos primeros años de edad. La leche materna cambia su composición en función:

- La edad del niño
- El momento del día
- La dieta de la madre
- Grado de desarrollo de la glándula mamaria.

Algunos estudios han llegado a la conclusión de que existe una estrecha relación entre el estado de salud del niño y la composición de la leche materna, ya que se ha encontrado evidencia de que incluso aumenta la producción de anticuerpos ante una infección activa.

5.1.1. Beneficios de la lactancia materna

La lactancia materna tiene muchos efectos positivos en la madre, entre los principales están. (Aguilar *et al.*, 2011):

- Reducción del riesgo de hemorragia postparto.
- Beneficios cardiovasculares.
- Protege contra el síndrome metabólico.
- Previene el cáncer de mama.
- Favorece el vínculo entre la madre y su hijo.

Por otro lado, y como es muy conocido, la lactancia materna también produce muchos beneficios para el lactante. (Aguilar *et al.*, 2011), entre los principales:

- Evita la obesidad infantil.
- Previene infecciones.
- Previene asma y alergias.

La lactancia es un proceso interactivo entre la madre y el niño. Requiere equilibrio entre las estructuras anatómicas, hormonales de la madre y el vaciado activo de la mama por parte del niño. Existen factores maternos que influyen en la lactancia:

- Forma y elasticidad del pezón y la areola.
- Control hormonal: prolactina estimula producción de leche y oxitocina responsable de la contracción de las células mioepiteliales. (reflejo de eyección láctea).
- Control periférico: es un factor inhibidor de la lactancia, suele activarse cuando no hay un correcto vaciado de las mamas.

Y los factores del niño que influyen en la lactancia son:

- La posición y agarre del pecho.
- Movilidad de la lengua y musculatura bucal.
- Succión efectiva, coordinada con la deglución y la respiración.

5.2. Producción de leche materna.

La leche materna es considerada como el alimento más completo y seguro para el recién nacido y el lactante, es un fluido vivo y cambiante que se adapta a las necesidades del niño/a, modifica su composición en medida del crecimiento y desarrollo, varía su composición a distintas horas del día, entre cada mamada y en la misma mamada; en el caso de prematuros, en las primeras semanas la leche materna tiene una mayor concentración de elementos inmunológicos, grasa y proteínas. En niños mayores, aumentan los niveles de grasa y los componentes inmunológicos van disminuyendo. (Strain, Orchard y Fuentealba, 2017).

La leche humana se produce en las células mamarias, ciertos componentes provienen desde el plasma hasta estas células. En el núcleo de estas células se sintetiza el ADN y el ARN; en el citoplasma se oxida la glucosa, se sintetiza los ácidos grasos y se activan aminoácidos que son precursores de las proteínas; las mitocondrias consiguen energía. (ATP) que da lugar a los aminoácidos no esenciales y ácidos grasos que interviene en la formación de lactosa. (Ayerra *et al.*, 2019).

Previo al proceso de eyección o subida de leche, existe un estímulo llamado reflejo de oxitocina, que inicia con la succión del pezón, este estímulo sube por la medula espinal hasta el hipotálamo / neurohipófisis, glándula que secreta la oxitocina, al mismo tiempo se estimula y produce secreción de prolactina. La oxitocina viaja hasta las mamas y produce contracción de las células mioepiteliales, exprimiendo la leche y generando un paso forzado hacia los conductos, desde este momento con cada succión el lactante extrae la leche materna, todo este proceso desde el inicio de la succión y la baja de la leche dura alrededor de 30 segundos 1 minuto. (Hall, 2011).

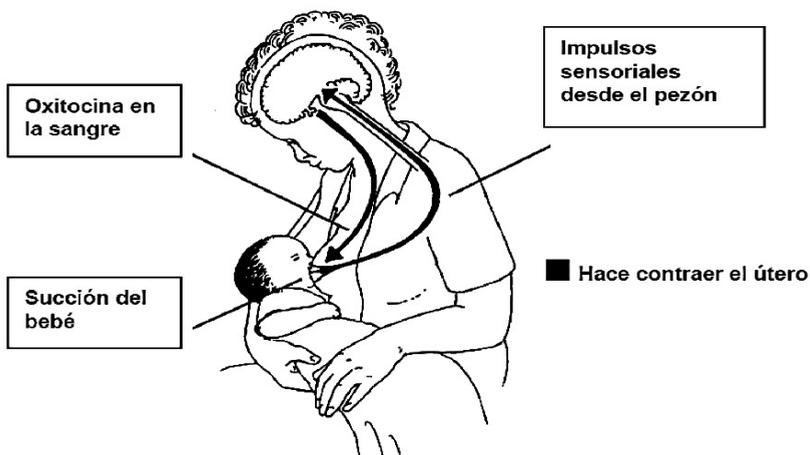


Figura 2: Reflejo de oxitocina. (Ayerra *et al.*, 2019).

Según Boron y BoulpaeP. (2017) las células alveolares cumplen con la importante función de producir la leche materna. (fig. 1 – D), mediante cinco vías:

1. **Vía secretora:** a través de esta vía, se sintetizan las proteínas de la leche: lacto albúmina y caseína en el retículo endoplasmático y luego pasan al aparato de Golgi, en donde se agrega calcio y fosfato y eso se transforma en lactosa que mediante exocitosis se descarga desde la vesícula a la luz alveolar.
2. **Endocitosis y exocitosis transcelular:** por este mecanismo, las células alveolares receptan inmunoglobulinas maternas y a través de exocitosis secretan, especialmente inmunoglobulina A.
3. **Vía lipídica:** se producen ácidos grasos de cadena corta y larga, estos últimos en mayor cantidad, provienen principalmente de la dieta o de los depósitos de grasa, se agrupan en gotículas lipídicas y a la final, estos lípidos lácteos son secretados hacia la luz de la célula en un saco rodeada de membrana.
4. **Transporte transcelular de sal y agua:** mediante todos los procesos migratorios que se han hablado de lactosa, inmunoglobulinas, lípidos lácteos, agua y electrolitos son arrastrados desde el líquido intersticial hacia la luz alveolar.
5. **Vía paracelular:** usando uniones herméticas, agua y sal también pueden desplazarse hacia la luz alveolar, mediante este mecanismo, algunas células, en especial los leucocitos, también son arrastrados entre las células y entran en la leche.

Estrógenos y progesterona, son claves para el crecimiento y desarrollo de la glándula mamaria, pero así mismo inhiben la producción de leche, permitiendo una escasa producción de mililitros durante el embarazo; pero no es hasta el final del mismo, en donde los valores de estas hormonas caen drásticamente y los niveles de prolactina aumentan de 10 a 20 veces más que en una mujer no embarazada, para que se produzca la leche materna. (Boron y Boulpaep, 2017; Saladin, 2012; William, 2010).

Referencias Bibliográficas.

- Aguilar Cordero, M. J., Baena García, L., Sánchez López, A. M., Guisado Barrilao, R., Hermoso Rodríguez, E., & Mur Villar, N. (2016). Beneficios inmunológicos de la leche humana para la madre y el niño: revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria*, 33(2), 482-493.
- Ayerra, A., Zabau, F., Rodríguez, A. y Barricarte, L. (2019). *Anatomía y fisiología de la lactancia materna*. <https://revistamedica.com/anatomia-fisiologia-lactancia-materna/>
- Becerra-Bulla, F., Bonilla-Bohórquez, L., & Rodríguez-Bonilla, J. (2015). Leptina y lactancia materna: beneficios fisiológicos. *Revista de la Facultad de Medicina*, 63(1), 119-126.
- Bombí, I. (2019). *Funciones de la mama*. <https://www.salud.mapfre.es/salud-familiar/mujer/ginecologia-y-prevencion-de-otras-enfermedades/funciones-de-la-mama/>
- Boron, W. F., & Boulpaep, E. L. (Eds.) (2017). *Fisiología médica*. Elsevier Health Sciences.
- Derrickson, T., y Tortora, G. J. (2006). Principios de anatomía y fisiología. *Panamericana. Prof. Javier Ramos Medrano Prof. Javier Ramos Medrano Prof. Javier Ramos Medrano A: Clases teóricas B: Clases Teóricoprácticas, 2*
- Geddes, D. T. (2007). Inside the lactating breast: the latest anatomy research. *Journal of midwifery & women's health*, 52(6), 556-563.
- Gutiérrez de Terán Moreno, G. (2016). *Factores fisiológicos y sociales que influyen en el éxito de la lactancia materna*.
- Hall, J. E. (2011). *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica*. Elsevier Health Sciences.
- Organización Panamericana de la Salud. (OPS) (2015). Detección temprana: Fisiología de la mama y exploración clínica de las mamas. *Ginebra, Suiza: Organización Panamericana De La Salud: <https://www.paho.org/hq/index.php>*.
- Saladin, K. S. (2012). *Anatomía y fisiología: la unidad entre forma y función*. McGraw-Hill.

Stanfield, C. L. (2011). *Principios de fisiología humana*. Pearson Educación.

Strain H, Orchard F, Fuentealba L. (2017). *Acompañando tu lactancia. Manual operativo de lactancia materna*. <https://www.crececontigo.gob.cl/wp-content/uploads/2018/01/manual-lactancia-profesionales-y-usuarios.pdf>

William, G. (2010). *Ganong Fisiología Médica*.

Capítulo 6

6.1. Diagnóstico Clínico

Dra. Patricia Maricela Cuenca Rosillo

Dra. Priscila Mariuxi Ortíz Calva

6.1.1. Evaluación Clínica:

La evaluación clínica de la mama la puede realizar el profesional médico al momento de una valoración ginecológica ya sea de control; recomendada realizar al menos una valoración por año o en cualquier momento frente a cualquier signo de alarma que presente la paciente. La evaluación debe incluir una completa anamnesis donde conste los antecedentes personales y familiares de manera exhaustiva que abarque todos los factores de riesgo involucrados en el desarrollo de la enfermedad, además se debe considerar que pueden existir características diferentes en cada mujer que varían acorde a la edad, embarazo, lactancia, nuliparidad entre otras.

6.2. Anamnesis:

Se debe iniciar el examen obteniendo una historia clínica detallada. Es importante indagar sobre puntos específicos que se deben tener presentes. (Ramos et al., 2013)

- **Dolor mamario. (mastodinia):** Uni o bilateral, localización, y si hay relación con el periodo menstrual.
- **Secreción a través del pezón:** uni o bilateral y sobre todo las características de la misma.
- **Características de los síntomas:** inicio y si hay progresión de los mismos, relación con periodo menstrual o algún traumatismo, síntomas generales. (fiebre, pérdida de peso, etc), si hay administración de medicamentos sean hormonales o antidepresivos.

- **Factores de riesgo:** personales como historia menstrual y reproductiva, medio interno endócrino y variaciones o historia familiar de cáncer.

6.3.Exploración Física:

Para realizar la exploración física se debe iniciar explicando a la paciente el procedimiento a seguir de esta manera podrá colaborar y se obtendrá una cómoda valoración, pero sobre todo de calidad. La exploración física consta de dos pasos iniciando con la inspección y finalmente la palpación:

6.4. Inspección:

Necesitamos que la paciente este con el dorso desnudo, con la paciente sentada o de pie, de manera relajada. (para lograr relajación muscular), de frente y de perfil, la paciente debe cumplir tres diferentes posiciones.

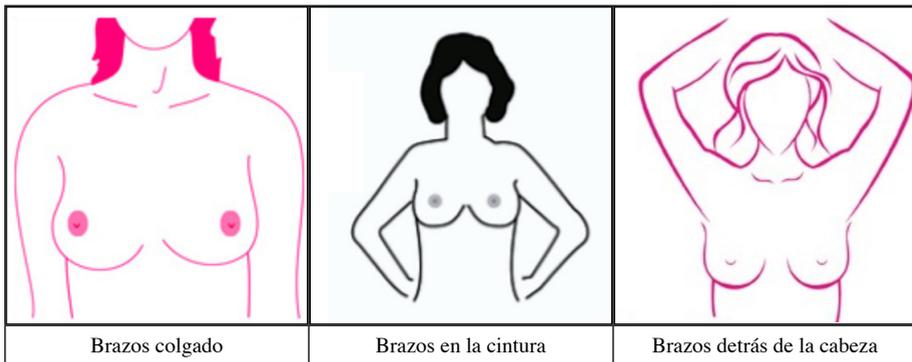


Figura 1. Inspección de las glándulas mamarias

6.5. Palpación:

La palpación se debe realizar en toda la mama; este paso del examen físico es muy importante por lo que se debe realizar de manera ordenada para que no se deje espacios sin examinar, se puede iniciar desde el pezón y avanzar en sentido del reloj hacia afuera sin excluir la región del hueco axilar.

La palpación debe realizarse usando los tres dedos medios, con variación de niveles de presión. (superficial, media y profunda) con movimientos circulares, radial, vertical en escalera, y también se debe examinar los pezones. (Sánchez *et al.*, 2019).

6.6. ¿Qué datos indagar de manera intencional?

- **Áreas ganglionares:** supra e infra claviculares, los ganglios axilares se pueden valorar con la paciente con los brazos apoyándolos sobre los hombros del examinador, es importante también recorrer las áreas de acuerdo con la distribución ganglionar mamaria.
- **Características de un nódulo o tumor:** consistencia, posición de los límites, tamaño y movilidad del mismo, relación acorde a los cuadrantes y si hay sensibilidad o dolor a la palpación.
- **Secreción:** características, color, cantidad, facilidad de su eliminación frente al estímulo y también el cuadrante que produce la salida de la secreción.



Figura 2. Palpación de la glándula mamaria

6.7. Factores de Riesgo.

Los factores de riesgo son características que posee una persona que la vuelve más vulnerable a desarrollar una enfermedad; pueden ser modificable o no, es por ello que se deben considerar y explicar al paciente para que en lo posible se reduzca su exposición. El cáncer de mama es poco frecuente en mujeres menores de 30 años y aún más raro en mujeres menores de 20 años sin embargo en general sus tasas de incidencia tienden a aumentar acorde como avanza la edad.

Su incidencia varia acorde a los diferentes países así se establecido que las mujeres de Estados Unidos y también los países de norte de Europa tiene mayor incidencia, seguido de manera intermedia los países del sur y del este de Europa y en Sudamérica; y con menor incidencia en Asia. (Harris *et al.*, 2009).

Tabla 1. Factores reproductivos

Menarquia temprana	Cáncer premenopáusicO y postmenopáusicO. (Kelsey <i>et al.</i> , 1996)
Ciclos más cortos	Mayor número de ciclos y a una mayor duración de la fase lúteA. (altos niveles de estrógeno y progesterona) (Bruzzi <i>et al.</i> , 1988).
Nuliparidad	Asociado solo a mujeres que desarrollan cáncer de mama mayores de 40 años y no para mujeres más jóveneS. (Pike <i>et al.</i> , 1983).
Embarazo a edad temprana	Menor riesgo de padecer la enfermedad durante toda la vida. Mientras más tarde haya el primer embarazo mayor es el riesgo que se produzcan errores de ADN que se propagarán con la proliferación de las células mamarías durante el embarazO. (Rosner y Colditz, 1996; Rosner <i>et al</i> 1994).
Mayor número de hijos y partos menos espaciados	Menor riesgo de por vida. (Existe menos tiempo para acumular daños en el ADN) (Romieu <i>et al.</i> , 1996).
Lactancia	Menor riesgo; al menos 50 % del riesgo para las mujeres que han amamantado durante 2 años o más. (Trichopoulos <i>et al.</i> , 1972).
Aborto	Existe evidencia que muestra que no hay una relación importantE. (Harris <i>et al.</i> 2009).
Menopausia	El riesgo aumenta 3 % por cada año de retraso, con la menopausia precoz hay una reducción de la división de células mamarías con la finalización de los ciclos menstruales y la disminución de niveles de hormonas endógenaS. (Lilienfeld, 1956; Harris <i>et al.</i> , 2009) .

6.8. Hormonas Sexuales Endógenas

Las tasas de cáncer se retrasan notablemente con la aparición de la menopausia, sin embargo, posterior a la misma el lugar de mayor concentración de estrógenos se encuentra en las células adiposas. El incremento del riesgo de cáncer de mama asociado al uso de estrógenos combinado con progestina aparenta ser en parte mayor que el riesgo asociado uso del estrógeno solo; sin embargo, la afectación que puede producir las progestinas y los patrones de uso de las progestinas queda aún incierto.

6.9. Factores Genéticos Hereditarios

Los factores de riesgo genéticos es decir los genes que predisponen a poseer cáncer de mama son responsables de aproximadamente un 5 a 10 % de todos los casos. Sin embargo, también hay que considerar que en ocasiones este riesgo no es bien valorado debido a que uno o varios miembros de una familia pueden encontrarse expuestos a varios factores de riesgo; lo que podría alterar este porcentaje. Los análisis de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama antes de los 40 años un 10 % son portadoras de una mutación en BRCA1 mientras que las que presentan mutación en BRCA2 son un porcentaje menor. (Cárdenas-Sánchez *et al.*, 2015).

Tabla 2. Predisposición genética para el cáncer de mama

<i>Síndrome</i>	<i>Gen</i>	<i>Cánceres</i>
De mama	BRCA1	Ca de mama, ovario
Síndrome de cáncer	BRCA2	Ca de mama, ovario, próstata, páncreas
Síndrome de LI-Fraumeni	TP53	Ca de mama, cerebro, sarcoma. (tej. Blandos), leucemia, carcinoma corticosuprarrenal, etc.
Enfermedad de Crowden	PTEN	Ca de mama, ovario, folicular.
Síndrome de Peutz-Jegher	STK11/LKB	Ca del tubo digestivo, mama
Ataxia -telangiectasia	ATM	Ca de mama
Lugares específicos	CHEK2	Ca de mama

Tabla 3. Predisposición genética para el cáncer de mama. (Otros factores)

	Cáncer de mama a edad temprana. (menopáusicos)
	Cáncer de mama bilateral o multicéntrico
ANTECEDENTES FAMILIARES QUE AUMENTAN EL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA	Dos o mas mujeres con cáncer de mama en una misma familia
	Cáncer de mama en mas de una generación familiar
	Individuos con cáncer de mama y otro tumor primario
	Etnia de riesgo
	Cáncer de mama en hombres
Estado de vida	Alimentación: alta en carbohidratos y baja en fibra
	Obesidad. (principalmente en la menopausia) (Basurto <i>et al.</i> , 2010)
	Sedentarismo
	Alcohol : dos bebidas al día incrementan el riesgo 1.5 veces. (Basurto <i>et al.</i> , 2010)
Biológicos	Sexo femenino: 1:428 / Relación hombres: mujeres. (Muir <i>et al.</i> , 1967)
	Edad: mayor edad, mayor riesgo
	Antecedente personal o familiar
	Antecedente de hallazgos de estudios de mama alterados
	Ciclo menstrual: mayor a 40 años, menarca antes de los 12, menopausia después de 42 años
Iatrógenos o ambientales	Insecticidas, pesticidas, radiaciones ionizantes. (principalmente tórax); principalmente entre la pubertad y los 30 años.
	Fitoestrógenos, fibra verde. (lignans), raíz negra. (cimifuga racemosa), clavo rojo. (Trifolium pratense) (Dupont y Page, 1985).

Referencias Bibliográficas

- Barsurto C, Sánchez E, Gerson R. (2010). Anatomía de la mama, la axila y la pared costal. En: Carpuso M, editores. *Tratado de las enfermedades de la glándula mamaria*, (2da ed). Alfil.
- Bruzzi, P., Negri, E., La Vecchia, C., Decarli, A., Palli, D., Parazzini, F., & Del Turco, M. R. (1988). Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *British Medical Journal*, 297(6656), 1096-1098.
- Cárdenas-Sánchez, J., Bargalló-Rocha, E., Erazo-Valle, A., Chacón, A. P., Valero-Castillo, V., & Pérez-Sánchez, V. (2015). Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 14(Supl 2), 2-55.
- Dupont, W. D., & Page, D. L. (1985). Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *New England Journal of Medicine*, 312(3), 146-151.
- Fujino, T., Harashina, T., Aoyagi, F., & Goldwyn, R. M. (1975). Reconstruction for aplasia of the breast and pectoral region by microvascular transfer of a free flap from the buttock. *Plastic and reconstructive surgery*, 56(3), 335.
- Harris, J., Lippman, M., Morrow, M., Osborne, C. (2009). Enfermedades de la mama, En: Osborne M. editor, *Anatomía y desarrollo de la mama*. Marbán.
- Kelsey, J. L., Gammon, M. D., & John, E. M. (1993). Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiologic reviews*, 15(1), 36-47.
- Lilienfeld, A. M. (1956). The relationship of cancer of the female breast to artificial menopause and marital status. *Cancer*, 9(5), 927-934.
- Muir, E. G., Bell, A. Y., & Barlow, K. A. (1967). Multiple primary carcinomata of the colon, duodenum, and larynx associated with kerato-acanthomata of the face. *Journal of British Surgery*, 54(3), 191-195.
- Pike, M. C., Krailo, M. D., Henderson, B. E., Casagrande, J. T., & Hoel, D. G. (1983). 'Hormonal' risk factors, 'breast tissue age' and the age-incidence of breast cancer. *Nature*, 303(5920), 767-770.

- Ramos, R., Anta, J., Balagueró, L., Comellas, C., Bermúdez, J., Buendía, E. (2013). *Atlas del cáncer de mama*. (1era ed). Archer Pharma. (pp. 2-9).
- Romieu, I., Hernandez-Avila, M., Lazcano, E., Lopez, L., & Romero-Jaime, R. (1996). Breast cancer and lactation history in Mexican women. *American journal of epidemiology*, 143(6), 543-552.
- Rosner, B., & Colditz, G. A. (1996). Nurses' health study: log-incidence mathematical model of breast cancer incidence. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 88(6), 359-364.
- Rosner, B., Colditz, G. A., & Willett, W. C. (1994). Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *American journal of epidemiology*, 139(8), 819-835.
- Sanchez M, Álvarez C, Cárdaras C. (05 de marzo 2019). *La técnica correcta para la exploración de la mama*, Revista de la Facultad de la UNAM. www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2018i.pdf.
- Trichopoulos, D., MacMahon, B., & Cole, P. (1972). Menopause and breast cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*, 48(3), 605-613.

Capítulo 7

7.1. Diagnóstico por Imagen

Dra. Melva Mercedes Luzuriaga Freire.

La patología mamaria es una de las primeras causas de consulta médica de las mujeres no gestantes. Estas enfermedades en varios casos no son palpables, y si lo son no se puede determinar únicamente con la palpación las características, por este motivo las técnicas diagnósticas de imagen permiten identificar desde un quiste simple de pocos milímetros hasta lesiones ocupativas con probabilidad de malignidad. (Romero y Aguirre, 2003).

Para el estudio mamario se dispone de las siguientes técnicas de diagnóstico por imagen:

7.1. 1. Ecografía / Ultrasonido

La ecografía mamaria actualmente constituye junto a la mamografía en el método imagenológico más importante para la evaluación diagnóstica del seno. Los beneficios de su uso son la accesibilidad, costo bajo, y que no utiliza radiación ionizante.

De acuerdo a las guías elaboradas por el Colegio Americano de Radiología las indicaciones para la realización de ecografía mamaria son:

- Para evaluar inicialmente anomalías palpables en mujeres menores de 35 años.
- Identificación y caracterización de alteraciones mamográficas palpables y no palpables, permitir su caracterización determinando si son quísticas o sólidas, si poseen vascularidad y/o calcificaciones, si comprometen a estructuras adyacentes, y otros descriptores de imagen que orientan

a benignidad o sospecha de malignidad, en el último caso sugiriendo estudio histopatológico.

- Para efectuar procedimientos de intervencionismo: punción aspiración con aguja fina, biopsias con aguja gruesa, marcajes en piel, marcaje con colocación de arpón, implantación de clips post biopsias o en lesiones malignas previo a la neoadyuvancia.
- Evaluación de implantes mamarios.
- Evaluación del seno en mujeres embarazadas o lactantesS. (Horvath *et al.*, 2003).

Existen otras aplicaciones para el ultrasonido como son:

- Determinación de características de lesiones sólidas.
- Ante un hallazgo maligno identificar la extensión y evaluar posibilidad de otras afectaciones similaresS. (multicentricidad y multifocalidad).
- Como estudio complementario a la mamografía en tejido mamario heterogéneamente densO. (tipo C) y extremadamente densO. (tipo D).
- En casos de procesos inflamatorios y/o infecciosos evaluar su evolución.
- En hombres con sospecha de ginecomastiA. (ACR, 2017).

7.2. Mamografía

La mamografía es un estudio de imagen que utiliza radiación ionizante, constituye una radiografía de toda la mama incluyendo el seno en su porción glandular, la extensión yuxta – axilar, axilar y planos profundos pretorácicos. Es considerada como la prueba de primera elección para la detección temprana de cáncer de mama en mujeres asintomáticas, pero para que cumpla con esta finalidad es de suma importancia que cumpla con estándares de calidad, tanto en el equipo que se efectúa, la técnica de realización como en su interpretaciónN. (Rodríguez, 2014). La mamografía es considerada como una técnica radiológica compleja, esto se debe a la arquitectura de la mama compuesta por tejidos adiposo, fibroconectivo y glandular distribuidos dentro de la mama sin mantener un patrón fijo, siendo variable entre una mujer a otra, también se modifica con la

edad y otros factores como la exposición a hormonas. El profesional que interprete las imágenes mamográficas debe distinguir entre los tejidos normales y las áreas patológicas que en algunos casos tienen la densidad radiológica similar, o pueden ser muy pequeñas como las microcalcificaciones, para una adecuada definición se debe comprimir la mama para lograr una mejor resolución. En la valoración habitual se realizan dos proyecciones de cada seno, un cráneo caudal (CC) y otra oblicua mediolateral (OML), son fundamentales para la visualización de lesiones y localizarlas en cuadrantes de forma correcta. También se pueden efectuar otras proyecciones complementarias para mejorar la visualización y caracterización de lesiones sospechosas en las proyecciones convencionales o la exploración física. (Álvarez, 2011).

Hay dos tipos de mamografía: la de tamizaje que se realiza en mujeres asintomáticas con la finalidad de detectar patología, se recomienda en toda mujer a partir de los 40 años; la de diagnóstico se efectúa en la mujer con estudio de tamizaje anormal, con antecedente personal de cáncer o si existe sintomatología; en ambos casos es importante un ultrasonido complementario especialmente en mamas densas. (Lehrer, 2017).

7.3. Resonancia magnética nuclear

Esta técnica de imagen ha adquirido mayor relevancia para el estudio de pacientes con patología mamaria; debido a la angiogénesis tumoral existe mayor captación del contraste para magnético demostrando lesiones neoplásicas que en ocasiones no son visualizadas en otras técnicas de imagen. Para una correcta interpretación se consideran aspectos morfológicos: forma, contorno, distribución y realce interno; además aspectos cinéticos o funcionales: comportamiento del contraste en la lesión demostrado en tres tipos de curvas que las variables de tiempo e intensidad. El procesamiento de imágenes brinda varias alternativas como las reconstrucciones multiplanares o la sustracción de imágenes con y sin contraste.

Las principales indicaciones son:

- Pacientes con mutaciones de genes BRCA 1 y BRCA 2.
- Pariente de primer grado portador de mutaciones de genes BRCA 1 y BRCA 2.
- Historia de irradiación torácica. (entre los 10 – 30 años).
- Pacientes con síndromes genéticos que predisponen al cáncer de mama.
- En pacientes portadoras de prótesis mamaria, ante la sospecha de rotura.
- Para la estadificación locorregional en el cáncer de mama ya diagnosticado.
- Para evaluación de neoadyuvancia en Ca de mama.
- Para valorar probable carcinoma oculto de mama.
- Diferenciación entre fibrosis y recidiva en pacientes con cirugía conservadora. (ACR, 2017).

7.4. BIRADS

En el año de 1993 el Colegio Americano de Radiología. (ACR por su nombre en inglés American College of Radiology) creó la clasificación BI – RADS® (Breast Imaging Report and Database System) con la finalidad de estandarizar el informe mamográfico al brindar terminología específica para la patología mamaria. Posteriormente se realizaron otras ediciones en los años de 1995, 1998 y 2003, en las que se mencionaba al ultrasonido; esta clasificación se constituyó en una herramienta indispensable para el diagnóstico de enfermedades de la mama facilitando la interpretación de los estudios de imagen. En la última edición publicada en febrero de 2014 se realizaron modificaciones en la terminología, ampliando el léxico para la mamografía, la ecografía y la resonancia magnética, creando nuevos descriptores y eliminando otros; también se agregaron nuevas imágenes. Usar el BI-RADS® facilita la comunicación entre los especialistas relacionados con patología mamaria. (ACR, 2017).

7.5. Categorías BI – RADS Mamografía

<i>Categoría</i>	<i>Hallazgo</i>	<i>Vp</i>
0	Estudio no concluyente	N / A
1	Ningún hallazgo	N / A
2	Calcificaciones típicamente benignas Implantes mamarios Ganglios intramamarios Distorsión arquitectural postquirúrgica Fibroadenomas hialinizados Lesiones contenido graso Asimetría global no palpable	0 %
3	Microcalcificaciones puntiformes agrupadas Asimetría Asimetría focal Nódulo circunscrito no palpable	< 2 %
4 A	Nódulo sólido circunscrito. (FA) palpable Nodulo crecimiento >20 % Nodulo sólido-quístico-complejo Probable absceso Nodulo intraductal	2-10 %
4 B	Nódulo microlobulado Nódulo extensión ductal	10-50 %
4C	Márgenes angulares; antiparalelo; sombra acústica; anillo ecogénico	50-95 %
5	Nódulo irregular, espiculado	>95 %
6	Cáncer previamente dx	N/A

Fuente : ACR BI-RADS Atlas 5ta edición

7.6. Categorías BI – RADS Ultrasonido

<i>Categoría</i>	<i>Hallazgo</i>	<i>Vp</i>
0	Estudio no concluyente	N / A
1	Ningún hallazgo	N / A
2	Quistes simples, ganglios intramamarios, colecciones postquirúrgicas, implantes mamarios, quistes complicados estables, probables fibroadenomas estables, ectasia ductal simple.	0 %
3	Nódulo sólido circunscrito. (FA) no palpable menor al 2 %, quistes complicados aislados, microquistes agrupados, necrosis grasa, ectasia ductal compleja, cicatriz postquirúrgica.	< 2 %
4 A	Nódulo sólido circunscrito. (FA) palpable Nodulo crecimiento >20 % Nodulo sólido-quístico-complejo Probable absceso Nodulo intraductal	2-10 %
4 B	Nódulo microlobulado Nódulo extensión ductal	10-50 %
4C	Márgenes angulares; eje mayor perpendicular al eje de la piel; sombra acústica; anillo ecogénico.	50-95 %
5	Nódulo irregular, espiculado	>95 %
6	Hallazgo con confirmación histopatológica de malignidad.	N/A

Fuente : ACR BI-RADS Atlas 5ta edición

La realización de los estudios y la interpretación de los mismos deben estar a cargo de profesionales altamente capacitados, de esta manera se efectuará un diagnóstico acertado que brinde confianza, seguridad y tranquilidad; los estudios de imagen no previenen una posible enfermedad maligna, pero el hacerlos oportunamente permiten un diagnóstico temprano donde la posibilidad de curación y tratamientos menos agresivos pueden realizarse.

Referencias bibliográficas.

- Álvarez Benito, M. (2011). Curso de Radiología Básica de la Mama online . SERAM. <https://diagnosticojournal.com/curso-de-radiologia-basica-de-la-mama/>
- American College of Radiology (2018). *BI-RADS®. Sistema de informes y registro de datos de imagen de mama*. (5ta. ed) Ediciones Journal.
- American College of Radiology (ACR) (2017). ACR practice parameter for the performance of a breast ultrasound examination.
- Horvath, E., Cifras, P., Traipe, E., Uchida, M., & Salazar, A. (2003). Ultrasonido en Cáncer Mamario. *Jornada Chilena de Consenso en Cáncer de mama*, 2, 21-34.
- Lehrer, D. E. (2017). Imagenología mamaria. Guía práctica para un mejor diagnóstico Editores: Jennifer A. Harvey y David E. March. Editorial: Journal.
- Rodríguez R., Pérez I., Valdés Z., Sánchez I.(2014). Guía de diagnóstico y tratamiento de Cáncer de Mama. Revista Chilena de Cirugía. Santiago, Chile.
- Romero, J., & Aguirre, D. (2003). BI-RADS en el informe ecográfico. *Rev Col Radiol*, 14(1), 1325-1332.

Capítulo 8

8. Pruebas no invasivas guiadas por imagen

Dra. Melva Mercedes Luzuriaga Freire

El cáncer de mama constituye actualmente una de las primeras causas de mortalidad oncológica. La mayoría de veces los estadios iniciales del Ca de mama tiene una presentación subclínica, por esta razón las técnicas de diagnóstico por imagen facilitan su detección, sin embargo, hasta la actualidad no se dispone de un estudio o grupo de estudios que garanticen la ausencia de patología maligna, la confirmación o descarte en casos de sospecha debe hacerse mediante un estudio histológico, de preferencia con la ejecución de biopsias poco invasivas que permiten obtener material tisular para ser estudiado, de esta manera conociendo sus características histopatológicas y complementar con inmunohistoquímica. (Rodríguez *et al.*, 2014).

El Colegio Americano de Radiología en 1993 estableció la clasificación BI – RADS® (Breast Imaging Report and Database System) con la finalidad de estandarizar la interpretación e informe de los estudios de imagen mamaria, primero fue enfocado en la mamografía, en las siguientes ediciones se ha incluido al ultrasonido, y finalmente en el 2014 la resonancia magnética. Al emplear un léxico específico se facilita la comunicación entre los especialistas relacionados con patología mamaria. Considerando esta clasificación de uso mundial, los hallazgos mamarios categorizados como 4A, 4B, 4C y 5, al tener sospecha en diferente porcentaje de ser malignos, requieren un estudio histopatológico.

La búsqueda cada vez mayor de procedimientos menos invasivos, además de la necesidad de conocer previamente las características histológicas de los tumores mamarios previo a la instauración de neoadyuvancia u

optar por procedimientos quirúrgicos han influido en que se utilicen prioritariamente las biopsias percutáneas guiadas por imagen, cuyos costos son más accesibles, lo que ha disminuido las cirugías con fines diagnóstico y por ende más costosas, siendo ahora las cirugías más empleadas para el tratamiento del cáncer mamario y en lesiones de alto riesgo.

Las biopsias percutáneas guiadas por imagen están indicadas en los siguientes hallazgos:

- Nódulo sólido circunscrito, palpable.
- Nódulo heterogéneo.
- Nódulo sólido con evidencia de vascularidad central o periférica con el uso del Doppler color.
- Lesión previa B 3 con crecimiento mayor al 20 % en el control semestral.
- Probable absceso sin respuesta favorable al tratamiento.
- Nódulo microlobulado.
- Nódulo con extensión ductal.
- Nódulo con márgenes angulares.
- Lesión ocupativa y/o nódulo con eje mayor perpendicular al eje de la piel.
- Lesión ocupativa y/o nódulo con sombra acústica que no corresponda a un fibroadenoma calcificado visualizado anteriormente y con representación mamográfica.
- Lesión ocupativa y/o nódulo con anillo ecogénico.
- Distorsión arquitectural visualizada en mamografía.
- Lesión de morfología irregular con densidad superior al parénquima visualizada en mamografía.
- Lesión espiculada visible en mamografía con densidad igual o superior al parénquima.
- Microcalcificaciones pleomórficas agrupadas visualizadas en mamografía.
- Microcalcificaciones lineales o ramificadas con cualquier distribución. (ACR, 2018).

En el caso del BI – RADS 3, en el que se categorizan a las lesiones probablemente benignas, la recomendación es realizar nuevo estudio de imagen en seis meses en lugar de una biopsia, sin embargo, la punción percutánea está indicada en las siguientes situaciones:

- Ansiedad o preferencia de la paciente.
- Condiciones clínicas que aumenten la sospecha o dificulten el seguimiento como embarazo o posibilidad de embarazo.
- Diagnóstico de carcinoma concomitante.
- Paciente en tratamiento hormonal sustitutivo o que va a iniciar su administración.
- Presencia de factores de riesgo: antecedentes familiares y/o personales de Ca de mama u ovario.

Dependiendo de la técnica de imagen con la que se identifique de mejor manera la lesión sospechosa se optará por la guía el procedimiento, sea por ecografía o mamografía, salvo pocas excepciones, es de preferencia la biopsia con aguja gruesa para obtener mejor material para el estudio histopatológico.

8.1. Punción aspiración con aguja fina. (paaf).

Este procedimiento se realiza utilizando una aguja fina de 21 a 23 G para aspirar células de una lesión de interés para el posterior estudio citológico. Se recomienda que se efectúe bajo guía ecográfica. Es un procedimiento de bajo costo. La desventaja es que existe un gran porcentaje de falsos negativos y muestras inadecuadas, por este motivo en la actualidad la PAAF está indicada en casos de aspiración de quistes de gran tamaño que requieren ser evacuados, considerando que pueden volver a llenarse y con posibilidades de que su próximo contenido sea más denso. (quiste complicado); también se efectúa para estudio del contenido de ductos ectásicos y de adenopatías axilares. (CNISCM, 2012).

8.2. Biopsia percutánea con aguja gruesa. (bag) bajo guía ultrasonográfica.

Se la conoce también como biopsia core haciendo referencia al núcleo de la lesión, la misma que pudo ser identificada inicialmente en mamografía y debe ser visualizada con total claridad en ecografía, se recomienda que tener un tamaño mínimo de 10mm; en lesiones de menor tamaño es más aconsejable la biopsia quirúrgica con marcaje en piel o radiomarcaje previo al procedimiento.

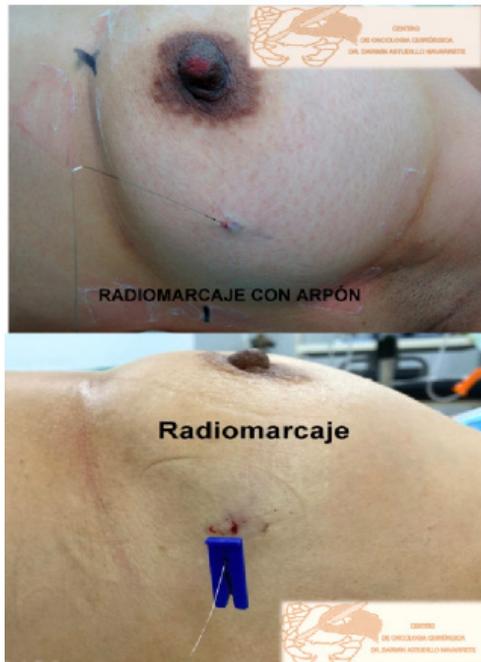


Figura 1. Biopsia percutánea con aguja gruesa.

Fuente: Centro de Oncología Quirúrgica Dr. Darwin Astudillo Navarrete.

Esta técnica se la ejecuta utilizando un dispositivo manual que posee un sistema de corte gatillado que al presionar un botón permite cortar un cilindro de tejido de la lesión de interés; en mama se recomienda usar de 14 o 12 Gauge y de hasta 2.2cm de longitud. Es un procedimiento

ambulatorio, necesita de desinfección cutánea y anestesia local; por lo general es tolerado por las pacientes, con un bajo riesgo de complicaciones, pudiendo ser el hematoma y la infección las más usuales. No tiene contraindicaciones absolutas para su realización, se debe considerar las alteraciones severas de la coagulación y los trastornos psiquiátricos graves. (Stoopen y García, 2010).

De acuerdo al listado enunciado en párrafos anteriores, la biopsia con aguja gruesa guiada por ecografía, como su nombre lo dice, está indicada en lesiones visibles en ultrasonido y/o palpables que se han catalogado como BI – RADS 4A, 4B, 4C y 5, o BI – RADS 3 en situaciones específicas ya mencionadas. (Harvey y March, 2016).

8.3. Biopsia Esterotáxica con Mamografía Digital:

Los equipos de mamografía si cuenta con la aplicación de estereotaxia en la ideal para guiar procedimientos percutáneos de biopsia de lesiones identificadas mamográficamente; esta técnica permite determinar la localización tridimensional de una lesión mediante el cálculo en las 3 coordenadas. (ejes X, Y, Z). La utilización de la biopsia estereotáxica se recomienda en aquellas alteraciones únicamente visualizadas en mamografía, ya que las visibles en ultrasonido se estudiarán de mejor manera con este método. Se debe analizar con cautela su aplicación en las microcalcificaciones de distribución segmentaria, regional o difusa, también en las asimetrías de gran tamaño y especialmente en las distorsiones arquitecturales, debido a que en estos casos la biopsia quirúrgica con radiomarcaje previo podría ser una mejor alternativa diagnóstica. (Ikeda, 2005).

Existen dos tipos de equipos para la biopsia por estereotaxia, los verticales en el que la paciente se encuentra sentada observando el procedimiento, en el que puede haber un mayor riesgo de presentación de reacciones vagales; también hay los equipos horizontales en el que la paciente se

encuentra en decúbito ventral, la mama atraviesa por una abertura que tiene la mesa de biopsia, la paciente al no ver el procedimiento logra estar más relajada, el radiólogo de mama efectúa el procedimiento sentado por debajo de la mesa. Cuando se está biopsiando calcificaciones se hará una proyección magnificada de los cilindros para confirmar la presencia de ellas en las muestras obtenidas. De preferencia deberá colocarse un clip de Titanio con la finalidad de localizar posteriormente el sitio de interés, especialmente si se hizo exéresis de la totalidad de la lesión, la misma que debe ser ubicada si corresponde a un diagnóstico maligno; en este caso la paciente será sometida a una biopsia quirúrgica con radiomarcaje previo y la presencia del clip en el tejido estudiado es indispensable para su mejor estudio histopatológico del área de interés. Igualmente es ambulatorio, necesita de desinfección cutánea y anestesia local, el tiempo aproximado de duración es una hora, tampoco tiene riesgos ni complicaciones de importancia, permite un diagnóstico histológico definitivo de una lesión benigna o maligna; de tratarse de un hallazgo benigno probablemente no se deba recurrir a la cirugía, la cicatriz es casi imperceptible. (Bolívar, 2011).

Cabe recalcar que en la biopsia por estereotaxia no tiene falsos positivos, pero sí falsos negativos, debido a esto, realizar mamografía de seguimiento en la paciente que fue biopsiada debe ser semestral durante dos años, y posteriormente anual.

Para lograr un procedimiento exitoso se debe correlacionar los hallazgos radiológicos con los histopatológico, de no ser concordantes, se deberá suponer que la lesión de interés no fue extirpada, por ejemplo: en la mamografía se visualiza una imagen con alta sospecha de malignidad y el resultado histopatológico señala como lesión benigna, lo más recomendable es efectuar una cirugía abierta. (Lomoschitz *et al.*, 2004). De no contar con estereotaxia también se puede utilizar la rejilla fenestrada, es una paleta que permitirá ubicar la lesión de interés, tiene menor precisión, pero efectuada por un profesional con alta capacitación en imagen mamaria puede ser realizado con éxito.

Referencia Bibliográfica

- American College of Radiology(ACR) (2018). *BI-RADS®. Sistema de informes y registro de datos de imagen de mama*. (5ta. ed) Ediciones Journal.
- Bolívar, A. V. (2011). Intervencionismo diagnóstico en patología de mama. *Radiología*, 53(6), 531-543.
- Consenso Nacional Inter - Sociedades sobre Cáncer de Mama. (CNISCM) (2012). Pautas para el Diagnóstico y Manejo de las Lesiones Mamarias Subclínicas. Buenos Aires. Argentina.
- Harvey J., March D. (2016). *Imagenología Mamaria*. Ed. Journal. Buenos Aires, Argentina..
- Ikeda, D. M. (2005). *Radiología de mama: los requisitos en radiología*. Harcourt Brace De Espana Sa.
- Lomoschitz, F. M., Helbich, T. H., Rudas, M., Pfarl, G., Linnau, K. F., Stadler, A., & Jackman, R. J. (2004). Stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy: influence of number of specimens on diagnostic accuracy. *Radiology*, 232(3), 897-903.
- Rodríguez R., Pérez I., Valdés Z., Sánchez I.(2014). Guía de diagnóstico y tratamiento de Cáncer de Mama. Revista Chilena de Cirugía. Santiago, Chile.
- Stoopen M., García R. (2010). Avances en Diagnóstico por Imágenes Mama. Colegio Interamericano de Radiología. Ed. Journal. Buenos Aires, Argentina.

Capítulo 9

9. Biopsia Quirúrgica

Dr. Darwin Rubén Astudillo Navarrete

Dra. Adriana Lourdes Cango Apolo

Se entiende como el procedimiento quirúrgico mediante el cual se obtiene tejido de organismos vivos para estudio macroscópico y microscópico. La obtención de las muestras tisulares puede llegar a ser incluso de tipo terapéutico si el tratamiento de la patología en estudio es la exéresis. (Fernández-Cid, 2000). La biopsia quirúrgica es utilizada de forma secundaria cuando la biopsia por aguja fina o gruesa no es concluyente o es incongruente con los hallazgos ecoFiguraS. (Bonnie, 2019).

El tamaño de la lesión debe ser tomado en cuenta, logrando clasificarlo en masa palpable y no palpable, para las primeras que se puede reconocer su ubicación e incluso su tamaño mediante la palpación no se necesita marcaje, mientras que para las que son muy pequeñas es decir impalpables es conveniente realizar previamente a la biopsia el marcaje mediante ecografía.

La biopsia quirúrgica está indicada en quistes que recidiva luego de la aspiración, y cuando durante el seguimiento de una masa que resultó negativa para malignidad por core biopsia presenta aumento de su masa o cambios sospechosos observados en ecografía o mamografía.

No está indicada la biopsia quirúrgica en casos de quistes simples, conglomerados de micro quistes o quistes con septos delgados. (Bonnie, 2019).

Se conoce algunas clasificaciones de biopsia entre las cuales se describe:

- Por el tamaño de la extensión: biopsia excisional si la extirpación es completa, y biopsia incisional cuando la extirpación es parcial.
- Por el método quirúrgico: técnica cerrada cuando el procedimiento para la obtención del material se realiza sin abertura de la piel y con instrumental mecánico; técnica a cielo abierto requiere incisión de piel y manipulación del tejido por el cirujano.
- Por la vía de abordaje: incisión directa si se realiza suprayacente a la lesión, e incisión indirecta se es alejada a la lesión, en este caso por ejemplo el abordaje es periareolar, axilar o submamario, cuyo objetivo es estético.
- Indicaciones actuales de la biopsia quirúrgica
- Lesión BI-RADS 4 o 5 sin diagnóstico por biopsia percutánea.
- Hiperplasia atípica y papiloma que son lesiones con alto riesgo de cáncer.
- Pacientes de cáncer que necesiten tumorectomía.
- En casos en los que no se puede realizar la biopsia percutánea por la ubicación de la lesión o por su consistencia.
- Como biopsia terapéutica en casos de fibroadenomas grandes, tumor filodes y cancerofobia.

Tabla 1. Tipos de biopsia en relación con las características de la lesión.

<i>Margen de lesión</i>	<i>Método quirúrgico</i>	<i>Características de la lesión</i>	<i>Vía de incisión</i>
Excisional	Cerrada: Aguja fina, cilindro	Sin marcaje	Directa
Incisional	Abierta	Con marcaje: ecografía, radiología	Indirecta: periareolar, axilar y submamario

Fuente : Fernández-CiD. (2000)

9.1. Biopsia excisional

Este tipo de biopsia implica la exéresis total de la masa o del área sospechosa del seno mediante una cirugía, el arpón dirige al cirujano a la localización de la masa para la escisión. La biopsia excisional está incluida en la NCCN Guidelines como una opción cuando se requiere biopsia de un tejido, a pesar que la biopsia es un método más invasivo que la PAFF y además requiere localización con arpón cuando se trata de lesiones no palpables, resulta útil en algunas situaciones donde se necesita grandes muestras de tejido. (Bevers *et al.*, 2018)

Conocida este tipo de biopsia como una mastectomía parcial por la escisión completa de la lesión, para la localización de lesiones no palpables se usa comúnmente clips o con alambre, sin embargo, existe nuevas técnicas de localización como el uso de semillas magnetizadas o clips con emisor de radiofrecuencia. Por lo general el resultado de la biopsia por escisión es tejido cicatricial dentro del seno, lo cual en un futuro puede llevar a diagnósticos fallidos.

9.2. Biopsia Incisional



Figura 1. Biopsia Incisional

Fuente 1: Centro de Oncología Quirúrgica Dr. Darwin Astudillo Navarrete.

Permite confirmar el diagnóstico de la lesión, cuando una biopsia PAAF no es diagnóstica y el tumor es muy grande, logrando la extirpación de una parte de la masa. (Fernández-Cid, 2000)

9.3. Prequirúrgico

El estudio preoperatorio consiste en la historia clínica que incluyen antecedentes quirúrgicos, patológicos y familiares, además de un examen físico exhaustivo que no solo abarca la mama sino la descripción de la presencia de adenopatías axilares, es importante complementar el estudio del paciente con exámenes de imagen.

Una vez tomada la decisión de realizar el procedimiento quirúrgico, se debe informar al paciente la técnica quirúrgica, la anestesia que se utilizará y las posibles complicaciones, de tal manera obtener la firma del consentimiento informado y poder proceder a la cirugía. (Pina *et al.*, 2004).

9.4. Técnica quirúrgica

Previo al inicio del procedimiento es importante conocer el tipo de lesión, y las preferencias del paciente, y así se determinará el tipo de incisión, anestesia y método radiológico complementario. El equipo quirúrgico debe tener una estrecha colaboración para la correcta evaluación de las lesiones especialmente las no palpables. (Domínguez, Ballester y Castro, 2017).

La posición del paciente es en decúbito supino con los brazos cruzados hacia la cabeza para mejor abordaje de lesiones ubicadas en los cuadrantes externos. Anestesia puede ser local, sedación o anestesia general, de preferencia cuando se emplea la anestesia local no debe contener

epinefrina para evitar sangrados en el posoperatorio. No se recomienda la administración de antibióticos como profilaxis.

Para la biopsia cerrada la incisión es directa por el instrumental rígido que se utiliza, cuando se trata de biopsia excisional se valora el margen quirúrgico que sea lo suficientemente amplio para el estudio patológico, en la biopsia incisional no se requiere de márgenes quirúrgicos. (Guerra, 2007).

Para la localización de la lesión que se biopsia se utiliza la ecografía, mediante este examen radiológico se puede realizar aspiración con aguja fina (PAAF) o señalización de lesiones no palpables, se prefiere la ecografía sobre la mamografía para el marcaje de lesiones de difícil acceso mamográfico como aquellas con localización muy posterior, cercanas a una prótesis o que se prolongan a la axila. El tamaño del arpón para el marcaje depende del radiólogo, el procedimiento se lo realiza previa desinfección de la zona donde se realizará la punción se introduce sin anestesia la aguja oblicua al eje del transductor una vez localizada la lesión se inserta el arpón a través de la aguja y se retira la misma, fijando el arpón a la piel, esto ayuda y facilita la localización para el cirujano, una vez realizada la extracción de la lesión se debe realizar una ecografía de la pieza para confirmar la completa exéresis de la lesión y valorar márgenes libres. (Díaz-Faez, Ruibal y Tejerina, 2012).

9.5. Postquirúrgico

Se debe evitar el sangrado, controlando de forma adecuada el dolor evitando de esta manera aumento de la presión arterial y con ello el sangrado, no es recomendable vendajes grandes en su lugar los apósitos estériles son suficientes. (Díaz-Faez, Ruibal y Tejerina, 2012).

9.6. Complicaciones

No son comunes las secuelas posoperatorias, sin embargo, se describen. (Modolell *et al.*, 2105):

- Herida quirúrgica infectada o con presencia de seromas.
- Presencia de hematomas
- Enfermedad de Mondor, caracterizada por la trombosis de la vena toracoepigástrica, su tratamiento es conservador.
- La biopsia durante la lactancia puede llevar a una fistulización de la leche a través de la incisión.
- Cicatrices con queloides, o con tejido hipertrófico.
- Mama con deformidad por la extracción del tejido mamario.

Referencias bibliográficas.

- Bever, T. B., Helvie, M., Bonaccio, E., Calhoun, K. E., Daly, M. B., Farrar, W. B., ... & Kumar, R. (2018). Breast cancer screening and diagnosis, version 3.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 16(11), 1362-1389.
- Bonnie N. Joe. EL. Bipsia de Mama. UpToDate. 2019 mayo 16.
- Diaz-Faes J. Ruibal, A., y Tejerina, A. (Eds.).(2012). *Cáncer de Mama: Aspectos de Interés Actual*. ADEMÁS-Grafo S.A.
- Domínguez, F., Ballester, J., y Castro, G.(Eds.) (2017). *Cirugía de la Mama*. En Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Editorial Arán
- Fernandez - Cid AyC. MastologíaA. (2nd ed). Masson.
- Fernández-Cid, A. (2000). *Mastología*. Masson.
- Guerra J. MF. (2007). Diagnóstico y tratamiento de Cáncer de Mama. Guía oncologica de mama. <https://n9.cl/kkpzy>
- Modolell, A., Izquierdo, M., Sabadell, M., & Prats de Puig, M. (2015). Manual de práctica clínica en Senología.
- Pina, L., Apesteguía, L., De Luis, E., & Zornoza, G. (2004), September). Biopsy techniques for the diagnosis of non-palpable mammary lesions. In *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*.27(3), pp. 345-358

Capítulo 10

10. Citología de Mama

Dr. Pablo José Erráez Jaramillo.

Dr. Oscar Bladimir Aguilera León

10.1 Introducción:

La punción aspiración con aguja fina en mama es uno de los métodos diagnósticos más populares a nivel mundial, empezado a ser utilizado a partir de los años 1930 por Martin y Ellis en el Hospital Memorial, continuado en las décadas siguientes por Adair y Godwin. Su uso prontamente fue incrementando tanto en Europa como en Estados Unidos. (Bibbo y Wilbur, 2014).

La citología por punción aspiración con aguja fina tiene una sensibilidad alta que oscila entre 90 y 95 % con un valor predictivo positivo de malignidad del 99 %, con una muy baja tasa de falsos positivos en fibroadenomas, y lesiones papilares, y una baja tasa de falsos negativos para carcinomas ductales y lobulares. Sin embargo, su uso ha tenido algunas limitantes para la subclasificación de lesiones proliferativas, como hiperplasia ductal usual y atípica, papilomas con hiperplasia, cambio de células columnares, así como la distinción de estas con carcinomas in situ, carcinomas papilares entre otros. (Field, 2016).

Debido a las dificultades descritas, en la actualidad se ha desarrollado una preferencia marcada, por una gran cantidad de médicos patólogos, por la biopsia core con aguja gruesa, sin embargo, la citología no ha perdido vigencia, pues tiene facilidades y ventajas, siendo la fundamental la posibilidad de una evaluación inmediata. (rapid onsite evaluation ROSE), (Cibas y Ducatman, 2013) el acceso a lesiones difíciles de puncionar a través de

biopsia core, como lesiones cercanas a la pared torácica, ganglios linfáticos, etc., permitiendo de esta manera diagnósticos adecuados, disminuyendo la realización de ciertos procesos como estudios transoperatorios, aunado al bajo coste de este proceso. (O'Malley, *et al.*, 2011).

10.2. Indicaciones y ventajas

Las indicaciones para una citología por punción por aguja fina, son varias; su función es diagnóstica y en algunos casos terapéutica.

Su uso como método diagnóstico se extiende a punciones de masas palpables y de anomalías radiológicas impalpables, masas recurrentes o metástasis, ganglios linfáticos sospechosos y secreción mamaria mientras que como técnica terapéutica y diagnóstica se limita a los quistes mamaros simples, a través de su drenaje. (Zhou *et al.*, 2020).

A pesar de que la biopsia core ha reemplazado las indicaciones a la punción con aguja fina, aún se prefiere este procedimiento en situaciones como: en mujeres jóvenes con lesiones catalogadas con imagen BI-RADS 3, cuando existe linfadenopatía asociada a nódulo mamario, y lesión en el sitio de mastectomía previa. (Novita *et al.*, 2017)

Las ventajas de la citología mamaria son las siguientes:

- La punción aspiración con aguja fina complementa el triple test, asociado a la clínica y la imagen, estableciendo diagnóstico definitivo fundamentalmente en lesiones benignas y malignas.
- Diagnóstico rápido: El patólogo puede emitir el reporte mientras que la paciente está aún en el centro hospitalario, un diagnóstico rápido proporciona tranquilidad a la paciente.
- Excelente triaje en el tratamiento de las masas o quistes, en función del diagnóstico y elección de tratamientos adecuados.

- Permite al médico oncólogo o mastólogo tomar una decisión establecida conjuntamente con el paciente, discutir el diagnóstico, opciones terapéuticas como seguimiento, cirugía, medicamentos, posibles efectos colaterales etC. (O'Malley, *et al.*, 2011).
- A través del bloque celular es posible realizar estudios auxiliares: histoquímica, (como tinción de PAS, Grocott, etc.) para valoración de microorganismos, estudios moleculares: Inmunohistoquímica. (Receptores hormonales, ki67, Citqueratinas, E-Cadherina, Her2, etc.) Hibridación in situ. (FISH, CISH, SISH), extracción de ARN para tipificación, Citometría de flujo, etC. (Field, 2016).
- La morbi-mortalidad es baja. Las complicaciones en general son menores con respecto a la biopsia core.
- La elección de este tipo de procedimiento se prefiere en lesiones de mujeres en estado de embarazo – lactancia, así como en adolescentes y jóvenes, en este grupo el objetivo es evitar el retraso en el diagnóstico ante una posible lesión maligna. (Field, 2016).
- Confirma el diagnóstico de malignidad en lesiones avanzadas o metastásicas. (Bibbo y Wilbur, 2014).
- Evaluación preoperatoria de ganglio linfático sospechoso de metástasis, este procedimiento tiene una sensibilidad de 75 a 80 % y un valor predictivo positivo de 100 % (Field, 2016).
- Las contraindicaciones son casi inexistentes, la tasa de complicaciones es baja. (Rosenthal, 2007)

10.3 Tipos

Existen dos tipos fundamentales de especímenes en citología mamaria:

1. Secreción del pezón y lavado ductal
2. La punción aspiración con aguja fina.

10.3.1. Secreción del pezón y lavado ductal:

La secreción del pezón es el paso espontáneo de material líquido desde la mama hasta la superficie externa, a través del pezón, es un evento normal únicamente en la lactancia, por fuera de este período se considera patológico. Existen varias causas para la descarga a través del pezón, entre ellas: lesiones no neoplásicas y neoplásicas benignas y malignas, las causas más comunes son: papiloma intraductal, ectasia ductal e hiperprolactinemia secundaria a adenoma hipofisario, entre las entidades benignas; y los carcinomas in situ e invasor entre las lesiones malignas. Su uso se elige siempre que no exista evidencia imagenológica de masa o tumor; en estos casos se preferirá la punción con aguja fina.

La secreción del pezón es el primer síntoma de una masa intraductal. El 3 % de neoplasias malignas de mama se asocian a este tipo de descarga. La sospecha de malignidad ante una secreción de pezón es mayor cuando es unilateral, es de color rosa o sanguinolenta y se da en mayores de 50 años. La sensibilidad de este estudio oscila entre el 41 y 60 % (Bibbo y Wilbur, 2014; Cibas y Ducatman, 2013; 8). El procedimiento se realiza; dando un masaje suave a la mama direccionada al pezón, la secreción eliminada a través de gotas es tomada con el portaobjetos y posteriormente se realiza el extendido. (Cibas y Ducatman, 2013).

El lavado ductal es un método más invasivo, en el que se instila 10 – 20 ml de solución salina a través de un microcatéter en los ductos mamarios, el material obtenido del lavado se recoge en un medio usualmente de base líquida. (3) Este método ofrece una mejor confianza para el diagnóstico de cáncer debido a que existe una mayor cantidad de células exfoliadas, Este tipo de citología se lo realiza en conjunto a galactografía y cateteroscopia con fibra óptica. (8) A pesar de esto su sensibilidad no es alta, por lo que no debe ser utilizada como método de tamizaje, reemplazo de otros

procedimientos diagnósticos o seguimiento para el cáncer. (Bibbo y Wilbur, 2014).

Dependiendo de la interpretación se debe realizar seguimiento, normal o benigno en 3 años, atipia moderada en 1 año y atipia severa o malignidad sugiere la necesidad de buscar estudios adicionales para su confirmación. (Bibbo y Wilbur, 2014).

10.3.2 Citología por aspiración con aguja fina.

Es una herramienta valiosa en el estudio de lesiones nodulares o quísticas, palpables, para su evaluación y categorización preoperatoria.

Su principal objetivo es determinar si una lesión es benigna o maligna, aunque en ciertas instancias esta diferenciación no es posible por la significativa superposición morfológica en los extendidos citológicos; ejemplo en casos de enfermedad proliferativa de la mama, hiperplasia atípica, carcinoma in situ y lesiones papilares. (Arul y Masilamani, 2017)

En la actualidad generalmente es realizada por radiólogos y, en menor medida, por los patólogos o citopatólogos, a través de ultrasonografía. La nomenclatura del reporte de la citología por aspiración con aguja fina se describe más adelante. (Field, 2016)

10.4. Técnicas:

Todas las muestras de citología mamaria una vez tomadas tienen que ser procesadas para su evaluación. El procesamiento y lectura puede ser a través de dos mecanismos: extendidos convencionales y citología en base líquida, además de la posibilidad de realizar bloque celular en todos los casos viables.

10.4.1. Citología/extendidos convencionales.

En los extendidos convencionales el material obtenido se coloca de forma directa sobre una laminilla portaobjetos y se realiza el frotis. (extendido) inmediatamente, para su tinción. Este proceso usualmente lo realiza quien toma la muestra, en ese mismo momento.

Idealmente se deben realizar dos tipos de coloraciones; una en la que la fijación es través de alcohol para las coloraciones de Papanicolaou o Hematoxilina – eosinA. (prefiriéndose la primera), y en las que los extendidos se dejan secar al aire para las tinciones de tipo Romanowsky, que incluye Diff-Quik y Giemsa. (Rosenthal, 2007). Estos dos tipos de tinciones son complementarias y aportan información importante; las fijadas en alcohol permiten una mejor evaluación de las características nucleares, mientras que las secadas en el aire aportan información del citoplasma, y características del fondo, como estroma, mucina, etc. (Field, 2016).

10.4.2. Citología en base líquida.

Cuando las punciones son realizadas por médicos imagenólogos, ginecólogos, o de cualquier especialidad relacionada que no estén calificados en la preparación directa de los frotis, se pueden preferir técnicas en base líquida, en esta el material aspirado se enviará en 10 ml de solución fijadora para su preparación en el laboratorio de patología. (Bibbo y Wilbur, 2014).

Esta técnica actualmente muy utilizada, tiene ventajas y desventajas.

La principal ventaja es que el material aspirado, una vez fijado y procesado, el resultado es una muestra en monocapa que permite una valoración adecuada de las características citológicas, sin elementos de fondo que obscurezcan la imagen. (Ly y Kong, 2013).

Sin embargo, una característica en contra de esta y a favor de los extendidos tradicionales es que en estos se preservan de mejor manera los fragmentos celulares y la arquitectura en general. La técnica de citología en base líquida se prefiere para líquido de quiste y lavado ductal, en los que existe un volumen importante de fluido. (Rosenthal, 2007).

10.5. Bloque celular.

En los casos en que sea posible se debe realizar bloque celular, el cual corresponde al sedimento del líquido resultante posterior a la centrifugación y realización de extendidos convencionales. Estos se procesan con la misma técnica que los cortes histológicos. (procesamiento e inclusión en un bloque de parafina) y se tiñen con técnica de Hematoxilina – Eosina. Las secciones del bloque celular pueden ayudar para la mejor categorización o confirmación de la sospecha o diagnóstico citológico pues permite la valoración arquitectural de la lesión, así como otras características citológicas, fondo, estroma etc., además potencialmente sirve para la realización de diversos análisis, tinciones especiales, estudios moleculares, inmunohistoquímica, etc. (Bibbo y Wilbur, 2014; Rosenthal, 2007).

10.6. Nomenclatura

Se han realizado varios tipos de categorías para el reporte de los resultados de la citología de mama a través de punción aspiración con aguja fina. El reporte fue estandarizado originalmente en cinco categorías: benigno, atípico o indeterminado, sospechoso para malignidad, maligno e insatisfactorio, por el Instituto Nacional de salud. (NIH) de Estados Unidos en los años noventa, como parte de sus guías clínicas enfocadas a una evaluación uniforme, este fue el principal método de evaluación y categorización de citología mamaria durante varias décadas. (Ly y Kong, 2013).

En el año 2016 La Academia internacional de citología. (IAC) en conjunto con un grupo de médicos expertos en mama incluido citólogos, patólogos, oncólogos, imagenólogos se reunieron para realizar un nuevo proceso estandarizado de evaluación del reporte citológico de las punciones con aguja fina de mama, los resultados de este estudio y la estructura del sistema de reporte fue presentado en el congreso internacional de Yokohama en Japón. (de donde se toma el nombre) y las recomendaciones finales se publicaron a mediados del 2017 (Field, 2017; Field, Schmitt y Vielh, 2017)

El Sistema de Yokohama abarca la citología mamaria de forma integral para intentar que sea reproducible a nivel global, desde cuestiones básicas como las indicaciones de punción, aspectos técnicos y realización del extendido; así como la redacción de los reportes enfocados en la homogeneidad, calidad y claridad. Uno de los principales objetivos es que la información que recepta el médico clínico sea clara, precisa, que se ajuste a las guías terapéuticas y establezca un punto inicial el riesgo de malignidad. (ROM) en cada categoría. (Field *et al.*, 2020).

El conjunto de datos mínimos que sugiere incluir en los reportes del sistema Yokohama son: La mención de la celularidad, si es adecuada para la evaluación, descripción y conclusión diagnóstica, esta, si es posible, se enuncia de forma categórica, o dando una lista de diferenciales, señalando el diagnóstico más probable, y por último el código o categoría.

Las categorías son del sistema Yokohama son:

- Categoría 1. Material insuficiente / Insatisfactorio.
- Categoría 2. Benigno.
- Categoría 3. Atípico, probablemente benigno.
- Categoría 4. Sospechoso de malignidad, probable carcinoma in situ o invasor.
- Categoría 5. Maligno. (Field, 2017; Field, Schmitt y Vielh, 2017).

10.6.1. Categoría 1. Insatisfactorio.

La categoría de insatisfactorio (insuficiente o inadecuado) obedece a diversos factores como mala técnica en la toma de la muestra, extendido paucicelular – hipocelular, o que la morfología esté oscurecida por sangre o inflamación.

Aunque no existe un consenso universal para determinar si una citología de mama es adecuada para su valoración algunos autores han establecido parámetros, uno de estos, dado por Rosenthal es de seis grupos de células epiteliales, cada grupo de al menos 15 células en dos extendidos evaluados. Actualmente la Academia internacional de citología (IAC) y el sistema Yokohama han propuesto como base 7 grupos de 20 células epiteliales cada uno. Aunque hay que tener en cuenta que pueden existir situaciones en que no se evidencien células epiteliales pero que el extendido no deje de ser adecuado, por ejemplo, en quistes, necrosis grasa, tumores estromales fusiformes, lipomas, etc.

Siempre cuando se evidencia atipia alguna, a pesar de ser hipocelular, se debe calificar como adecuado: atípico, Categoría 3 (Rosenthal, 2007; Field *et al.*, 2020).

10.6.2. Categoría 2. Benigno.

En la segunda categoría se encasillan las lesiones cuyas características son inequívocas de benignidad; incluye tejido mamario normal, mastitis, quistes, cambios fibroquísticos, hiperplasia ductal usual, papiloma intraductal, etc. (Figura 1)

El seguimiento clínico imagenológico a los 6 - 12 meses es lo recomendado, con una nueva valoración negativa de estos datos se confirma el diagnóstico original de benignidad. (Field *et al.*, 2020)

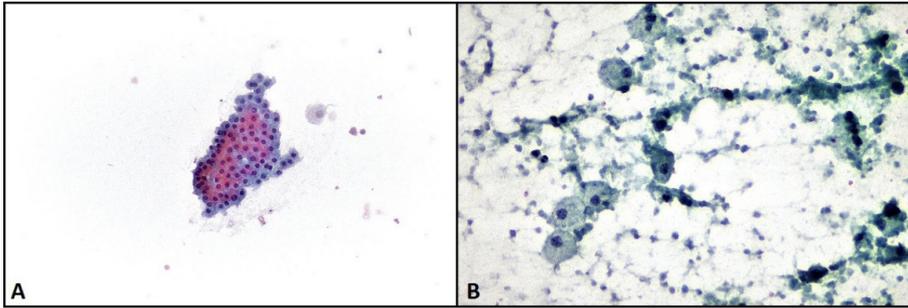


Figura 1. Citología de glándula mamaria, características de benignidad. A. Grupo de células epiteliales con metaplasia apocrina, en el contexto de mastopatía fibrosa quística. (10x) B. Histiocitos en un quiste mamario. (40x). Extendidos convencionales, Técnica de Papanicolaou. (PAP).

10.6.3. Categoría 3. Atípico.

El diagnóstico de atípico o indeterminado se lo establece cuando el espécimen es anormal, se evidencian células aisladas con características sugestivas de malignidad, pero que no son lo suficientemente claras como para definir el diagnóstico, o que se evidencian en un extendido en el que predominan las características de benignidad. Por ejemplo, escasas células atípicas sueltas, focal agrandamiento o pleomorfismo nuclear, hiper celularidad, necrosis, o complejidad arquitectural. Esta categoría se suele relacionar con lesiones proliferativas, papilomas, hiperplasia epitelial, fibroadenomas celulares, etc.

Este diagnóstico de zona gris se reporta en la literatura que varía entre el 1 % y 22 %, con una media de 10 %. Se debe hacer esfuerzos conjuntos entre quien toma la muestra, el personal del laboratorio encargado del procesamiento y el patólogo para intentar evitar este tipo de diagnóstico. Un diagnóstico de atipia estimula al médico clínico a realizar una adecuada correlación clínica para determinar el comportamiento, si la sospecha clínica es baja se sugiere repetir la toma citológica en un período de 3 a 6 meses, mientras que si la sospecha es alta se puede realizar biopsia tru-cut (aguja gruesa) o escisión. (Rosenthal, 2007).

10.6.4. Categoría 4. Sospechoso de malignidad.

Esta categoría se define por la presencia de algunas características citoarquitecturales atípicas, que usualmente están asociadas a neoplasias malignas, pero son insuficientes en cantidad y en calidad para su diagnóstico categórico. Se asocia a limitaciones técnicas y de interpretación.

Algunas lesiones por las características inherentes a su naturaleza pueden encasillarse en este grupo, como el carcinoma ductal in situ de bajo grado, cuya morfología se superpone a la hiperplasia ductal usual. En estos casos es mandatorio realizar biopsia trucut o escisional.

Entre las causas de que un diagnóstico sea equívoco o no categórico (atípico o sospechoso) pueden ser: la inexperiencia de quien toma la muestra, pues el extendido puede ser hemorrágico o hipocelular. Inexperiencia de quien lee la laminilla y la superposición de las características citológicas entre lesiones benignas y malignas. (Kocjan, 2006).

10.6.5. Categoría 5. Maligno.

Esta categoría se reserva para los casos en que cumple los diferentes criterios diagnósticos de malignidad sin hallazgos discrepantes. Ninguna característica por sí sola es diagnóstica de malignidad incluyendo la hipercelularidad y la atipia marcada, estas pueden verse en procesos benignos.

Siguiendo estrictamente los criterios la posibilidad de falsos positivos es escasa, sin embargo, pueden darse casos de falsos negativos, un caso común es el carcinoma lobulillar en el que la celularidad es baja y la atipia leve. El manejo de estos casos incluye biopsia trucut o escisional. Es mandatorio realizar estudios de inmunohistoquímica para el tratamiento neoadyuvante, este puede hacerse en la biopsia o en el bloque celular de la punción. (Field *et al.*, 2020).

Las características citomorfológicas principales de malignidad, fundamentalmente encontradas en el carcinoma ductal infiltrante son las siguientes:

- Hiper celularidad.
- Pérdida de cohesión de las células ductales. Formación de grupos poco cohesivos, con células sueltas displásicas.
- Ausencia de células mioepiteliales.
- Características atípicas citológicas: agrandamiento nuclear, hiper cromasia, nucléolos prominentes. (Zhou *et al.*, 2020) (Figura 2)

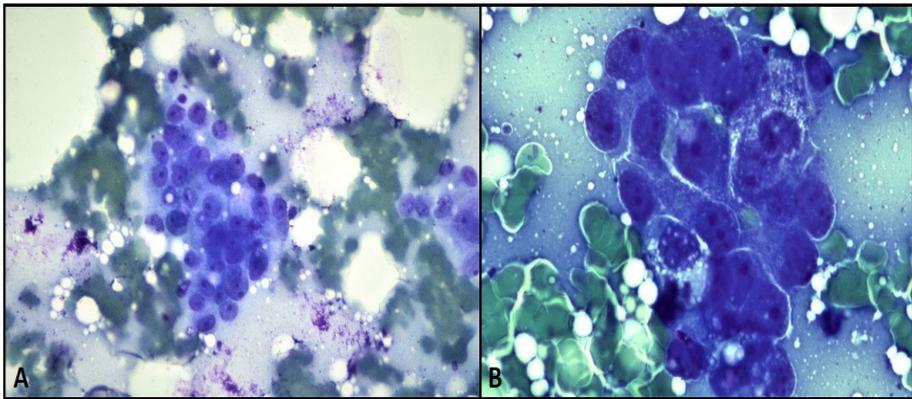


Figura 2. Citología de glándula mamaria, características de malignidad. Grupos de células epiteliales pleomórficas, núcleos irregulares, con cromatina grumosa y nucléolos conspicuos. Extendidos convencionales, Técnica de Giemsa. A 20x, B 60x.

Entre las diversas formas de evaluar la citología mamaria por punción con aguja fina, destaca el sistema citológico de Masson y cols., para distinguir enfermedades proliferativas, benignas y malignas, siendo la modificación de esta realizada por Nandini, una de las más utilizadas, teniendo una alta concordancia con los estudios histopatológicos. (Tabla 1) (Cherath y Chithrabhanu).

Tabla 1. Sistema de interpretación de Citología de Aspirado con Aguja Fina de mamaA. (Índice de Massod modificado)

<i>Agrupación Celular</i>	<i>Pleomorfismo celular</i>	<i>Células mioepiteliales</i>	<i>Anisonucleosis</i>	<i>Nucléolo</i>	<i>Condensación de la cromatina</i>	<i>Score</i>
Monocapa	Ausente	Abundantes	Ausente	Ausente	Ausente	1
Superposición nuclear	Leve	Moderada	Leve	Micronucléolo	Raro	2
Agrupación	Moderado	Pocas	Moderada	Micronucléolos con algunos macronucléolos	Ocasional	3
Pérdida de cohesión	Conspicuo	Ausentes	Conspicua	Predominio de macronucléolos	Frecuente	4
Score Total. (suma)						
- Enfermedad no proliferativa de la mama: 6 –8						
- Enfermedad proliferativa de la mama sin atipia: 9– 14						
- Enfermedad proliferativa de la mama sin atipia: 15 – 18						
- Carcinoma in situ / Carcinoma: 19 – 24						

Referencias bibliográficas

- Arul, P., & Masilamani, S. (2017). Application of National Cancer Institute recommended terminology in breast cytology. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 13(1), 91.
- Bibbo, M., & Wilbur, D. (2014). *Comprehensive Cytopathology E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Cherath, S. K., & Chithrabhanu, S. M. (2017). Evaluation of Masood's and modified Masood's scoring systems in the cytological diagnosis of palpable breast lump aspirates. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 11(4), EC06.
- Cibas, E. S., & Ducatman, B. S. (2013). *Cytology E-Book: diagnostic principles and clinical correlates*. Elsevier Health Sciences.
- Field, A. S. (2016). Fine needle aspiration biopsy cytology of breast: a diagnostic approach based on pattern recognition. *Practical Cytopathology: A Diagnostic Approach E-Book: A Volume in the Pattern Recognition Series*, 147.
- Field, A. S. (2017). Breast FNA biopsy cytology: Current problems and the International Academy of Cytology Yokohama standardized reporting system. *Cancer Cytopathology*, 125(4), 229-230.
- Field, A., Raymond, W., Rickard, M., y Schmitt, F. (2020). Breast fine needle aspiration biopsy cytology: the potential impact of the International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine Needle Aspiration Biopsy Cytopathology and the use of rapid on-site evaluation. *Journal of the American Society of Cytopathology*, 9(2), 103-111.
- Field, A., Schmitt, F., Vielh, P. (2017). IAC standardized reporting of breast fine-needle aspiration biopsy cytology. *Acta Cytologica*, 61(1), 3-6.
- Kocjan, G. (2006). Diagnostic dilemmas in FNAC cytology: Difficult breast lesions. *Fine Needle Aspiration Cytology: Diagnostic Principles and Dilemmas*, 181-211.

- Li, X. Q., Xu, F., Lei, C. Q., Li, J., & Jiang, H. C. (2020). Accuracy for cytological evaluation in the detection of breast cancer among patients with pathologic nipple discharge: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Chinese Medical Journal*, 133(04), 435-443.
- Ly A., Kong C. (2013). Fine Needle Aspiration Cytology. En: Atkins K. Kong C. editors. *Practical Breast Pathology, A Diagnostic Approach*. Elsevier Saunders: Philadelphia., p- 235 – 276.
- Novita G. Frasson A. Camargo E. Zerwes F. Pimentel F. EditorS. (2017). *Breast Diseases An Evidence-Based Pocket Guide*. Switzerland; Springer Nature.
- O'Malley, F. P., Pinder, S. E., & Mulligan, A. M. (2011). *Breast Pathology E-Book: A Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology*. Elsevier Health Sciences.
- Rosenthal D. editor. *Breast Cytopathology*. 2007. New York: Springer; 2007. P 1 – 15.
- Zhou Ch., Wang G., Hayes M. Fine-NeedleE. (2020). Cytology of the Breast, En: Xu H. et al. eds., *Practical Cytopathology, Practical Anatomic Pathology*, 1st Ed. Switzerland: Springer Nature. p185 – 202

Capítulo 11

11. Descarga por el pezón

Dr. Darwin Rubén Astudillo Navarrete

Dra. Adriana Lourdes Cango Apolo

En las diferentes etapas de la vida la glándula mamaria puede presentar actividad secretora fisiológica: recién nacido, durante pubertad y post menopausia, además en embarazo y lactancia. Durante sus años reproductivos, hasta el 80 por ciento de las mujeres tendrán un episodio de secreción del pezón. (Caballero *et al.*, 2011).



Figura 1. Descarga por el pezón.

Fuente: **Centro** de Oncología Quirúrgica Dr. Darwin Astudillo Navarrete.

Los procesos benignos producen secreción por el pezón en un 10-15 % aproximadamente y los malignos hasta en un 4 %. La secreción del pezón es la tercera causa de consulta por patología mamaria, después del dolor y la neoplasia mamaria.

El sistema endocrino coordina el desarrollo de la glándula mamaria con el desarrollo reproductivo y la demanda de leche. Hay tres categorías de hormonas involucradas. Los niveles de las hormonas reproductivas, estrógenos, progesterona, lactógeno placentario, prolactina y oxitocina, cambian durante el desarrollo o la función reproductiva y actúan directamente sobre la glándula mamaria para provocar cambios en el desarrollo o coordinar el suministro de leche a la descendencia. Las hormonas metabólicas, cuyo papel principal es regular las respuestas metabólicas a la ingesta de nutrientes o al estrés, a menudo también tienen efectos directos en la glándula mamaria. Las hormonas importantes a este respecto son la hormona del crecimiento, los corticosteroides, la hormona tiroidea y la insulina. Recientemente se ha reconocido una tercera categoría de hormonas, las hormonas mamarias. Actualmente incluye hormona de crecimiento, prolactina, proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) y leptina. Debido a que un embarazo a término en la vida temprana se asocia con una reducción en la carcinogénesis de seno, la comprensión de los mecanismos por los cuales estas hormonas producen la diferenciación secretora puede ofrecer pistas para la prevención del cáncer de seno. (Neville, McFadden y Forsyth, 2002).

11.1. Causas de descarga por el pezón

La secreción del pezón se clasifica como producción normal de leche (lactancia), secreción fisiológica del pezón (galactorrea) o secreción patológica (sospechosa) según las características de presentación:

Lactancia: los productos secretores normales de la mama son la leche y el calostro. Durante el embarazo y el posparto, las glándulas mamarias se desarrollan y producen leche en respuesta a una serie de fuerzas físicas y bioquímicas. La secreción de leche puede continuar durante al menos seis meses después del parto o después de la interrupción de la lactancia. (Neville, McFadden y Forsyth, 2002)

11.2. Secreción fisiológica del pezón. (galactorrea):

La galactorrea se define como la excreción de leche o la secreción de un líquido similar a la leche de la mama en ausencia de parto o más allá de los seis meses del posparto en una mujer que no está dando de mama. (Leung y Pacaud, 2004).

La secreción puede ser intermitente o persistente, escasa o abundante, que fluye con facilidad o luego de exprimir la mama, unilateral o bilateral. Es más común en mujeres de 25 a 35 años, en mujeres post parto y menos común en niños o nulíparas. También puede ocurrir en hombres. En los niños o adolescentes, pero en menor frecuencia. La galactorrea puede provocar ansiedad en el médico y el paciente y puede ser la expresión de un trastorno importante. (Leung y Pacaud, 2004)

Después de la infancia, la galactorrea suele estar inducida por fármacos como los antipsicóticos de primera y segunda generación, antidepresivos tricíclicos, antieméticos, antihipertensivos, opioides. Sin embargo, la causa patológica más común de la galactorrea es un tumor hipofisario. Otras causas son las lesiones hipotalámicas e hipofisarias, la estimulación neurogénica, los trastornos tiroideos, la insuficiencia renal crónica, anomalías endocrinas o también otras afecciones médicas.

Secreción patológica. (sospechosa) del pezón: la secreción de líquidos distintos a la leche puede deberse a un proceso patológico en la mama. La descarga suele ser generalmente unilateral y localizada en un solo conducto, persistente y espontánea. Puede ser serosa (claro o amarillo), sanguínea (sanguinolenta) o serosanguinolenta. Las etiologías comunes de secreción patológica del pezón incluyen:

Papiloma: El papiloma benigno es la causa más común de secreción patológica del pezón, 57 por ciento. (Vargas *et al.*, 2006). Un papiloma es

un tumor papilar que crece desde el revestimiento del conducto mamario. Los papilomas intraductales son generalmente solitarios, y frecuentemente con descarga sanguínea del pezón, pueden estar localizados en grandes o pequeños conductos y dentro del lumen ductal, pueden ocasionalmente albergar áreas de atipia o carcinoma ductal in situ. (DCIS) (IMSS, sf)

Ectasia ductal: se define como la dilatación de los ductos principales o secundarios que alcanzan un diámetro superior a los 3 mm ecográficamente, y se considera que se produce sobre todo en mujeres perimenopáusicas, entre 40 y 60 años, aunque puede presentarse a cualquier edad. Puede permanecer silente durante largo tiempo y a menudo sin manifestaciones clínicas. La ecografía ducto-radial es un método excelente de diagnóstico y seguimiento. (Amorós y Dolfin, 2010).

La etiopatogenia es, pues, incierta, pero probablemente el origen sea la dilatación del conducto por atrofia; la descamación del epitelio plano estratificado que lo tapiza se mezcla con material lipídico de la secreción glandular y ésta es la causa de un espesamiento o “sebo” que se va extendiendo por el ducto. Esta secreción es la que continúa produciendo más dilatación del conducto con las reacciones inflamatorias y fibrosis consecuentes. (Amorós y Dolfin, 2010).

Cáncer: En el trabajo del Institut Gustave-Roussay (IGR) en Villejuif, Francia, se evaluaron 267 pacientes con secreción primaria del pezón intervenidos entre el 1 de enero de 1960 y diciembre de 1974. En todos los casos, la secreción del pezón fue sintomática, espontánea y representó la razón principal de la consulta del paciente. Entre estos, la enfermedad fibroquística y la ectasia de los conductos fueron las principales causas de secreción del pezón en el 42 % de las muestras quirúrgicas. El 21 % de los pacientes tenía carcinoma y el 35 % tenía papiloma intraductal. Sin embargo, la incidencia general de malignidad fue del 4,8 % entre las 1.145 mujeres con secreción del pezón. (Murad, Contesso y Mouriesse, 1982)

Infeción: La mastitis periductal es una afección inflamatoria de los conductos subareolares; La causa es desconocida. La mayoría de los pacientes con mastitis periductal son fumadores. Se ha postulado que fumar está asociado con el daño de los conductos subareolares, con necrosis tisular y posterior infección. Las sustancias tóxicas en el humo del cigarrillo pueden dañar los conductos directamente o puede haber un efecto hipóxico localizado.

La mastitis periductal también se asocia con metaplasia escamosa, que es probablemente una consecuencia de la inflamación continua. Se ha sugerido que la metaplasia escamosa puede conducir a la obstrucción parcial del conducto con dilatación posterior e inflamación secundaria e infección. Sin embargo, como los conductos normales están bloqueados por la queratina, el autor considera que la obstrucción del conducto, la dilatación del conducto y la metaplasia escamosa no son precursores de la inflamación periductal o de factores etiológicos relevanteS. (Dixon *et al.*, 1996)

11.3. Cuadro Clínico

Una historia clínica completa y un examen físico exhaustivo se debe realizar en todas las mujeres no lactantes con secreción del pezón para determinar si es fisiológica o patológica.

En antecedentes de la enfermedad actual se deben registrar lo siguiente: Si la descarga de corriente es unilateral o bilateral / su color / su duración o frecuencia / Si es espontánea o se produce solo con la estimulación del pezón / Si hay un tumor o dolor mamario. El riesgo de cáncer es mayor cuando la descarga es espontánea, con sangre, unilateral, uniductal, asociada con una masa mamaria y / u ocurre en una mujer peri o postmenopáusica. También se debe obtener una historia de trauma reciente como la manipulación vigorosa del pezón por parte de la paciente o su pareja.

La aparición reciente de amenorrea u otros síntomas de hipogonadismo (sofocos, sequedad vaginal) deben provocar la consideración de hiperprolactinemia. Se deben incluir posibles causas de hiperprolactinemia, incluidos insuficiencia renal, embarazo, hepatopatías y trastornos tiroideos, como antecedentes de infertilidad, hipertensión, depresión, lactancia, patrones menstruales y cáncer. Se debe preguntar específicamente sobre fármacos que puedan causar una liberación de prolactina, como los anticonceptivos orales, antihipertensivos (p. ej., metildopa, reserpina, verapamilo), antagonistas H₂ como la cimetidina o ranitidina, opiáceos o antagonistas de la dopamina D₂, muchos medicamentos psicoactivos, incluidos fenotiazinas y antidepresivos tricíclicos. (Kosir y Wayne, 2019).

11.4. Examen físico:

Los objetivos específicos del examen físico son:

La clásica inspección basada en la simetría y el contorno de los senos, la posición de los pezones, las cicatrices y el patrón vascular, así como cualquier evidencia de retracción de la piel, hoyuelos, edema o eritema, ulceración o formación de costras en el pezón y cambios en el color de la piel. Especialmente, se debe examinar la piel que cubre el seno y el complejo areola pezón para detectar lesiones que puedan manchar la ropa y simular la secreción del pezón. Algunos ejemplos son la enfermedad de Paget, las picaduras de insectos, las infecciones locales y el eccema. Como regla principal a todas las lesiones sospechosas de la piel se debe realizar una biopsia. Identificar el conducto o los conductos involucrados a nivel del pezón.

Si no se produce secreción, una compresa caliente colocada en los senos aumentará las posibilidades de detectar la secreción mamaria. Se debe aplicar una presión suave y firme en la base de la areola (no en el pezón), en el sitio donde normalmente se aplica la boca del recién nacido. El

masaje desde la periferia hacia el complejo areolar-pezón también puede ayudar. (Klinberg, 2003). Las mamas se palpan en busca de masas y signos de linfadenopatía en la axila y la región supraclavicular.

Existen algunos signos de alarma que siempre deben llamar la atención como son: Secreción espontánea, Edad ≥ 40 , Secreción unilateral, Secreción sanguinolenta, Masa palpable.

11.5. Diagnóstico:

La evaluación de laboratorio debe incluir una prueba de embarazo, niveles de prolactina, pruebas de función renal y tiroidea. Generalmente en imagen comenzamos con una ecografía mamaria focalizada de alta resolución y una mamografía diagnóstica bilateral si la paciente tiene alrededor de 40 años de edad o más. En caso de pacientes que han tenido una mamografía reciente. (<6 meses) o están embarazadas pueden someterse a una ecografía mamaria sola.

Ecografía: El ultrasonido proporciona una herramienta útil para el diagnóstico de la enfermedad ductal, ya que se dirige al área periareolar y proporciona visualización de los conductos dilatados y cualquier nódulo dentro de ellos. La ecografía es especialmente útil para identificar lesiones dentro de los conductos mamarios; Permite la visualización de patología ductal tan pequeña como 0.5 mm de diámetro. Al evaluar la descarga patológica del pezón, la ecografía puede identificar del 63 al 69 por ciento de las lesiones no visibles en la mamografía. (Rissanen *et al.*, 2007).

La ecografía de alta frecuencia desempeña un papel importante en la detección de la enfermedad ductal benigna, tanto para el diagnóstico como para la clasificación de masas focales y la ectasia de los conductos mamarios. Pueden usarse como un método de imagen complementario a la galactografía o como una alternativa valiosa cuando la galactografía no está disponible.

En resumen, la ecografía es un método valioso para localizar anomalías intraductales, especialmente lesiones papilomatosas, en pacientes con secreción del pezón sin otros hallazgos clínicos o radiológicos. La localización preoperatoria con arpón guiada por ecografía se puede utilizar con éxito en lugar de la tinción convencional con azul de metileno en casos con problemas en la canalización del conducto de descarga. La galactografía sigue siendo útil para identificar las causas malignas de secreción del pezón, que solo se puede ver como dilatación del conducto en la ecografía. (Rissanen *et al.*, 2007).

Aunque el ultrasonido es más sensible que la mamografía, es menos específico para diferenciar las lesiones benignas de las malignas. En una serie de 52 pacientes con sospecha de enfermedad ductal, la ecografía tenía una sensibilidad del 97 por ciento y una especificidad del 60 por ciento con un valor predictivo positivo del 95 por ciento. (Ballesio *et al.*, 2007).

Mamografía: La mamografía es la modalidad de imagen de primera línea para la evaluación de la secreción patológica del pezón en la mayoría de las prácticas. Aunque es la mejor modalidad para identificar lesiones sospechosas en el seno, la mamografía puede no mostrar cánceres o lesiones de alto riesgo que son pequeñas, que carecen de calcificaciones o son completamente intraductales [Berger *et al.*, 2017]. La sensibilidad y la especificidad de la mamografía para la detección de cáncer o lesiones de alto riesgo como el papiloma o la atipia varían del 7 al 10 y del 94 al 100 por ciento, respectivamente. (Adepoju *et al.*, 2005).

En la actualidad, la adición de tomosíntesis mamaria digital (DBT, también conocida como mamografía 3-D) a la mamografía digital convencional (también conocida como mamografía 2-D) aumenta las tasas de detección de cáncer y puede aumentar el valor predictivo positivo del examen. (Sharpe *et al.*, 2016).

La tomosíntesis es una modificación de la mamografía digital que utiliza una fuente de rayos X en movimiento y un detector digital. Con DBT, se toman una serie de mamografías de baja dosis en varios ángulos. Estas imágenes bidimensionales se utilizan para reconstruir imágenes tridimensionales de los senos utilizando algoritmos informáticos para generar múltiples cortes delgados. (generalmente de 1 mm) en el mismo plano que la mamografía. (Sharpe *et al.*, 2016).

Resonancia magnética Nuclear: Las pacientes con secreción patológica del pezón, pero mamografía y ultrasonido negativos pueden someterse a imágenes de resonancia magnética de la mama. La resonancia magnética mamaria es la modalidad preferida para este entorno en muchas instituciones dada su sensibilidad con especificidad moderada. La resonancia magnética con contraste ha demostrado sensibilidades del 93 al 100 por ciento para los cánceres invasivos, así como para las lesiones papilares benignas; sin embargo, se ha informado que la especificidad es tan baja como 37 por ciento. (Lee *et al.*, 2017). Algunos estudios respaldan su uso sobre la ductoscopia debido a su mayor sensibilidad y especificidad; Sin embargo, esto sigue siendo controversial.

Un metaanálisis que compara la resonancia magnética versus la galactografía para la secreción patológica del pezón encontró una mayor precisión diagnóstica para la resonancia magnética en la detección del cáncer. Diez artículos fueron analizados para un total de 921 pacientes. La calidad del estudio fue alta, con un bajo riesgo de sesgo y pocas preocupaciones con respecto a la aplicabilidad. La sensibilidad combinada para cualquier anomalía fue significativamente mayor para la RM, con 92 % (IC 95 %, 85-96 %), que para la galactografía, con 69 % (IC 95 %, 59-78 %) ($p < 0.001$). La especificidad agrupada fue 76 % (IC 95 %, 49-92 %) para IRM versus 39 % (IC 95 %, 16-69 %) para galactografía. ($p < 0.001$). La sensibilidad y especificidad agrupadas para la detección del cáncer se calcularon solo para IRM y fueron del 92 % (IC 95 %, 74-98 %) y 97 % (IC

95 %, 80-100 %), respectivamente. Se colige que este metaanálisis muestra un mayor rendimiento diagnóstico de la RM en comparación con el de la galactografía en la detección de cualquier tipo de lesión en pacientes con secreción patológica del pezón. Además, la alta sensibilidad y la muy alta especificidad para el cáncer por MRI podrían confirmarse en este entorno clínico. Si la mamografía y la ecografía son negativas, se debe preferir la RM sobre la galactografía para una evaluación adicional. (Berger *et al.*, 2017).

Galactografía: la galactografía es un estudio delicado y técnicamente desafiante que solo se puede realizar si la secreción del pezón es reproducible en el examen físico. Durante un examen de galactografía, el orificio del pezón de descarga se cánula e inyecta con una pequeña cantidad de material de contraste, lo que permite que una mamografía posterior visualice un defecto de llenado. La lesión intraductal aparecerá como un defecto de llenado intraductal, una obstrucción ductal completa o una irregularidad de la pared. Sin embargo, la ausencia de una lesión en el galactograma no excluye un cáncer. (Berger *et al.*, 2017).

La galactografía no debe realizarse en pacientes con mastitis o un absceso mamario, ya que podría empeorar la inflamación. La galactografía puede causar mastitis si se inyecta demasiado material de contraste o si se usa demasiada presión durante la inyección, lo que resulta en la perforación del conducto y la extravasación del material de contraste.

La galactografía por resonancia magnética proporciona una imagen tridimensional y puede mostrar la forma precisa y la ubicación del conducto anormal y la lesión en el seno. Sin embargo, esta técnica no revelará conductos que no estén dilatados o aquellos con baja intensidad de señal en imágenes con mucho peso de T2 debido a hemorragia o la presencia de contenido proteico dentro del conducto. La ductografía es un mal predictor de la patología subyacente y no puede excluir malignidad. (Berger *et al.*, 2017).

Ductoscopia: es otro método mínimamente invasivo para la evaluación y el tratamiento de la secreción del pezón. La ductoscopia mamaria (DM) es una técnica endoscópica recientemente desarrollada que permite la visualización directa y el examen de biopsia del epitelio ductal mamario donde se originan la mayoría de los cánceres. El procedimiento puede realizarse bajo anestesia local en el consultorio.

Desde su introducción en 1988, el tamaño y la resolución de los endoscopios han mejorado significativamente con el tiempo, Con la ayuda de endoscopios submilimétricos y la distensión del conducto con aire o solución salina, es posible visualizar las lesiones intraductales que causan secreción patológica del pezón.

Cuando se identifica una lesión intraductal solitaria, se extirpa quirúrgicamente o se realiza una biopsia, ambas a través de una incisión en la piel por separado. La escisión quirúrgica se guía por transiluminación desde el ductoscopio; Cuando se planifica una biopsia, la punta del ductoscopio se identifica con una ecografía para poder realizar una biopsia percutánea de las lesiones ubicadas cerca de la punta del endoscopio. Las lesiones intraluminales múltiples están asociadas con una tasa mucho más alta de cáncer clínicamente oculto y, cuando se encuentran, deben extirparse quirúrgicamente.

La ductoscopia mamaria puede reducir el número y el alcance de las cirugías de escisión del conducto para la secreción patológica del pezón., pero existe una clara necesidad de diseñar ensayos clínicos prospectivos que evalúen su papel potencial en el cribado del cáncer de mama, orientando estrategias de reducción de riesgos y como un complemento de la cirugía de conservación de la mama. (Escobar *et al.*, 2006).

Citología: no se recomienda la citología de la descarga o de una muestra de lavado ductal, porque el resultado no afecta el manejo [7,31]. Técnicamente,

sería difícil distinguir las células crecidas o apoptóticas de las células atípicas, y los hallazgos citológicos anormales no pueden localizarse fácilmente en una lesión específica. Sin embargo, Fernández –Cid y cols menciona los cuadros citológicos más comunes en un derrame por el pezón. (Fernández-Cid, 2000):

- a. **Galactorrea:** fondo latescente y células espumosas
- b. **Ectasia ductal:** fondo denso y espeso, de tipo cianófilo con algunas células espumosas aisladas.
- c. **Mastopatía fibroquística:** fondo limpio con células espumosas, ductales y núcleos desnudos bien conservadas.
- d. **Comedomastitis:** abundantes escamas córneas y componente leucocitario de tipo crónico.
- e. **Galactoforitis:** extensión inflamatoria típica con presencia de polimorfonucleares.
- f. **Papilomas:** fondo sero hemático con grupos de células ductales en disposición morular.
- g. **Carcinomas:** fondo sucio hemático, con presencia de células ductales atípicas.

Biopsia: las imágenes no diferencian de manera confiable los cánceres o las lesiones de alto riesgo. (p. Ej., Papiloma o atipia) de las lesiones benignas que causan secreción del pezón, por esta razón, las anomalías detectadas en la mamografía, la ecografía o la resonancia magnética requieren una biopsia con aguja gruesa guiada por imagen con colocación de clip para marcar la lesión biopsiada o una biopsia incisional previoradio marcaje. Del resultado de la biopsia dependerá el tratamiento definitivo.

A veces cuando existen lesiones de piel asociadas en el complejo areola pezón merecen un examen minucioso y por su puesto una biopsia que se incluye la piel, ya que estos pueden ser los primeros signos de enfermedad de Paget de la mama. (Freud *et al.*, 1977).

Embarazo y lactancia: Durante el segundo o tercer trimestre embarazo o en la lactancia la secreción patológica del pezón se puede presentar hasta en un 20 por ciento. Cuando se presenta como una secreción hemática o sero-sanguinolenta debido a la hipervascularidad del tejido mamario en desarrollo, lo cual es benigno, no requiere tratamiento. (Scott-Conner y Schorr, 1995).

Algunas autoras a la secreción sanguinolenta del pezón durante los primeros días de lactancia le han denominado “síndrome de la tubería oxidada”(Del Valle y Salinas, 2014). El color de la leche varía de rosa a rojo o marrón y generalmente se resuelve en unos pocos días. Esto debería diferenciarse de la colonización de la leche materna por *Serratia marcescens*, que puede causar una decoloración rosa brillante, generalmente en el período posparto temprano, esta bacteria se ha asociado con varias enfermedades e incluso la muerte. Se ve con mayor frecuencia en los entornos de cuidados intensivos. La decoloración de la leche materna puede conducir a la interrupción prematura de la lactancia, reconocimiento temprano y el tratamiento antes del desarrollo de la infección para volver a amamantar. (Del Valle y Salinas, 2014).

En general, no hay contraindicación para los bebés que consumen leche que contiene un poco de sangre. Si la secreción del pezón con sangre persiste durante más de una semana, también se deben considerar otras causas de la leche con sangre y la paciente debe ser evaluada para identificar la causa de la descarga patológica del pezón.

Sin embargo, los problemas más comunes son las complicaciones infecciosas, desde la estasis de la leche o la mastitis hasta la formación de un absceso franco. Galactoceles, quistes llenos de leche no infectados, presentes como masas sensibles, en estos casos la aspiración es diagnóstica y curativa.

Si se presenta una secreción patológica persistente del pezón durante el embarazo deben someterse a una ecografía mamaria. Si el resultado es negativo, pueden seguirse y realizarse un examen adicional después del parto. Si se identifica una lesión sospechosa en la ecografía, se puede realizar una core biopsia eco-guiada y se debe tratar de acuerdo con el resultado de la biopsia. (Scott-Conner y Schorr, 1995).

Tratamiento: cuando tenemos una secreción fisiológica del pezón o galactorrea, a menudo es causada por hiperprolactinemia, que puede ser secundaria a medicamentos como ya lo anotamos anteriormente, tumores pituitarios, anomalías endocrinas u otras afecciones médicas, que deberían en conjunto estudiarse etiológicamente.

También puede ocurrir galactorrea idiopática transitoria. (con nivel de prolactina normal), generalmente en mujeres premenopáusicas. Si el estudio es negativo, la mujer puede estar segura de que es benigna y volver a ser evaluada en dos o tres meses.

Las mujeres no lactantes con secreción patológica del pezón deberían tratarse quirúrgicamente después de que se realizado un estudio diagnóstico exhaustivo.

El tipo de cirugía dependerá del resultado de los estudios de imagen y de del estudio de histopatología de la biopsia. De todas formas, se sugiere que todas las lesiones benignas con características de alto riesgo se extirpen quirúrgicamente para descartar malignidad concomitante, así como para aliviar la secreción del pezón. (Montroni *et al.*, 2010)

El cirujano oncólogo o mastólogo puede optar por extirpar selectivamente un solo conducto o todo el sistema ductal, dependiendo de si la secreción patológica del pezón se puede localizar en un solo conducto. Cuando se puede identificar el conducto de descarga en el pezón con la ayuda

de una sonda, inyección de azul de metileno u otro método, se puede extirpar un conducto único sin dañar los otros elementos ductales. Este es el enfoque preferido en pacientes que desean preservar la capacidad de amamantar y pueden preservar la capacidad del pezón para responder al estímulo sexual, además que puede conservar la sensibilidad del pezón. (Sakorafas, 2001).

Alternativamente, se puede realizar una resección amplia de la zona del pezón. (operación de **Adair**). En este procedimiento, la piel areolar se disecciona hacia atrás con una disección suave hacia la región subareolar, donde el conducto anormal se puede identificar como más grande y más oscuro que los otros conductos lactíferos. Se debe tener cuidado para eliminar de 2 a 3 cm de parénquima mamario profundo hasta el pezón, maximizando así las posibilidades de extirpar la lesión objetivo. (Hadfield, 1968).

Es importante orientar la muestra para permitir la escisión dirigida de los márgenes quirúrgicos si el cáncer es el diagnóstico final. Además, se debe obtener una radiografía de la muestra si se realizó la localización para garantizar la eliminación del área radio marcada.

Referencias Bibliográficas

- Adepoju, L. J., Chun, J., El-Tamer, M., Ditkoff, B. A., Schnabel, F., & Joseph, K. A. (2005). The value of clinical characteristics and breast-imaging studies in predicting a histopathologic diagnosis of cancer or high-risk lesion in patients with spontaneous nipple discharge. *The American journal of surgery*, 190(4), 644-646.
- Amorós, J., Dolfín G. (2010). Ectasia ductal. *Revista digital de Ecografía Clínica* 1(2).
- Ballesio, L., Maggi, C., Savelli, S., Angeletti, M., Rabuffi, P., Mangano, L., & Porfiri, L. M. (2007). Adjunctive diagnostic value of ultrasonography evaluation in patients with suspected ductal breast disease. *La radiologia medica*, 112(3), 354-365.
- Berger, N., Luparia, A., Di Leo, G., Carbonaro, L. A., Trimboli, R. M., Ambrogi, F., & Sardanelli, F. (2017). Diagnostic performance of MRI versus galactography in women with pathologic nipple discharge: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Roentgenology*, 209(2), 465-471.
- Caballero, H., Tapia, L., Meza, J., Reyes, L., Cortés, L y Castro, I. (2011). *Guía de referencia y contrarreferencia. Cirugía de mamas: descarga por el pezón* Departamento de Gestión Hospitalaria. Atacamá –Chile.
- Del Valle, C. A., & Salinas, E. T. (2014). Pink breast milk: *Serratia marcescens* colonization. *American Journal of Perinatology Reports*, 4(02), e101-e104.
- Dixon, J., Ravisekar, O., Chetty, U., Anderson, T. (1996). Periductal mastitis and duct ectasia: different conditions with different aetiologies.
- Escobar, P. F., Crowe, J. P., Matsunaga, T., & Mokbel, K. (2006). The clinical applications of mammary ductoscopy. *The American journal of surgery*, 191(2), 211-215.
- Fernández-Cid, A. (2000). *Mastología*. Masson.
- Freund, H., Maydovnik, M., Laufer, N., & Durst, A. L. (1977). Paget's disease of the breast. *Journal of Surgical Oncology*, 9(1), 93-98.

- Hadfield, G. J. (1968). Further experience of the operation for excision of the major duct system of the breast. *Journal of British Surgery*, 55(7), 530-535.
- Instituto Mexicano de Seguridad Social. (IMSS) (s.f). Diagnóstico y Tratamiento de la Patología Mamaria Benigna en primer y segundo nivel de atención. Guía de Referencia Rápida.
- Klimberg V. S. (2003). Nipple discharge: more than pathologic. *Annals of surgical oncology*, 10(2), 98–99. <https://doi.org/10.1245/aso.2003.12.018>
- Kosir M.,WaynE. (2019). State University School of Medicine. MANUAL MSD. Versión para profesionales . Secreción por el pezón.
- Lee, S. J., Trikha, S., Moy, L., Baron, P., Green, E. D., Heller, S. L., ... & Newell, M. S. (2017). ACR appropriateness criteria® evaluation of nipple discharge. *Journal of the American College of Radiology*, 14(5), S138-S153.
- Leung, A., y Pacaud, D. (2004). Manejo y diagnóstico de la Galactorrea. *Am. Fam Physician*. 70(3):543-50.
- Montroni, I., Santini, D., Zucchini, G., Fiacchi, M., Zanotti, S., Ugolini, G., ... & Taffurelli, M. (2010). Nipple discharge: is its significance as a risk factor for breast cancer fully understood? Observational study including 915 consecutive patients who underwent selective duct excision. *Breast cancer research and treatment*, 123(3), 895-900.
- Morrogh, M., Morris, E. A., Liberman, L., Borgen, P. I., & King, T. A. (2007). The predictive value of ductography and magnetic resonance imaging in the management of nipple discharge. *Annals of Surgical Oncology*, 14(12), 3369-3377.
- Murad, T., Contesso, G., Mouriesse, H. (1982). Nipple discharge from the breast. *Ann Surg*.
- Neville, M. C., McFadden, T. B., & Forsyth, I. (2002). Hormonal regulation of mammary differentiation and milk secretion. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 7(1), 49-66.

- Rissanen, T., Reinikainen, H., & Apaja-Sarkkinen, M. (2007). Breast sonography in localizing the cause of nipple discharge: comparison with galactography in 52 patients. *Journal of ultrasound in medicine*, 26(8), 1031-1039.
- Sakorafas, G. H. (2001). Nipple discharge: current diagnostic and therapeutic approaches. *Cancer treatment reviews*, 27(5), 275-282.
- Scott-Conner, C. E., & Schorr, S. J. (1995). The diagnosis and management of breast problems during pregnancy and lactation. *The American journal of surgery*, 170(4), 401-405.
- Sharpe Jr, R. E., Venkataraman, S., Phillips, J., Dialani, V., Fein-Zachary, V. J., Prakash, S., ... & Mehta, T. S. (2016). Increased cancer detection rate and variations in the recall rate resulting from implementation of 3D digital breast tomosynthesis into a population-based screening program. *Radiology*, 278(3), 698-706.
- Vargas, H, Vargas, M., Eldrageely, K., Gonzalez, K. D., & Khalkhali, I. (2006). Outcomes of clinical and surgical assessment of women with pathological nipple discharge. *The American surgeon*, 72(2), 124-128.

Capítulo 12

Patología Benigna de la Mama

Dr. Darwin Rubén Astudillo Navarrete

Dr. Byron Andrés Pinzón Espinoza.

Se entiende por patología benigna de la mama a un conjunto de afecciones que se caracterizan por alteraciones benignas en el tejido mamario.

Dichas variaciones responden a componentes de tipo hormonal, elementos externos como son los conductas nutricionales y estilos de vida, instaurando entre si un grupo de variados signos y síntomas, mismos que se manifiestan por mastalgia, nodularidad, irritación, turgencia, infección, secreción, inflamación y descarga por el pezón. (Aguilar, 2003).

12.1. Anomalías en el desarrollo

Las irregularidades en el desarrollo de la mama se originan debido a alteraciones embriológicas, durante los cambios hormonales de la pubertad o bien tratarse de manifestaciones hereditariaS. (Camacho, 2003).

Estas anormalidades se manifiestan en:

- **Alteraciones en el número:**

Agnesia: se caracteriza por la ausencia completa de todos los componentes de la mama, incluso el tejido glandular, la areola y el pezón.



Figura 1. Agenesia mamaria bilateral.

Fuente : Centro de Oncología Quirúrgica Dr. Darwin Astudillo Navarrete.

Amastia: se establece como la ausencia de tejido glandular, con presencia o no de la areola o el pezón. (Castro Noriega,2016).



Figura 2. Amastia.

Fuente: Centro de Oncología Quirúrgica Dr. Darwin Astudillo Navarrete.

Atelia: es la ausencia, unilateral o bilateral, del pezón o de la areola. La presencia de tejido glandular en ausencia de uno de estos elementos es excepcional. (Comité de protocolos de la Academy of Breastfeeding Medicine ,2014).



Figura 3. Atelia.

Fuente : Centro de Oncología Quirúrgica Dr. Darwin Astudillo Navarrete.

Polimastia: es cuando se observa la presencia de tres o más mamas. Suele presentarse como mamas supernumerarias completas o polimastia atélica.

Politelia: se refiere a la presencia de uno o varios pezones adicionales. Se puede asociar con disgenesias urológicaS. (Delgado C.,2015).

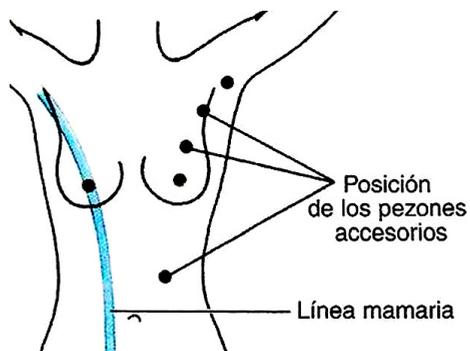


Figura 4. Polimastia y politelia.

- **Alteraciones en el tamaño:**

Hipoplasia mamaria: se caracteriza por presentar un menor desarrollo del tejido glandular mamario, debido a alteraciones en el desarrollo puberal, a la presencia o antecedente daño a nivel de los tejidos mamarios en la niñez, por insuficiencia ovárica prematura o por enfermedades crónicas del tejido conjuntivo.



Figura 5. Hipoplasia mamaria.

Fuente: **Centro** de Oncología Quirúrgica Dr. Darwin Astudillo Navarrete.

Atrofia mamaria: provocado por diferentes factores como deficiencia estrogénica, falta de respuesta del tejido mamario a un estímulo estrogénico normal, destrucción o extirpación temprana del botón mamario y en algunos casos de intersexO. (Delgado S., 2019).

Hipertrofia mamaria: se produce cuando la glándula mamaria se desarrolla de forma excesiva. La mama normal posee un volumen entre 250 y 300 cc; se considera hipertrofia entre los 300 a 600 cc, y a partir de los 1500 cc se denomina gigantomastia.



Figura 6. Hiperplasia mamaria

Fuente: **Centro** de Oncología Quirúrgica Dr. Darwin Astudillo Navarrete.

Puede ser de tres tipos:

- **Virginal o puberal:** es el crecimiento persistente de la mama, unilateral o bilateral, que se presenta durante el desarrollo puberal.
- **Hipertrofia mamaria grasa:** es la que acompaña a la obesidad, se desarrolla a partir del tejido graso mamario y no del tejido glandular.
- **Hipertrofia del embarazo y la lactancia:** es la hipertrofia masiva de la glándula mamaria durante el embarazo, su fisiopatología es desconocida y los niveles hormonales son normales.
- **Anisomastia:** es cuando una mama es diferente de su contralateral, tanto en forma, tamaño o situación. (Duarte, 2002).

• **Alteraciones de la forma**

- **Mama areolata:** conocida como mama tuberosa o en forma de ocho; se distingue por tener una base amplia sobre la cual se sitúa como una segunda mama en forma de tubo, cubierta por la areola muy amplia y dilatada. Puede considerarse como una herniación del complejo areola-pezón.

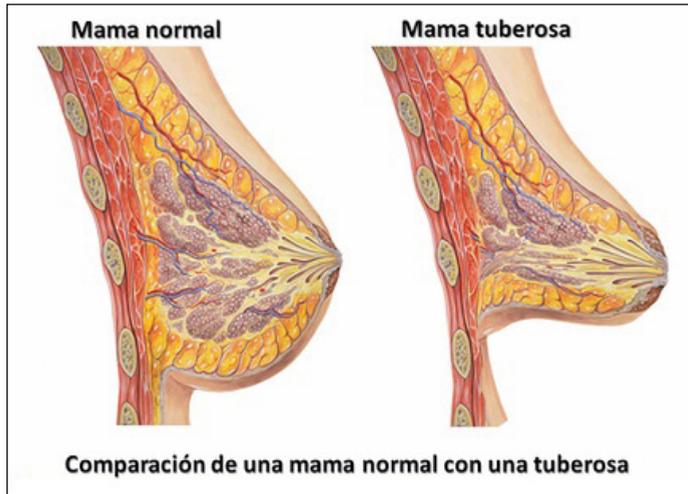


Figura 6. Mama Areolata

- **Pezón umbilicado:** se debe al acortamiento de los ductos y bandas fibróticas de la mama o al crecimiento hipoplásico del sistema ductal; es importante no confundir con la retracción del pezón por patología maligna.



Figura 7. Pezón Umbilicado

Fuente: Centro de Oncología Quirúrgica Dr. Darwin Astudillo Navarrete.

- **Sinmastia:** es una membrana que une las mamas a través de la línea medias, suele asociarse a otras anomalías de origen ectodérmico.

- **Mamas en escudo o Telemastia:** es una alteración en la implantación de las mamas, encontrándose estas en una posición muy externa. (Delgado S.,2019).

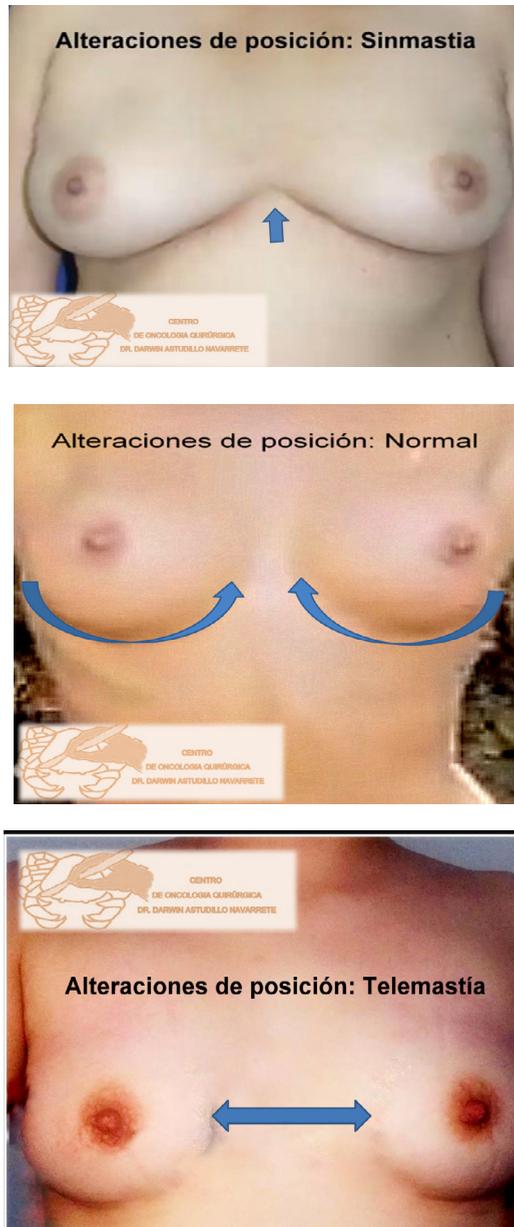


Figura 8. Alteraciones de la posición.
Fuente: Centro de Oncología Quirúrgica Dr. Darwin Astudillo Navarrete.

• Fibroadenoma



Figura 9. Fibroadenoma

Fuente : Centro de Oncología Quirúrgica Dr. Darwin Astudillo Navarrete.

Es el tumor benigno más frecuente de la mama; es un tumor fibroepitelial, no encapsulado que se describe como una masa de forma esférica o discretamente alargada de 2 a 5cm aproximadamente, lobulada, de consistencia dura o elástica, con límites bien definidos, nodular, de crecimiento lento, móvil, no se adhiere a planos profundos ni a la piel, en su mayoría son asintomáticos. (Fábregas,2015).

Los casos sintomáticos suelen presentarse como una masa dura, bien definida, dolorosa o no dolorosa. Es importante mencionar que el fibroadenoma simple no se relaciona con el cáncer de mama. Solamente los fibroadenomas complejos, aquellos que se presentan con quistes mayores de 3mm, con calcificaciones epiteliales, adenosis esclerosante o cambios en la superficie de la piel, poseen un alto riesgo de manifestar cáncer de mama. (Fernández A., 1993).

12.2. Diagnóstico clínico.

El diagnóstico se basa en los siguientes métodos:

- **Anamnesis:** los fibroadenomas aparecen frecuentemente en mujeres en edades comprendidas entre los 15 y 30 años. El síntoma más frecuente es una masa en la mama que no se reduce tras la menstruación y en ocasiones puede crecer. A veces se relaciona con mastalgia y raramente se descubren al estudiar una asimetría mamaria.
- **Inspección:** pueden protruir sobre la superficie de la piel, por lo que la maniobra de elevar los brazos en la inspección puede descubrirlos.
- **Palpación:** por su tamaño generalmente no son palpables, pero cuando estos son de considerable tamaño, algunos mayores a 5cm, se palpan como un nódulo móvil, bien delimitado y no adherido a planos profundos. (Fernández A.,2000).

12.3. Pruebas diagnósticas

- **Mamografía y ecografía:** la visión mamográfica puede ser dificultosa debido a que se presenta en mujeres de edades jóvenes. Se presentan como lesiones densas y homogéneas de contorno bien delimitada. La ecografía es el mejor método diagnóstico, aparecen como nódulos sólidos hiperecóticos y con contornos regulares.
- **Resonancia magnética:** se observan como masas lobuladas, con realce lento y progresivo, bien circunscritos y en su interior se observan septos hipointensos.
- **Citología:** puede utilizarse la punción aspiración con aguja fina (PAAF) en lesiones palpables o mediante el uso de ecografía en lesiones más pequeñas. Para que el diagnóstico sea válido debe contener material suficiente. Se pueden obtener células glandulares o fibroblastos, de lo contrario la prueba no puede considerarse válida.
- **Biopsia:** es el método diagnóstico definitivo, se realiza a través de cirugía abierta o cerrada. En la cirugía cerrada se utilizan dispositivos

con aguja gruesa que extrae fragmentos de tumor; mientras que en la cirugía abierta se extrae la totalidad del tumor y por tanto es una técnica diagnóstica y de tratamiento.

- **Estudio molecular:** hay pocos estudios relacionados a las alteraciones genéticas del fibroadenoma. Algunos de estos se utilizan para diferenciar los fibroadenomas de los tumores PhyllodeS. (Harris,2010).

12.4. Tipos de fibroadenoma

- **Fibroadenoma juvenil:** son fibroadenomas que suelen aparecer en adolescentes y mujeres adultas jóvenes, se caracterizan por crecer rápidamente, llegando a alcanzar un tamaño considerable. Microscópicamente presentan una histología de hiperplasia florida.
- **Fibroadenoma gigante:** es todo aquel fibroadenoma que alcanza un tamaño superior a los 5 cm. Su histología es igual a los fibroadenomas convencionales, por su tamaño podría ser necesario extirparlos, dado que pueden presionar o remplazar otros tejidos mamarios.
- **Fibroadenoma complejo:** estos fibroadenomas presentan quistes mayores a 3 mm, acompañados de calcificaciones epiteliales, adenosis esclerosante o cambios en la piel de la mama. Estos suelen asociarse a un riesgo mayor de presentar cáncer de mama. (Hubbard, 2019).

12.5. Tratamiento

Por lo general los fibroadenomas no requieren extirparse, solo requieren de un control cada 6 meses en los primeros dos años posteriores a su descubrimiento con el propósito de detectar un incremento significativo del tamaño. A menos que el fibroadenoma presente un crecimiento rápido, dolor a la palpación, ansiedad marcada en la paciente, en pacientes mayores de 35 años de edad o con historia familiar de cáncer de mama, se recomienda confirmar el diagnóstico con biopsia del tejido afectado y posteriormente realizar la extirpación del fibroadenoma. (Instituto

Mexicano del Seguro Social, Diagnóstico y Tratamiento De la Patología Mamaria Benigna en primer y Segundo nivel de atención, 2011)

12.6. Enfermedad Fibroquistica

- **Quistes simples**

Los quistes son masas ovoides o redondeadas repletas de fluido originado en la unión ducto lobulillar o en un ducto obstruido. Se presentan como una masa palpable o descubrirse incidentalmente en una ecografía o en una mamografía, en su mayoría son múltiples, bilaterales y no son palpables. Cuando los quistes son palpables, estos se presentan como masas de bordes bien definidos, blandas y algunos suelen ser dolorosos. Comúnmente se presenta en mujeres entre 35 y 50 años de edad, estos quistes no aumentan el riesgo de presentar cáncer de mama. Los quistes asintomáticos generalmente no requieren tratamiento. Los quistes dolorosos o los macro quistes (> 5 cm) pueden ser drenados por punción para aliviar el dolor, el líquido resultante debe ser analizado citológicamente para demostrar su benignidad. La paciente debe ser remitida a cirugía de mama en aquellos casos en los que se obtiene material o contenido hemático no traumático, o si el quiste recurre por más de dos ocasiones.



Figura 11. Quiste mamario simple

Fuente: Centro de Oncología Quirúrgica Dr. Darwin Astudillo Navarrete.

- **Quistes complicados**

Son masas de características similares a los quistes simples, pero a diferencia de estos, los quistes complicados presentan un septo en su interior que se suele observar ecográficamente, por lo que se catalogan como BIRADS 3. El comportamiento a seguir con estos quistes es el control ecoFigura cada 6 meses, hasta conseguir estabilidad de la lesión durante 18 meses. En los casos en los que los quistes complicados aumentan de tamaño o se vuelven complejos, se debe optar por realizarse una biopsia tomada por PAAF guiada por ecografía y luego remitir a cirugía de mamA. (Fernández A, 1993).

- **Quistes complejos**

Son quistes de comportamiento igual a los quistes simples y complejos, con la diferencia de que, ecográficamente, se asocia con una masa sólida en su interior, septos y paredes gruesas, por lo que se suelen catalogar como BIRADS 4 y siempre se debe tener un diagnostico histológico mediante aguja trucut de la masa sólida que se encuentra dentro del quiste, o por PAAF cuando en el quiste solo se observan septos gruesos y no una masa sólida. Las pacientes con esta patología deben ser remitidas a cirugía de mama para recibir tratamiento quirúrgico. (Junemann ,2009).



Figura 12. Quiste mamario complejo
Fuente: Centro de Oncología Quirúrgica Dr. Darwin Astudillo Navarrete.

• Mastitis en la lactancia

La mastitis en la lactancia es una condición en la cual el seno de una mujer se vuelve doloroso, inflamado y enrojecido. Es más común en los primeros tres meses de lactancia. Generalmente se produce debido al deficiente drenaje de la leche, probablemente relacionado con un traumatismo en el pezón con la hinchazón y compresión resultantes de uno o más conductos lácteos.



Figura 13. Mastitis en la lactancia

Fuente: Centro de Oncología Quirúrgica Dr. Darwin Astudillo Navarrete.

Se ha estimado que la mastitis de la lactancia ocurre en 2 a 10 por ciento de las mujeres que amamantan, y el riesgo de recurrencia de mastitis en mujeres con antecedentes de mastitis de la lactancia es mayor que en mujeres sin antecedentes. (Mainero ,2007).

• Etiología

Las mastitis de la lactancia ocurren frecuentemente bajo problemas de la lactancia materna como:

- Bloqueo parcial del conducto de leche.
- Presión en el pecho.
- Sobreoferta de leche.

- Alimentación poco frecuente.
- Excoriación de pezón o agrietamiento.
- Destete rápido
- Enfermedad en la madre o el bebé.
- Estrés materno o fatiga excesiva.
- Desnutrición materna.

Los organismos suelen crecer en la leche estancada y provocan la infección y posterior formación de abscesos locales si no se tratan a tiempo.

El organismo encontrado con mayor frecuencia es el *Staphylococcus aureus*, los patógenos menos frecuentes incluyen *Streptococcus pyogenes* (grupo A o B), *Escherichia coli*, especies de Bacteroides, especies de *Corynebacterium* y *Stafilococcus* coagulasa negativo.

12.7. Manifestaciones clínicas

La mastitis de la lactancia es una afección en la que el seno de una mujer se vuelve doloroso, inflamado y enrojecido. Si los síntomas persisten más allá de las 12 a 24 horas, se desarrolla la condición de mastitis infecciosa de la lactancia. (ya que la leche materna contiene bacterias. La mastitis infecciosa de la lactancia generalmente se presenta como un área firme, roja, dolorosa e inflamada de un seno asociada con fiebre > 38.3°C en una madre lactante; La secreción de leche puede disminuir. Las quejas sistémicas pueden incluir mialgia, linfadenopatía axilar reactiva, escalofríos, malestar y síntomas similares a los de la gripe. En la mayoría solo se presenta con un dolor punzante intenso, acompañado ocasionalmente con grietas o zonas de induración en el pezón y la areola, pero sin afectación sistémica. (Martínez Barreto ,2015)

12.8. Tratamiento

El tratamiento inicial de la mastitis de la lactancia no grave, consiste en un tratamiento sintomático para reducir el dolor y la hinchazón, junto con el vaciado completo de la mama por lo que no se requiere el cese de la lactancia.

El manejo de la mastitis infecciosa de la lactancia consiste en las medidas anteriores además de la administración de un tratamiento antibiótico, siendo las penicilinas resistentes a la penicilinas, como dicloxacilina o flucloxacilina el antibiótico de primera elección, una cefalosporina de 1ª generación. (cefalexina o cefadroxilo) o amoxicilina – ácido clavulánico, que se mantendrán 10-14 días. En caso de hipersensibilidad a betalactámicos o en poblaciones en las que hay más de un 10 % de aislamientos de SARM. (staphylococcus aureus resistente a la meticilina) o en sospecha de mastitis por SARM, se puede usar clindamicina, vancomicina, linezolid o cotrimoxazol. El tratamiento específico será guiado por los resultados de cultivo y antibiograma. (Pérez J, 2007).

12.9. Mastitis Granulomatosa

La mastitis granulomatosa es una rara enfermedad inflamatoria benigna de mama de etiología desconocida, que consiste en una zona dolorosa y de consistencia firme que puede acompañarse de signos inflamatorios en la piel circundante y puede ulcerarse, abscesificarse o fistulizar, y que en muchas ocasiones se confunde con un carcinoma. (Protocolo Clínico Patología Mamaria Benigna, 2014).



Figura 14. Mastitis granulomatosa

Fuente: Centro de Oncología Quirúrgica Dr. Darwin Astudillo Navarrete.

La mastitis granulomatosa afecta con mayor frecuencia a mujeres en edades comprendidas entre los 30 y 40 años, a menudo dentro de unos pocos años después del embarazo; aunque también ocurre en mujeres nulíparas con menor frecuencia. Esta enfermedad está asociada a la lactancia, uso de anticonceptivos orales y enfermedades autoinmunes.

12.10. Manifestaciones clínicas:

La mastitis granulomatosa puede presentarse como una masa mamaria inflamatoria. (3 – 6 cm) con o sin dolor, se consistencia firme, que progresa a abscesos, inflamación y ulceración de la piel mamaria, con fistula y secreción areolar, con retracción del pezón y linfadenopatía regional; su evolución es crónica e intermitente. (Torres,2016).

12.11. Diagnóstico y Tratamiento

Se requiere de un estudio histopatológico en conjunto con tinciones especiales para establecer el diagnóstico definitivo, ya que mediante técnicas imagenológicas y la citología por punción aspirativa no se obtiene una adecuada sensibilidad y especificidad.

El tratamiento requiere corticoides orales como prednisona, que en la mayoría de los casos logra una remisión completa del cuadro. Actualmente el uso de metotexate ha permitido disminuir la dosis de prednisona y por tanto se logra reducir la tasa de aparición de efectos secundarios al uso de corticoides orales. Frecuentemente se observa recurrencia del cuadro pese al tratamiento. (Vargas, 2014).

Referencia bibliográfica:

- Aguilar M, Jiménez R. Diagnóstico y tratamiento de la Mastitis Granulomatosa Idiopática: a propósito de un caso. *Revista de senología y patología mamaria* [en línea]. 2003. [fecha de acceso 08 de febrero de 2019]; 16(4): 140-142. URL disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria-131-pdf-13055842>
- Camacho J, Guler K, Escobar P, Barriga C. Quiste patológico de mama y su correlación histológica. *Revista Chilena de Cirugía* [en línea]. 2003. [fecha de acceso 08 de febrero de 2019]; 55 (4): 342-344. URL disponible en: [https://www.cirujanosdechile.cl/revista_anteriores/PDF %20Cirujanos %202003_04/Rev.Cir.4.03.\(06\).pdf](https://www.cirujanosdechile.cl/revista_anteriores/PDF%20Cirujanos%202003_04/Rev.Cir.4.03.(06).pdf)
- Castro Noriega C., Ibáñez Correa L. M., Hurtado P. M. Politelia, una anomalía congénita de la mama. *SALUTEM SCIENTIA SPIRITUS* [en línea]. 2016. [fecha de acceso 08 de febrero del 2019]; No. 2 URL disponible en: https://www.researchgate.net/publication/315112127_Politelia_una_anomalia_congenita_de_la_mama_Revision_de_la_literatura_Polythelia_congenital_abnormality_of_the_breast_Literature_review
- Comité de protocolos de la Academy of Breastfeeding Medicine. Protocolo clínico de la ABM n.º 4: Mastitis, modificado en marzo de 2014. *BREASTFEEDING MEDICINE* [en línea]. 2014. [fecha de acceso 08 de febrero de 2019]; 9(5): 239-243. URL disponible en: <https://www.bfmed.org/assets/DOCUMENTS/PROTOCOLS/4-mastitis-protocol-Spanish.pdf>
- Delgado Jiménez C., Moreno Paredes P., Picazo Moreno L., Serrano Borrero I., Utor Fernández D. A. Mama normal y anomalías del desarrollo. En: *Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria*,

editor. Manual de Práctica Clínica en Senología [en línea]. Valencia: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria; 2015. Pág. 113-118. URL disponible en: <https://www.sespm.es/archivos/MANUAL-SESPM-2015.pdf>

Delgado S, Arroyo R, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez J. Mastitis infecciosas durante la lactancia: un problema infravalorado. (I) . Acta Pediátrica Española [en línea]. 2009. [fecha de acceso 08 de febrero de 2019]; 67(2): 77-84. URL disponible en: https://www.actapediatrica.com/index.php/secciones/nutricion-infantil/download/401_86f8c038eb80c2e4d809859d72733f2e

Duarte Contreras A. Malformaciones y Patología de la Glándula Mamaria en Adolescentes. REVISTA COLOMBIANA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA [en línea]. 2002. [fecha de acceso 08 de febrero del 2019]; No. 2 URL disponible en: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/1589/1731>

Fábregas Xaudaró R., Ara Pérez C. Fibroadenoma. En: Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, editor. Manual de Práctica Clínica en Senología [en línea]. Valencia: Fundación Española de Senología y Patología Mamaria; 2015. Pág. 86-88. URL disponible en: <https://www.sespm.es/archivos/MANUAL-SESPM-2015.pdf>

Fernández A, López Marín L. Citopatología Ginecologica y Mamaria. Barcelona: Masson-Salvat; 1993.

Fernández A. Mastología. 2da. Ed. Barcelona: Masson; 2000.

Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Kent Osborne C. Diseases of the breast: 4th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010

Hubbard J, Cagle K, Davis J. Criteria for excision of suspected fibroadenomas of the breast. *The American Journal of Surgery* [en línea]. 2015[fecha de acceso 08 de febrero del 2019]; 209 (2): 297-301. URL disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.12.037>.

Instituto Mexicano del Seguro Social, Diagnóstico y Tratamiento De la Patología Mamaria Benigna en primer y Segundo nivel de atención. [en línea]. México: Coordinación de unidades médicas de alta especialidad; 2011. [fecha de acceso 08 de febrero del 2019]. URL disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/240GER.pdf>.

Junemann K. Patología mamaria benigna. *Revista Obstetricia Ginecología - Hosp. Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse* [en línea]. 2009. [fecha de acceso 08 de febrero del 2019]; No. 2 URL disponible en: http://200.72.129.100/anexos/SitioPatologiaMamas/biblioteca/articulos_para_medicos/Patologia_mamaria_benigna.pdf

Mainero F, Bernechea A, Aguilar U, Vargas J, Burgos I. Enfermedades de la mama durante el embarazo y lactancia. *Revista Mexicana de Mastología* [en línea]. 2007. [fecha de acceso 08 de febrero de 2019]; 2(1-4): 12-21. URL disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexmastol/ma-2007/ma071_4d.pdf

Martínez Barreto E.M., Hernández Alba M., García Calderón M. Malformaciones congénitas de las mamas. *MEDISUR* [en línea]. 2015. [fecha de acceso 08 de febrero del 2019]; No. 6 URL disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2015000600010.

Pérez J, Bohle J, Sánchez G, Carrasco C, Mariángel P. Mastitis granulomatosa idiopática: Diagnóstico y tratamiento en 14 casos. *Revista Chilena de Cirugía* [en línea]. 2007. [fecha de acceso 08 de febrero de 2019]; 59(4): 259-263. URL disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262007000400003&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262007000400003>

Protocolo Clínico Patología Mamaria Benigna [en línea]. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014. [fecha de acceso 08 de febrero del 2019]. URL disponible en: [https://www.cancer.gov.co/images/pdf/PROTOCOLOS-EN-CURSO/Protocolo %20 Patologia %20Mamaria %20Benigna.pdf](https://www.cancer.gov.co/images/pdf/PROTOCOLOS-EN-CURSO/Protocolo%20Patologia%20Mamaria%20Benigna.pdf)

Torres Aja L., Caballero Aja N. Síndrome de Poland. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *REVISTA FINLAY* [en línea]. 2016. [fecha de acceso 08 de febrero del 2019]; No. 4 URL disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/rt/printFriendly/439/1524>

Vargas V. Mastitis Granulomatosa Idiopática. *Revista del Hospital Juárez de México* [en línea]. 2014. [fecha de acceso 08 de febrero de 2019]; 81(3): 174-181. URL disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2014/ju143g.pdf>

Capítulo 13

13.1. Ginecomastia

Dra. Patricia Michelle Alejandro Montalván

Dr. Daniel Efraín Alejandro Montalván

La ginecomastia es la hipertrofia benigna del tejido glandular mamario firme, palpable no adiposo en el varón, que puede ser parte de un proceso fisiológico en tres momentos de la vida patológica o inducida por fármacos. (Thiruchelvam *et al.*, 2016). Se caracteriza por la presencia de tejido glandular y ductal subareolar palpable, firme no adiposo. (Pombo *et al.*, 2009).

1. Ginecomastia neonatal transitoria: esta presente entre la segunda y tercera semanas de vida, se observa hasta en el 90 % de los recién nacidos, se origina por la migración transplacentaria de estrógenos maternos. (Ashar, Miller y Sisson, 2015, Thiruchelvam *et al.*, 2016)

2. Ginecomastia puberal transitoria: es más frecuente, se observa aproximadamente en el 60 % de este grupo etario, entre los 10 a 14 años de edad, estadio II a IV de Tanner, puede persistir entre 6 y 12 meses con retracción espontánea hasta en un 90 %. La causa más probable es el aumento de estrógenos y disminución de testosterona. Uno de los aspectos más importantes de esta variante fisiológica, es que ocurre en una etapa en donde la percepción del cuerpo y la autoimagen es muy importante, llegando a producir angustia e incomodidad social, siendo la alteración estética el principal motivo de consulta. (Casado y García-Valdez., 2018).

3. Ginecomastia relacionada con la edad: más frecuente en personas entre 50 y 80 años, hasta el 65 % de este grupo puede padecer esta patología, se da por disminución de valores de testosterona, involución testicular, uso de ciertos fármacos y obesidad. (Thiruchelvam *et al.*, 2016). Hay que tomar

en cuenta que la mama afectada, presenta las mismas características de la mama femenina: tejido adiposo, glandular y conjuntivo, se debe diferenciar de pseudoginecomastia. (Roca, 2017) o lipomastia que obedece a una simple acumulación de tejido adiposo. (Acuña, 2016).

La Dra. Barrantes. (Barrantes-Rodríguez, 2016) en su estudio sobre la ginecomastia, puntualiza fisiopatológicamente: La mama masculina tiene proteínas receptoras tanto de andrógenos como de estrógenos. La función de los estrógenos es estimular a los conductos mamarios y los andrógenos al contrario los inhiben. Al existir un desequilibrio positivo en la acción de los estímulos de las hormonas, sea cual fuere el origen, se desencadena una proliferación del epitelio ductal, hiperplasia más edema del tejido conjuntivo y del estroma periductal con incremento de la vascularización.

Clasificación de Simón de ginecomastia. (Montie Jarquin *et al.*, 2017)):

- **Grado I:** Pequeño aumento visible de la mama sin redundancia de piel.
- **Grado II A:** Aumento moderado de la mama sin redundancia de piel.
- **Grado II B:** Aumento moderado de la mama con redundancia de piel.
- **Grado III:** Marcado aumento de la mama con abundante redundancia de piel.

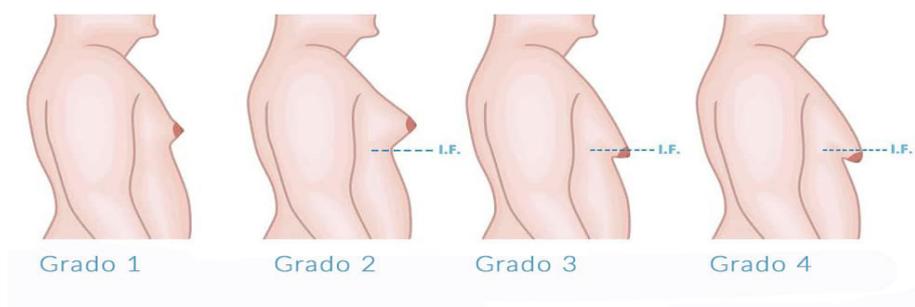


Figura 1. Clasificación de Simón de ginecomastia. Fuente: Arroyo, 2015.

Además de los grados, existe una valoración por tipos de ginecomastia, que ayuda a determinar el tratamiento adecuado para el paciente. (Arroyo, 2015).

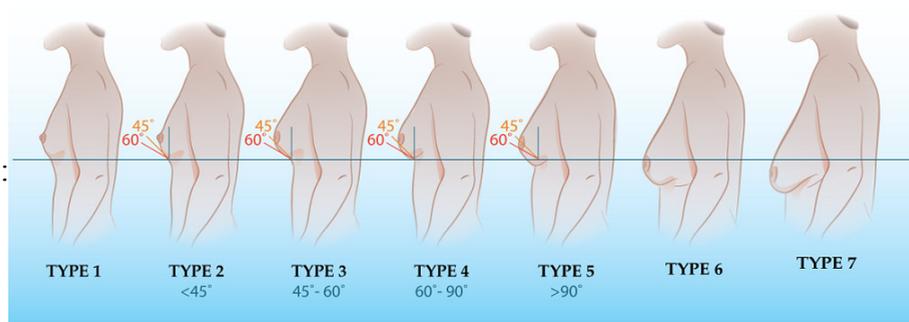


Figura 2. Tipos de ginescomastia Fuente: Arroyo, 2015

- Tipo 1: pezones hinchados, el tejido es firme y principalmente glandular. El exceso de tejido se ubica dentro y fuera del borde de la areola, el pezón puede alcanzar el tamaño de un huevo, crea una apariencia en forma de cono.
- Tipo 2: el tejido sobrepasa el área de la areola, la piel se mantiene firme, con un ángulo de pecho menor a 45° , el área más alejada del pezón se siente como tejido graso. El tejido extirpado en cirugía puede ser igual al de una pelota de tenis.
- Tipo 3: el tejido se esparce por toda la mama y empieza a caerse, la piel ya no es firme y su ángulo esta entre 45° y 60° . El pezón tiende a ubicarse hacia afuera y hacia abajo. El tejido extirpado puede ser igual a una pelota de tenis.
- Tipo 4: el tejido se esparce por toda la mama y esta cae significativamente, su ángulo esta entre 60° y 90° . En la extirpación el tejido puede ser del tamaño del tipo 2 y 3 pero en estos casos se realizará extirpación de piel.
- Tipo 5: el exceso de tejido graso cae significativamente debajo del pliegue de la mama y la parte inferior de la areola se ubica debajo del mismo pliegue. El ángulo de la mama es mayor a 90° . El tejido extraído es aproximadamente del tamaño de una pelota de tenis.

- Tipo 6: la caída de las mamas es severa, la parte superior de la areola se ubica por encima del pliegue de la mama, que se puede extender infra axilar o hacia la espalda del paciente. El tratamiento quirúrgico es mucho más invasivo.
- Tipo 7: es un tipo severo de ginecomastia, la parte superior de la areola está debajo del pliegue de la mama, se evidencia caída exagerada de las mamas, la areola apunta hacia abajo y el tejido mamario llega hasta la espalda.

13.2. Causas de ginecomastia

Un estudio sobre la ginecomastia adolescente idiopática destacó la siguiente problemática: trastorno de adaptación. (72,9 %), trastornos de ansiedad. (16,7 %), distimia. (16,7 %), ansiedad generalizada. (4,2 %) y fobia social. (4,2 %), sus causas son diversas, a continuación se describen las principales en la Tabla 1 :

Tabla 1. Causas de ginecomastia. (Rodríguez-García, 2011; Harrison *et al.*, 2016; Arroyo, 2015):

<i>Ginecomastia asociada a enfermedades</i>	
1. Endocrinopatías	a. Trastornos de la diferenciación sexual 46XY (cromosómicas, síntesis y acción de andrógenos, anomalías testiculares, otras)
	b. Anorquia congénita
	c. Regresión testicular fetal
	d. Síndrome de Klinefelter
	e. Defectos en la síntesis de testosterona
	f. Insuficiencia testicular primaria
2. Insuficiencia testicular secundaria	a. Castración
	b. Atrofia testicular
	c. Alteraciones suprarrenales
	d. Alteraciones hipofisarias
	e. Hipertiroidismo
	f. Hipotiroidismo

<i>Ginecomastia asociada a enfermedades</i>	
3. Tumores	a. Testiculares: Teratoma
	b. No testiculares
4. Enfermedades crónicas	a. Hepáticas
	b. Renales
	c. Pulmonares
	d. Metabólicas
	e. Obesidad
	f. Cambios ponderales
	g. Neurológicas
	h. Psicológicas
	i. Estrés
<i>Ginecomastia asociada a fármacos u hormonas</i>	
1. Hormonas	a. Estrógenos
	b. Esteroides anabólicos
	c. Testosterona
	d. Gonadotropinas
	e. Progesterona
	f. Antiandrógenos: ciproterona, espironolactona, flutamida
	g. Hormona del crecimiento
2. Psicofármacos	a. Fenotiazidas
	b. Antidepresivos tricíclicos
	c. Haloperidol
3. Fármacos cardiovascular	a. Digoxina
	b. Bloqueantes cálcicos: verapamilo, nifedipina
	c. Bloqueantes de la enzima convertidora de angiotensina: captopril, enalapril
	d. Metildopa
	e. Reserpina
	f. Minoxidilo
4. Quimioterápicos	a. Agentes alquilantes
5. Antiulcerosos	a. Omeprazol, lansoprazol
	b. Ranitidina, cimetidina
6. Antibióticos	a. Isoniazida
	b. Fluconazol
	c. Metronidazol
	d. Ketoconazol
	e. Antirretrovirales
7. Drogas de abuso	a. Marihuana
	b. Alcohol
	c. Heroína
	d. Anfetaminas

<i>Ginecomastia asociada a enfermedades</i>	
8. Otros	a. Difenilhidantoína
	b. Metoclopramida
	c. Ciclosporina

13.3. Presentación clínica:

Debido a su variada etiología, la investigación debe ser muy detallada, establecer si está o no relacionado con antecedentes familiares, con la edad, tiempo de evolución, uso de fármacos u otras drogas, signos y síntomas que sugieran hipogonadismo. (retraso puberal, disminución de la libido, disfunción eréctil o infertilidad) (Guyton y Hall, 2016) y enfermedades crónicas como insuficiencia renal, hepatopatía crónica; es muy importante realizar un diagnóstico precoz en aquellos pacientes con ginecomastia de reciente comienzo, rápido crecimiento y doloroso ya que sugieren etiología tumoral; en el caso de pacientes delgados se recomienda hacer una evaluación exhaustiva. (Rodríguez-García, 2011; Harrison *et al.*, 2011).

En el examen físico el principal objetivo es diferenciar la verdadera ginecomastia de la pseudoginecomastia y del nódulo mamario que en el varón obeso es difícil de distinguir mediante palpación. (Rodríguez-García, 2011).

La ginecomastia puede ser: unilateral o bilateral, asimétrica o no, con dolor y sensibilidad, tensión local, rubor, la descarga por el pezón es rara pero puede presentarse, se evaluará disfunción sexual y examen testicular Ashar, Miller y Sisson, 2105; Pérez-García *et al.*, 2018).

En la verdadera ginecomastia, a la palpación vamos a encontrar que el tejido es retroareolar mayor de 2 cm de grosor, blando, elástico o firme y fácilmente abarcable con los dedos, siendo bilateral en más de la mitad de los pacientes. (Rodríguez-García, 2011; Acuña, 2016).

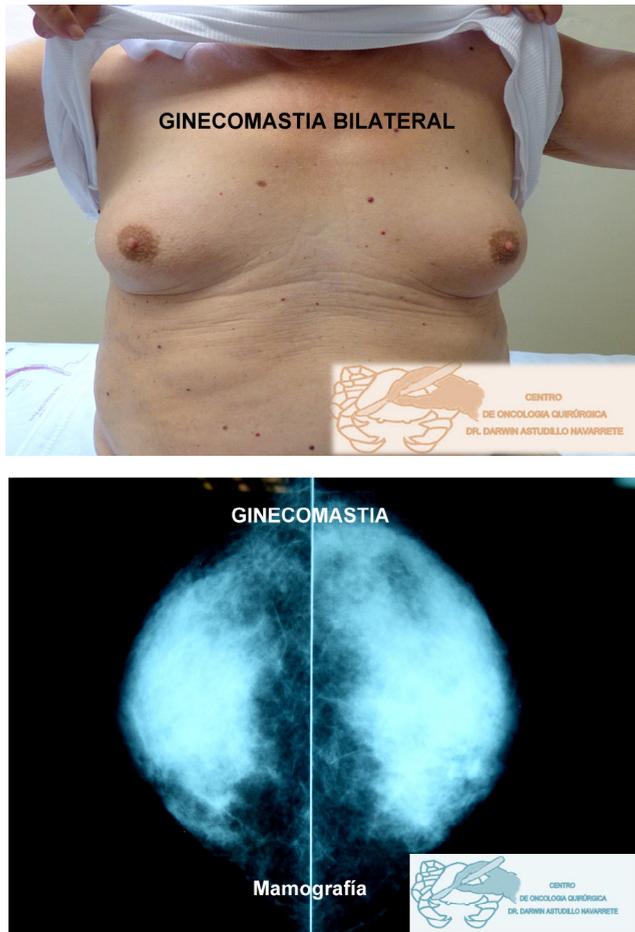


Figura 3. Ginecomastia bilateral.

Fuente: Centro de Oncología Quirúrgica Dr. Darwin Astudillo Navarrete.

En la pseudoginecomastia o lipomastia, muy frecuente actualmente debido al incremento de la obesidad infantil, podemos encontrar mediante la palpación que el tejido no es glandular, sino compuesto por tejido graso subareolar. (Rodríguez-García, 2011; Pérez-García *et al.*, 2018).

Otras patologías como el cáncer de mama difieren clínicamente en que la ubicación del tejido es extrareolar, se encontrará una lesión dura y adherida a planos profundos, generalmente unilateral, puede presentar

piel de naranja, secreción y retracción de pezón, adenopatías. En pacientes con síndrome de Klinefelter el riesgo de desarrollar cáncer de mama es de 15 a 20 veces mayor que el resto de varones. La ginecomastia por sí sola, no se asocia al cáncer de mama. (Rodríguez-García, 2011; Varela y Láuz, 2018).

Pérez García. (2018), describe un raro tipo de ginecomastia, de carácter mecánico, en su estudio presenta un niño de 6 años que acude a consulta por aumento de tamaño de mama izquierda de 3 meses de evolución, familiares niegan traumatismo y consumo de fármacos. El examen físico revela buen estado general, genitales masculinos normales, botón mamario izquierdo alrededor de 3 cm de diámetro, sin hallazgos en piel circundante ni galactorrea, sangrado, retracción, hiperemia, dolor ni adenopatías palpables, la mama derecha fue normal.

Durante el interrogatorio la madre refirió autoestimulación manual y mordiscos del área afectada desde varios meses atrás. Se catalogó como posible ginecomastia de origen mecánico. Se realizaron exámenes de imagen y laboratorio, en donde los únicos datos alterados fueron la progesterona y la prolactina. Se indicó cese del autoestímulo y se citó en 1 mes, durante este control se evidenció una notoria disminución del tamaño de la mama. Para el siguiente control después de 3 meses, la mama había regresado totalmente a la normalidad.

13.4. Diagnóstico:

El diagnóstico clínico es posible en la mayoría de los casos, en base a historia clínica y examen físico, se debe indagar acerca:

1. Edad de comienzo
 - a. Pre puberal
 - b. Puberal
 - c. Adulterez

2. Velocidad de aparición
3. Síntomas acompañantes: dolor, sensación de tensión en la mama, se debe indagar sobre otros signos de feminización que orienten a la presencia de enfermedad sistémicas o hipogonadismo.
4. Uso de medicamentos u otro factor ambiental.
5. Antecedentes familiares. (trastornos de la diferenciación sexual), ginecomastia familiar idiopática.

13.5. Examen físico:

De la mama:

1. Inspección de las características de la mama: pezón y areola, pigmentación, grado de ginecomastia, simetría o no.
2. Palpación para estimar el espesor, desplazamiento y existencia de induraciones, posibilidad de galactorrea.

De los testículos:

1. Péqueños y duros sugieren Klinefelter, blandos y atróficos sugieren hipogonadismo, masa palpable o asimétrica orientan a patología tumoral.

Abdomen: en busca de tumor o visceromegalias.

General: en busca de signos que orienten a enfermedades sistémicas. Cuando no se logra identificar a través de la historia clínica y el examen físico, se debe considerar realizar los siguientes estudios. (Rodríguez-García, 2011; Ashar, Miller y Sisson, 2015; Gómez y Salas, 2018; Varela y Láuz, 2018; Acuña, 2016; I.M.S.S., 2011), para poder diferenciar de lipomas, hemangiomas, neurofibromas, linfangiomas, quistes dermoides y cáncer de mama.

Exámenes de laboratorio:

- Función hepática y renal
- Niveles de testosterona
 - Bajos niveles sugieren causa hipogonadal.
- Niveles de estrógenos
- FSH, LH.
 - Niveles altos asociados con falla testicular primaria.
 - Niveles bajos asociados con esteroides exógenos o hipogonadismo hipogonadotrópico. (causa hipotalámico hipofisaria)
- Prolactina. (prolactinoma), hormona estimulante de la tiroides. (TSH), gonadotropina coriónica humana. (hCG tumor testicular productor de hCG), estradiol. (tumor testicular productor de estrógenos)
- HCG. (Gonadotropina coriónica humana), puede estar elevado en casos de carcinomas.
- Cariotipo
- Otros estudios dependerán de la orientación clínica en cada caso particular.

Exámenes de imagen:

- Ecografía de mama, mamografía, para determinar de qué tipo es el tejido que conforma la mama; la mamografía se aconseja realizar en caso de que la ginecomastia sea unilateral o si la masa no es concéntrica con el pezón, tomar en cuenta que el volumen de la mama tiene que ser adecuado para este examen.
- Resonancia simple contrastada de hipófisis con gadolinio, dependiente de la orientación clínica.
- Ecografía abdominal y testicular.

13.6. Tratamiento:

La ginecomastia es principalmente un problema cosmético, cuando es leve, sin repercusiones psicológicas, exámenes de laboratorio e imagen normales, se indica manejo conservador con seguimiento cada 3 a 6 meses. En el caso de los adolescentes se debe indicar al paciente y a la familia las alteraciones hormonales propios de la edad, la probable resolución espontánea y muy importante indicar que no habrá repercusiones en el futuro en la sexualidad ni en la fertilidad, en el caso de adolescentes sobrepeso u obesos, la primera línea de tratamiento es dieta y ejercicio físico, suprimir la ingesta de anabólicos que pudiera desencadenar la ginecomastia y al cabo de 1 mes posterior a la supresión se podrá ver efectos en el tamaño de la mama. (Thiruchelvam *et al.*, 2016).

La FDA no ha aprobado ningún medicamento concreto para tratar la ginecomastia, sin embargo existen varias opciones como: Andrógenos, Dihidrotestosterona, Danazol, Antiestrógenos, Inhibidores de la aromataasa, que únicamente funcionan cuando la evolución es menor al año , debido a que el tejido en este periodo se encuentra en fase de proliferación y luego se trasforma en fibrosis estromal y el único tratamiento en esta fase es quirúrgico. (Barrantes-Rodríguez, 2016); no se puede determinar qué tipo de paciente evolucionara a estadio fibrótico. (Thiruchelvam *et al.*, 2016).

En el caso de los bloqueadores de receptor de estrógenos como Raloxifeno 60 mg día por 3 a 9 meses y Tamoxifeno 10 a 20 mg día por 3 a 6 meses, han sido muy estudiados sus efectos en adultos, se demuestra su utilidad para evitar efectos estrogénicos derivados del tratamiento con Bicalutamida utilizado en el cáncer de próstata, en especial cuando la mama tiene menos de 4 cm. Barrantes Rodríguez (2016), afirma en su estudio de Ginecomastia: no hay consenso sobre la mejor opción de fármaco y la duración del tratamiento. Después de discutir sobre

las opciones de tratamiento la evidencia científica, los recursos y la preferencia del paciente; la opción a prescribir con base a la evidencia actual, sería Tamoxifeno que ha reportado tasas de respuesta de hasta el 95 % en tratamientos de entre 2 y 12 meses.

En el caso del tratamiento quirúrgico se convierte en una opción en aquellos pacientes que tienen un cuadro de más de 1 año de evolución en donde el tejido es fibrótico.

La técnica dependerá del grado y tipo de ginecomastia. (Acuña. 2016):

- **Escisión quirúrgica simple:** señalada en casos con aumento mamario debido fundamentalmente a hipertrofia glandular.
- **Liposucción simple:** señalada en casos con predominio de tejido graso.
- **Escisión quirúrgica más liposucción:** señalada en casos en que la hipertrofia glandular se limita al área retro o periareolar, mientras que el resto del incremento mamario se debe al exclusivamente al componente graso.
- **Escisión quirúrgica más resección cutánea:** señalada en casos con exceso cutáneo, puede ser preciso migrar el complejo areola pezón. La intervención se puede llevar a cabo bajo anestesia general o como anestesia ocal, obedeciendo al grado de ginecomastia, así como de características propias del paciente.

Referencias bibliográficas

- Acuña, A. B. (2016). Ginecomastia. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 73(620), 469-473.
- Arroyo K. (2015). Grados y tipos de ginecomastia en hombres. <http://www.clinicaplastica.com.pe/blog/grados-tipos-ginecomastia-hombres/>
- Ashar, B., Miller, R. y Sisson, S. (2015). Descripción completa de: Revisión de Medicina Interna del John Hopkins Precisión y Claridad en la Práctica Clínica. Amolca.
- Barrantes-Rodríguez, K. (2016). Ginecomastia: manifestaciones, etiología, abordaje diagnóstico y tratamiento. *Medicina Legal de Costa Rica*, 33(1), 205-210.
- Casado, P., y García-Valdez., N. (2018). Caracterización clínico-etiológica y bioquímica de pacientes con ginecomastia atendidos en consulta de cirugía. *Cuba Salud 2018*.
- Godoy, G. M., García, V. V., & Eidenson, G. P. (2015). Tratamiento Quirúrgico De La Ginecomastia. Nuestra Experiencia Institucional. *Revista Argentina De Mastología*, 34(123).
- Gómez, R., y Salas, A. (2016). *Manual para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades endocrinas y metabólicas*.
- Guyton, J. y Hall. (2016) Tratado de Fisiología Médica John E. Hall. (13° Ed.)
- Harrison, T. R., Kasper, D. L., Hauser, S., Jameson, J. L., Fauci, A. S., Longo, D. L., & Loscalzo, J. (2016). *Harrison: principios de medicina interna*. V. 2. Capítulos 169 al 238 (19a ed.) McGraw Hill
- Hung-Huang, S., Rivera, J., Barrios, M. C., Silvestre, R., & Gómez-Pérez, R. (2016). Ginecomastia de Origen Multifactorial en el Adulto Mayor: Revisión fisiopatológica de un caso. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 14(1), 45-55.

- Instituto Mexicano del Seguro Social. (I.M.S.S.) (2011). Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la Patología Mamaria Benigna en primer y segundo nivel de atención.
- Montiel-Jarquín, A. J., Romero-Figueroa, M. S., Etchegaray-Morales, I., & Solis-Mendoza, H. A. (2017). Tratamiento de la ginecomastia. Diferencias entre la incisión periareolar externa y la incisión periareolar inferior en mastectomía subdérmica. *Revista chilena de cirugía*, 69(1), 10-15.
- Pérez-García, C., Ariza Jiménez, A. B., Camacho Lozano, L., & de la Cámara Moraño, C. (2018). Importancia de la anamnesis exhaustiva ante una ginecomastia unilateral inexplicada en un niño. *Archivos argentinos de pediatría*, 116(5)
- Pombo, M., Audí, L., Bueno, M., Calzada, R., Cassorla, F., Diéguez, C., Ferrández, A., Heinrich, J., Lanes, R., Moya, M., Sandrini, R., Tojo, R. (2009) *Tratado de endocrinología pediátrica*. (4 ed.): McGraw Hill.
- Roca, A. J. (2017). Ginecomastia: ¿cuándo estudiarla?. *Revista Endocrino*, 4(3), 25-32
- Rodríguez-García, J. L. (2011). Diagnóstico y tratamiento médico. *Marbán. Sección I-50*, 503-4.
- Thiruchelvam, P., Walker, J. N., Rose, K., Lewis, J., & Al-Mufti, R. (2016). Gynaecomastia. *BMJ*, 354.
- Varela, P. S., & Láuz, M. (2018). Patología Benigna De Mama. *Clin Quir Fas Med UdelaR*

Capítulo 14

Tumor Filoides.

Dr. Darwin Rubén Astudillo Navarrete

Dra. Adriana Lourdes Cango Apolo

La palabra filodes viene del griego phyllodes, habiendo al menos 62 sinonimias al respecto. Johannes Muller en 1938 lo describió por primera vez. La Organización Mundial de la Salud adopto el término de “Phyllodes tumors” (Tavassoli, 2003)

Los tumores filodes son tumores fibroepiteliales de mama poco comunes que son capaces de una amplia gama de comportamientos biológicos. (Harris *et al.*, 2013).

El tumor filodes es poco frecuente y corresponde aproximadamente del 2 % al 4,4 % de las neoplasias benignas, la incidencia del tumor filodes maligno es aún menor: 2,1 por millón de mujeres.

Debido a su crecimiento rápido la estructura foliácea constituida por tejido conectivo en su mayor parte y epitelial, su comportamiento suele ser benigno, a veces con elevado riesgo de recidiva locoregional y otras ocasionalmente maligno con una capacidad de dar metástasis.

Los tumores filodes representan menos del 1 % de todas las neoplasias de mama. Dada su rareza, los datos epidemiológicos son escasos. En un estudio del condado de Los Ángeles durante un período de 17 años, la tasa anual promedio de incidencia de tumores filodes malignos fue de 2,1 por millón de mujeres, y la incidencia fue mayor en las latinas, asiáticas y afroamericanaS. (Geisler, 2000)

La principal presentación es el grupo etario de 40 a 41 años de edad, aunque según algunos autores la edad varía según el grupo racial; por ejemplo, en la población asiática su mayor incidencia es a la edad de 30 años. La edad de presentación de los tumores malignos es ligeramente mayor a las descritas. No suelen ser bilateral su principal forma de presentación es unilateral, en los hombres es extremadamente raro su presentación en los casos descritos son en pacientes con ginecomastia, muy raramente pueden desarrollarse en tejido mamario aberrante o ectópico. (Barrio *et al.*, 2007)

Los tumores filodes se han asociado con el síndrome de Li-Fraumeni, una rara afección autosómica dominante que se caracteriza por el desarrollo de múltiples tumores. Ningún otro factor etiológico o predisponente se ha relacionado con los tumores filodes. (Birch *et al.*, 2001)

14.1. Exploración clínica

El tumor filodes se presenta como una masa lisa multinodular redondeada de tamaño variable, generalmente con crecimiento rápido, sin embargo, en algunos pacientes su crecimiento puede ser lento y prolongado, el tumor no infiltra la piel, no retrae el pezón más bien en los de gran tamaño puede verse en la piel ligero edema, vasos venosos en su superficie, otro aspecto característico es la ausencia de ganglios axilares sospechosos. (Telli *et al.*, 2007) Puede localizarse en cualquier parte de la mama, ser único o múltiple y presentarse en forma sincrónica o metacrónica. La capacidad de recidiva locoregional mucho depende de los márgenes de resección libres durante su intervención quirúrgica y del tipo histológico, obviamente los malignos tendrán mayor probabilidad de recurrir.

Se ha descrito que el curso clínico del tumor filodes puede ser impredecible y muchas veces no correlacionarse con ningún criterio histológico. Su capacidad de dar metástasis varía del 5 al 40 % en los de histología maligna, siendo los sitios más frecuentes en pulmón, hueso, hígado y corazón.

14.2. Estudios por Imagen

Los tumores filodes deben sospecharse cuando una paciente presenta una masa mamaria grande. (> 3 cm) de rápido crecimiento que generalmente es palpable. Aunque las características de imagen de un tumor filodes pueden sugerir fibroadenoma, el gran tamaño y la historia de crecimiento rápido indican lo contrario. Las masas mamarias sospechosas de un tumor filodes deben someterse a una biopsia o escisión quirúrgica y generalmente se diagnostican por patología.

14.3. Mamografía

Se puede advertir una imagen de tamaño variable, redondeada, ovalada o multinodular hiperdensa de márgenes definidos en su mayor parte de casos. Cuando los bordes son mal definidos se puede sospechar de malignidad. Es poco frecuente que el tumor filodes curse con adenopatías axilares o retracción de piel o pezón. Aproximadamente en el 8 al 10 % de los casos se puede observar microcalcificaciones cuyas características son similares a las observadas en las neoplasias benignas como los fibroadenomas.

Aproximadamente el 20 por ciento de los tumores filodes se presentan como una masa no palpable identificada en la mamografía de screening. (Harris *et al.*, 2012). La apariencia típica de un tumor filodes en la mamografía es una masa suave y polilobulada que se asemeja a un fibroadenoma. (McDonald *et al.*, 2006).

14.4. Ecografía

Ecograficamente el tumor filodes se lo identifica como un nódulo sólido, hipocogenico, de bordes bien definidos, morfología diversa pero generalmente redondeada, ovalada o lobulada, con una adecuada transmisión del sonido y en ocasiones con un fino halo perinodular. Por

otro lado, su descripción ecográfica intranodular puede ser homogénea o heterogénea, con zonas de distinta ecogenicidad, y en su mayoría con áreas quísticas de pequeño tamaño. (Mangi, *et al.*, 1999)

En cuanto a criterios imagenológicos para diferenciar un tumor filodes entre maligno y benigno no existen, solo existe un dato asociado, pero no patognomónico que es el tamaño tumoral por arriba de 3 cm.

14.5. Resonancia Magnética Nuclear

Los tumores filodes y los fibroadenomas no se diferencian de manera segura mediante RMN de mama. Sin embargo, con diagnóstico histológico de tumor filodes, la resonancia magnética de mama puede ayudar a determinar su extensión y reseccabilidad en casos seleccionados. De todas formas, el uso rutinario de la RM de mama en la planificación quirúrgica de los tumores filodes es controvertido y no tiene respaldo por el momento. (Wurdinger *et al.*, 2005)

14.6. Patología

Las lesiones mamarias sospechosas de tumores filodes deben someterse a una biopsia, que generalmente diagnóstica. Si los resultados de la biopsia son indeterminados o si hay discordancia clínico-patológica, se debe realizar una biopsia excisional.

14.7. Diagnóstico citológico

Aspiración con aguja fina: en general, se ha asociado con una alta tasa de falsos negativos y una baja precisión para el diagnóstico de tumores filodes. (Jaclin, 2006). Sin embargo, algunos expertos prestan especial atención a tres características citológicas principales: fragmentos de estroma fibromixoides con núcleos del huso, pavimentos fibroblásticos y células del huso de naturaleza fibroblástica, para mejorar la precisión diagnóstica. (El Hag *et al.*, 2010).

Otros autores coligen que las siguientes características citológicas pueden orientar el diagnóstico como son doble población celular, epitelial y estromal, presencia de células de estirpe fibroblástica con citoplasmas alargados y núcleos desnudos bipolares, componente epitelial hiperplásico o en transformación quística y presencia de macrófagos espumosos, células gigantes multinucleadas o incluso células metaplasicas de tipo escamoso y condroide. (El Hag *et al.*, 2010)

14.8. Diagnóstico anatomopatológico

Macroscópicamente los tumores filodes crecen radialmente, creando una pseudocápsula a través de la cual las proyecciones de estroma pueden sobresalir y crecer en el tejido mamario adyacente. La necrosis y la hemorragia pueden ocurrir en tumores más grandes. (Tan *et al.*, 2016).

Microscópicamente, para la confirmación histológica de este tumor bifásico de la mama se requiere que el componente mesenquimatoso tenga una celularidad apreciablemente mayor a la de un fibroadenoma convencional, en cambio el componente epitelial no es diferente, por lo que puede verse desde como un fibroadenoma benigno hasta un sarcoma de alto grado.

La arquitectura característica en forma de hoja consiste en espacios con forma de hendidura alargada que contienen proyecciones papilares de estroma con revestimiento epitelial con diversos grados de hiperplasia y atipia. Los elementos del estroma son un componente clave para diferenciar los tumores filodes de los fibroadenomas y para diferenciar un tumor benigno de uno maligno. En el tumor filodes las células son ovoides o fusiformes con extremos redondeados se disponen en forma de masas en vez de fascículos. La mayoría de los casos exhiben crecimiento expansivo, a no ser que la lesión sea maligna en cuyo caso el crecimiento es infiltrativo. (Tan *et al.*, 2016).

Histológicamente, los tumores filodes se clasifican como benignos, limítrofes o malignos según la evaluación de cuatro características:

- El grado de atipia celular del estroma
- Actividad mitótica
- Márgenes tumorales infiltrativa o circunscritos
- Presencia o ausencia de sobrecrecimiento del estroma. (es decir, presencia de estroma puro sin epitelio)

Los tumores benignos se caracterizan por un aumento de la celularidad del estroma con atipia celular leve a moderada, márgenes tumorales circunscritos y baja tasa mitótica. (menos de 4 mitosis por 10 campos de alta potencia) y falta de sobrecrecimiento del estroma.

Los tumores borderline tienen un mayor grado de celularidad estromal y atipia, una tasa mitótica de 4 a 9 mitosis por 10 campos de alta potencia, bordes infiltrativos microscópicos y falta de sobrecrecimiento estromal.

Los tumores malignos se caracterizan por una marcada celularidad estromal y atipia, márgenes infiltrativos, alta tasa mitótica. (más de 10 mitosis por 10 campos de alta potencia) y la presencia de sobrecrecimiento estromal. (Hawkins *et al.*, 1992). 50 por ciento de los tumores filodes se clasifican como benignos y el 25 por ciento como malignos en la mayoría de los estudios grandes. (Mitus *et al.*, 2013).

Los pacientes con tumores benignos generalmente tienen un mejor control local y una supervivencia libre de enfermedad en comparación con aquellos con tumores dudosos o malignos. Los tumores filodes benignos y limítrofes rara vez recurren después de una escisión amplia. (Barth, 1999)

14.9. Inmunohistoquímica

No existen técnicas inmunohistoquímicas especialmente útiles en el diagnóstico del tumor filodes maligno. Quizás, la mayor actividad proliferativa, reflejada con el Ki-67 del tumor filodes maligno respecto al benigno. En cambio, aquellos casos en que se plantea el diagnóstico diferencial con el carcinoma metaplásico pueden beneficiarse de una tinción para citoqueratinas que sea positiva en el componente fusocelular de la segunda. (Gómez *et al.*, 2009).

La expresión de los receptores de estrógenos y progesterona es común en el epitelio, pero no en el componente estromal de los tumores filodes. (Telli *et al.*, 2007).

Molecular: en los tumores filodes, el estado de los marcadores tumorales, como p53, Ki-67, receptores del factor de crecimiento epidérmico, c-kit y factor de crecimiento derivado de plaquetas, no ha podido predecir los resultados. La expresión de los receptores de estrógenos y progesterona es común en el epitelio, pero no en el componente estromal de los tumores filodes. (El Hag *et al.*, 2010). A nivel molecular, se ha observado heterogeneidad genética intratumoral, con un número creciente de aberraciones que coinciden con un aumento del potencial maligno. (Karim *et al.*, 2013).

14.10. Tratamiento

Dada la baja prevalencia de los tumores filodes entre tumores benignos de mama, la extirpación rutinaria de todas las lesiones benignas de las mamas no se recomienda; Por lo tanto, los fibroadenomas se deben distinguir de los tumores filodes para evitar una cirugía innecesaria. Dada la rareza de la enfermedad, los principios del tratamiento se basan principalmente en series retrospectivas e informes de casos.

14.11. Resección quirúrgica

Escisión amplia: una escisión quirúrgica amplia y completa es el estándar de tratamiento para los tumores filodes, porque muchos autores han asociado márgenes positivos con altas tasas de recurrencia local. (Jang *et al.*, 2012)

El primer objetivo del tratamiento es lograr márgenes negativos. (R0). Los márgenes positivos a menudo ocurren cuando los tumores filodes se diagnostican erróneamente como fibroadenomas y se enuclean o se extirpan localmente sin prestar atención a los márgenes. Un margen positivo requiere una nueva escisión sobretodo en el tumor de estirpe maligno. (Confavreux *et al.*, 2006)

Sin embargo, Moutte A et al, publico en un estudio el resultado del margen quirúrgico en los tumores filodes benignos y limítrofes. “Evaluamos retrospectivamente 76 casos de tumor filodes benigno o limítrofe manejados en el centro integral de cáncer Leon Berard en Lyon, Francia, entre julio de 2003 y diciembre de 2013. Setenta y cinco pacientes. (99 %), con un tamaño tumoral medio de 27 mm, se sometieron a un procedimiento de conservación mamaria. Los márgenes tumorales se consideraron positivos. (cuando el tumor estaba presente en la sección quirúrgica entintada) en siete de 76 casos. (9 %) y negativos en 65 de 76 casos. (86 %). Observamos la presencia de pequeños márgenes quirúrgicos negativos <10 mm en el 89 % y <1 mm en el 71 % de los pacientes. Aunque no se realizó una nueva escisión para aumentar estos márgenes, no vimos ningún aumento en la tasa de recurrencia local. (4 %) en comparación con las tasas de recurrencia informadas en la literatura. Por lo tanto, sugerimos que la cirugía de re-escisión para márgenes quirúrgicos cercanos o positivos para tumor filodes benigno no debe realizarse sistemáticamente. Sin embargo, como las recurrencias ocurren dentro de los 2 años posteriores a la escisión inicial, recomendamos un seguimiento clínico y de imágenes regular, especialmente durante este período para el cual el cumplimiento del paciente es esencial” (Moutte *et al.*, 2016)

En un metaanálisis de 2019 incorporó 54 estudios observacionales con 9234 casos individuales donde encontró que las tasas de recurrencia local agrupadas fueron 8 % para benignos, 13 % para borderline y 18 % para PT malignos. Los factores de riesgo significativos para recurrencia local fueron mitosis, borde tumoraL. (infiltrativo versus limitrófe), celularidad estromaL. (moderada / severa vs. leve), atipia estromaL. (severa vs. leve / ausente), sobrecrecimiento estromaL. (severa vs. leve / ausente) y necrosis tumoraL. (positiva versus negativa). La edad y el tamaño del tumor no se asociaron con el riesgo de LR. El análisis de subgrupos mostró que la cirugía conservadora de la mama versus la mastectomía y los márgenes quirúrgicos positivos versus negativos se asociaron significativamente con un mayor riesgo de recurrencia local solo en los tumores filodes malignoS. (Lu *et al.*, 2019).

Reinfuss M, MituS J, Duda K, et al. Concluyen que la histología del tumor filodeS. (benigno, límite y maligno), evaluado según los criterios propuestos por Azzopardi y Salvadori et al., fue el único factor pronóstico en nuestro grupo de pacientes. Ellos coligen que una escisión local amplia, con un margen adecuado de tejido mamario normal, es la terapia inicial de elección para el tumor filodes de la mama- Los márgenes quirúrgicos iguales o mayores a 1 cm se han asociado con una tasa de recurrencia local más baja en filodes limítrofes y malignoS. (Reinfuss *et al.*, 1996).

Kapiris I, Nasiri N, A'Hern R, et al. En una revisión retrospectiva de 48 mujeres con tumores filodes malignos de alto grado, la edad media de las pacientes fue de 47 (rango 21-85) años y el tamaño promedio del tumor fue de 7,8 (rango 1.5-20) cm. Diez pacientes fueron tratadas con escisión local, 14 con escisión amplia y 24 con mastectomía. La mediana de seguimiento fue de 9 añoS. (rango 5 meses-28 años). La recurrencia locaL. (LR) ocurrió en 19 pacienteS. (40 %) en un tiempo promedio de 28 (rango 5-84) meses después del tratamiento primario. La metástasis a distancia ocurrió en 13 (27 %) pacientes en un tiempo promedio de 25,6

(rango 6-120) meses. La recurrencia local, la diseminación metastásica posterior y la supervivencia después del tratamiento se relacionaron con el tamaño del tumor y los márgenes de escisión, pero no con otras características clínicas o histopatológicas en este estudio. (Kapiris *et al.*, 2001).

La mastectomía generalmente no está indicada para filodes benignos, a menos que no se puedan lograr márgenes negativos y / o si el tumor es tan grande que la cirugía conservadora de la mama daría como resultado resultados estéticos subóptimos.

Diseción axilar: rara vez se informa la afectación de los ganglios linfáticos axilares por tumores filodes, incluso cuando los tumores son malignos por lo que la cirugía axilar rara vez está indicada en estos pacientes.

Radioterapia: cuando no se pueden lograr márgenes quirúrgicos adecuados debido a la ubicación del tumor, se debe administrar radioterapia adyuvante (RT), incluso después de la mastectomía pero para pacientes con tumores filodes limítrofes o malignos. Las tasas de recurrencia local de los tumores filodes malignos de la mama son del 15 % o más en pacientes con tumores > 2 cm tratados con tumorectomía sola y tumores > 10 cm tratados con mastectomía sola. La radioterapia adyuvante debe evaluarse para estos pacientes. Esto puede ser especialmente importante porque se demostró que la recurrencia local afecta las tasas de supervivencia. (Pezner, Schultheiss y Paz, 2008).

Quimioterapia: el papel de la quimioterapia sistémica en los tumores filodes es limitado. Los pacientes con tumores filodes benignos o limítrofes generalmente se curan con cirugía y no se les debe ofrecer quimioterapia a menos que desarrollen metástasis irresecables que es poco probable.

El papel de la quimioterapia adyuvante en el tumor filodes maligno es controvertido porque no se han realizado estudios aleatorizados de quimioterapia adyuvante. (Morales *et al.*, 2007).

Se puede recomendar la quimioterapia adyuvante solo a una pequeña minoría de pacientes con tumores filodes malignos recurrentes o de alto riesgo (> 10 cm) que tienen un excelente estado funcional y comorbilidades mínimas, y solo después de una discusión exhaustiva sobre los riesgos, beneficios y naturaleza controvertida de dicho tratamiento. Para los pacientes con enfermedad metastásica, los tratamientos sistémicos utilizados son los mismos que los utilizados para el sarcoma de tejidos blandos, pero a menudo tienen un beneficio limitado o de corta duración. Dada la escasez de agentes eficaces en el entorno metastásico, los pacientes deben ser derivados para tratamientos de investigación en ensayos clínicos. (Morales *et al.*, 2007).

Terapia hormonal: la terapia hormonal no es efectiva contra los tumores filodes. A pesar de la presencia de receptores hormonales en el componente epitelial de algunos tumores filodes, el componente estromal es la principal población de células neoplásicas responsable del comportamiento metastásico. El componente estromal expresa principalmente el receptor de estrógeno beta en lugar del receptor de estrógeno alfa, que se expresa en el cáncer de mama. (Sapino *et al.*, 2006).

14.12. Seguimiento

En vista de que las recurrencias se evidencian en los primeros dos años después del tratamiento se puede realizar un control médico exhaustivo y un examen físico cada seis meses durante los primeros dos años, y luego anualmente. La ecografía o mamografía individualizada o las biopsias de ser el caso se pueden realizar en este tiempo.

En el caso de tumores filodes grandes (≥ 5 cm) o malignos porque tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad metastásica se debe considerar en su control la radiografía de tórax o tomografía computarizada (TC) de tórax (Aj *et al.*, 2019).

14.13. Sobrevida

Los pacientes con tumores filodes benignos y limítrofes se curan en su mayoría con cirugía. La tasa de supervivencia de los tumores filodes malignos es aproximadamente del 60 al 80 por ciento a los cinco años.

La tasa de sobrevida global a tres años para los tumores filodes benignos y limítrofes combinados fue del 100 por ciento y para los tumores malignos fue del 54 por ciento. (Confavreux *et al.*, 2006).

Referencias Bibliográficas

- Aj, A., D'Amico, T. A., Bentrem, D. J., Das, P., & Denlinger, C. S. (2019). National Comprehensive Cancer Network. (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Gastric Cancer Version 4*.
- Barrio, A. V., Clark, B. D., Goldberg, J. I., Hoque, L. W., Bernik, S. F., Flynn, L. W., ... & Van Zee, K. J. (2007). Clinicopathologic features and long-term outcomes of 293 phyllodes tumors of the breast. *Annals of Surgical Oncology*, *14*(10), 2961-2970.
- Barth, R. J. (1999). Histologic features predict local recurrence after breast conserving therapy of phyllodes tumors. *Breast cancer research and treatment*, *57*(3), 291-295.
- Birch, J. M., Alston, R. D., McNally, R. J., Evans, D. G. R., Kelsey, A. M., Harris, M., ... & Varley, J. M. (2001). Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene*, *20*(34), 4621-4628.
- Confavreux, C., Lurkin, A., Mitton, N., Blondet, R., Saba, C., Ranchère, D., ... & Ray-Coquard, I. (2006). Sarcomas and malignant phyllodes tumours of the breast—a retrospective study. *European journal of cancer*, *42*(16), 2715-2721.
- El Hag, I. A., Aodah, A., Kollur, S. M., Attallah, A., Mohamed, A. A. E., & Al Hussaini, H. (2010). Cytological clues in the distinction between phyllodes tumor and fibroadenoma. *Cancer Cytopathology*, *118*(1), 33-40.
- Geisler, D. P., Boyle, M. J., Malnar, K. F., & McGee, J. M. (2000). Phyllodes tumors of the breast: A review of 32 cases/Discussion. *The American surgeon*, *66*(4), 360.
- Gomez, F. J. T., Machín, P. F., & Parra, J. A. N. (2009). Tumor filodes malignO. (cistosarcoma filodes) mamario con diferenciación lipoblástica. Estudio radiológico e histológico. *Revista Española de Patología*, *42*(3), 230-234.
- Harris, J. R., Lippman, M. E., Osborne, C. K., & Morrow, M. (2012). *Diseases of the Breast*. Lippincott Williams & Wilkins.

- Hawkins, R. E., Schofield, J. B., Fisher, C., Wiltshaw, E., & McKinna, J. A. (1992). The clinical and histologic criteria that predict metastases from cystosarcoma phyllodes. *Cancer*, 69(1), 141-147.
- Jacklin, R. K., Ridgway, P. F., Ziprin, P., Healy, V., Hadjiminias, D., & Darzi, A. (2006). Optimising preoperative diagnosis in phyllodes tumour of the breast. *Journal of clinical pathology*, 59(5), 454-459.
- Jang, J. H., Choi, M. Y., Lee, S. K., Kim, S., Kim, J., Lee, J., ... & Yang, J. H. (2012). Clinicopathologic risk factors for the local recurrence of phyllodes tumors of the breast. *Annals of surgical oncology*, 19(8), 2612-261
- Kapiris, I., Nasiri, N., Healy, V., & Gui, G. P. H. (2001). Outcome and predictive factors of local recurrence and distant metastases following primary surgical treatment of high-grade malignant phyllodes tumours of the breast. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 27(8), 723-730.
- Karim, R. Z., O'Toole, S. A., Scolyer, R. A., Cooper, C. L., Chan, B., Selinger, C., ... & Lee, C. S. (2013). Recent insights into the molecular pathogenesis of mammary phyllodes tumours. *Journal of Clinical Pathology*, 66(6), 496-505.
- Lu, Y., Chen, Y., Zhu, L., Cartwright, P., Song, E., Jacobs, L., & Chen, K. (2019). Local recurrence of benign, borderline, and malignant phyllodes tumors of the breast: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgical oncology*, 26(5), 1263-1275
- Macdonald, O. K., Lee, C. M., Tward, J. D., Chappel, C. D., & Gaffney, D. K. (2006). Malignant phyllodes tumor of the female breast: association of primary therapy with cause-specific survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 107(9), 2127-2133.
- Mangi, A. A., Smith, B. L., Gadd, M. A., Tanabe, K. K., Ott, M. J., & Souba, W. W (1999). Surgical management of phyllodes tumors. *Archives of Surgery*, 134(5), 487-493.
- Mituś, J. W., Blecharz, P., Reinfuss, M., Kulpa, J. K., Skotnicki, P., & Wysocki, W. M. (2013). Changes in the clinical characteristics, treatment options, and therapy outcomes in patients with phyllo-

des tumor of the breast during 55 years of experience. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 19, 1183.

Morales-Vásquez, F., Gonzalez-Angulo, A. M., Broglio, K., Lopez-Basave, H. N., Gallardo, D., Hortobagyi, G. N., & De La Garza, J. G. (2007). Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and dacarbazine has no effect in recurrence-free survival of malignant phyllodes tumors of the breast. *The breast journal*, 13(6), 551-556.

Moutte, A., Chopin, N., Faure, C., Beurrier, F., Ho Quoc, C., Guinaudeau, F., ... & Carrabin, N. (2016). Surgical management of benign and borderline phyllodes tumors of the breast. *The breast journal*, 22(5), 547-552.

Pezner, R. D., Schultheiss, T. E., & Paz, I. B. (2008). Malignant phyllodes tumor of the breast: local control rates with surgery alone. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 71(3), 710-713

Reinfuss, M., Mituś, J., Duda, K., Stelmach, A., Ryś, J., & Smolak, K. (1996). The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 77(5), 910-916.

Sapino, A., Bosco, M., Cassoni, P., Castellano, I., Arisio, R., Cserni, G., ... & Bussolati, G. (2006). Estrogen receptor- β is expressed in stromal cells of fibroadenoma and phyllodes tumors of the breast. *Modern Pathology*, 19(4), 599-606.

Tan, B. Y., Acs, G., Apple, S. K., Badve, S., Bleiweiss, I. J., Brogi, E., ... & Tan, P. H. (2016). Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. *Histopathology*, 68(1), 5-21.

Tavassoli, F. A. (2003). Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. *World Health Organization Classification of Tumours*.

Telli, M. L., Horst, K. C., Guardino, A. E., Dirbas, F. M., & Carlson, R. W. (2007). Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 5(3), 324-330.

Wurdinger, S., Herzog, A. B., Fischer, D. R., Marx, C., Raabe, G., Schneider, A., & Kaiser, W. A. (2005). Differentiation of phyllodes breast tumors from fibroadenomas on MRI. *American Journal of Roentgenology*, 185(5), 1317-1321.

Capítulo 15

Patología Maligna

Dr. Abraham Joshua Jurado Rodríguez.

Dr. Antonio Guillermo Jurado Bambino.

Dr. Jean Steven Litardo Perez.

15.1. Biología molecular del cáncer de mama

El estudio de la biología del cáncer de mama actualmente ha alcanzado un gran avance en los últimos años, lo cual ha permitido conocer las vías por las cuales interaccionan los receptores, vías de señalización, genes supresores y oncogenes y ha sido esto imprescindible para poder entender su comportamiento y las estrategias terapéuticas actuales.

15.2. Oncogenes

Los oncogenes poseen una secuencia de ADN alterada en la que se expresa como una neoplasia. Los protooncogenes tienen una influencia durante el periodo embrionario, y luego dejan de tener una función. Hasta el momento se han descrito 5 mecanismos que provocan la activación de los protooncogenes.

- **Primer mecanismo:** sobre expresión del protooncogen debido a una alteración en la transcripción del ADN con el resultado final de producción de proteínas anormales.
- **Segundo mecanismo:** incremento del número de copias de la secuencia lo cual aumentará la amplificación de un gen, como la amplificación del c-myc.
- **Tercer mecanismo:** aumento de la transcripción, por lo cual aumentará la proliferación celular, es de los mecanismos más empleado en la carcinogénesis.

- **Cuarto mecanismo:** translocación de la secuencia del protooncogen de un sitio del ADN a otro, lo cual provocará producción de proteínas anómalas.
- **Quinto mecanismo:** refiere a una mutación en el protooncogen, lo cual hará que este cumpla funciones diferentes, como la proliferación celular anormal. El oncogen c-myc se relaciona para la síntesis de factores de transcripción que colabora en proliferación, diferenciación celular y apoptosis. Sus alteraciones que tienen mayor predominio van a ser por amplificaciones translocaciones, mutaciones y reordenamientos de sus cromosomas que esto va a provocar la proliferación de las células neoplásicas. Se encuentra en el 15 % a 25 % de las pacientes con cáncer de mama y estos establecen un peor pronóstico.

Los genes de las ciclinas D1 y E son unos oncogenes, la cual tienen una función: la transición de la célula de la fase G0 al ciclo celular. Sus mutaciones van a ser por amplificaciones o por sobre expresión del gen. Tienen a estar amplificados en el 10 % a 20 % de las pacientes con cáncer de mama. (Hernández, 2016).

15.3. Genes supresores

El retinoblastoma es un gen supresor el cual es el responsable del control de la apoptosis y se encuentra mutado en el 30 % de los casos de cánceres de mama.

El gen p53 está mutado entre un 50 % al 89 % (mayores a 50 años) en el cáncer de mama. Es el responsable de detener el ciclo celular en caso de una mutación en las siguientes fases: G1 a S o G2 a M.

Los genes BRCA, están relacionados en el cáncer de mama hereditario. (familiar). Entre un 50 % a 85 % de los pacientes con el gen BRCA mutado desarrollan un cáncer de mama.

El gen BRCA1 mutado es 60 % a 85 % de las pacientes con cáncer de mama, también tiene una prevalencia del 15 % al 40 % de riesgo de cáncer de ovario. El BRCA2 el riesgo de desarrollar cáncer de mama es similar a las mutaciones del BRCA, pero este se encuentra más asociado al cáncer de mama en los hombres y causa anemia de Fanconi.

El PALB2 (Partner and Localizer of BRCA2) es un gen supresor cuya relación con el cáncer de mama se estableció en el año 2007 (Antoniou *et al.*, 2014). Su proteína interactúa en el núcleo con la proteína del BRCA2 y favorece la localización y acumulación estable del BRCA2. El PALB2 se encarga de reparar la doble cadena dañada del ADN. La mutación de este gen favorece el desarrollo de cáncer de mama hereditario.

El PTEN es un gen supresor que ejerce una regulación negativa en la vía de señalización mTOR, cuando pierde su función este gen, se activa esta vía de proliferación. Se encuentra mutado en el 2 % a 3 % de las pacientes con cáncer de mama y en el síndrome de Cowden, en el cual existe una predisposición para desarrollar cáncer de mama y tiroideS. (Hernández, 2016).

El gen supresor P27 y Skp2 se encuentran mutados en el 1 % de las pacientes con cáncer de mama, y su función normal radica en retardar la progresión del ciclo celular. (Hernández, 2016).

15.4. Inestabilidad microsatélite en el Cáncer de Mama

Es un trastorno hereditario autosómico dominante con una gran susceptibilidad por el cáncer de mama el cual es causado por mutaciones de la línea germinal en los genes de reparación del desajuste de ADN, incluidos MLH1, MSH2, MSH5 y PMS2 (Win, Lindor y Jenkins, 2013). Puede verse implicado también en el cáncer de colorrectal y otros.

15.5. HER-2 (Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano)

Es un oncogen que va a estar con una sobreexpresión que está presente en el 20 % al 30 % de los casos de cáncer de mama. Tiene como resultado una amplificación de la región cromosómica 17q12-21 (Orozco *et al.*, 2015). Es debidamente importante conocer la presencia de los receptores HER 2 porque tendrá una fundamental respuesta para el tratamiento con trastuzumab y otros antineoplásicos.

15.6. Receptor de estrógeno

Los receptores de estrógenos son un grupo de proteínas intracelulares y van a ser activadas por el estrógeno. Su principal función va a ser la actuación como factor de transcripción en la cual se une con el ADN para regular la expresión génica. Existen 2 clases de receptores de estrógenos: Receptores de estrógenos nucleares. (α y β) y los receptores de estrógenos de membranas. Cuando se activa el receptor por el estrógeno va a formar un complejo en el cual se acopla varios genes del ADN y se dará con la síntesis del ARNm pasando a la síntesis de proteínas que va a ser responsable de la replicación del ADN, división y proliferación celular de la glándula mamaria.

Como todo proceso de transcripción, puede verse alterado y provocar como resultado final una proliferación de células neoplásicas en el tejido mamario. Además, el metabolismo del estrógeno genera productos genotóxicos que actuarán como carcinógenos en la célula de la glándula mamaria. (Hernández, 2016). Los receptores de estrógenos se tienen una sobre expresión en el 70 % de las pacientes con cáncer de mama, y por ese motivo puede aplicarse el uso de la terapia hormonal con el tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasa y consigo van a tener un mejor pronóstico en la resolución del cáncer de mama.

15.7. Clasificación molecular del cáncer de mama

Hay una clasificación de la clasificación molecular del cáncer de mama, la cuales están definidos por los tipos de tumor Luminal A y B. (receptores de estrógenos y progesterona positivos) tumores amplificados por el gen HER2, y una clase denominada basal debido a la expresión de queratinas basales

15.8. Tumores receptores estrogénico positivo

Comprenden la mayoría de los cánceres de mama y se caracterizan por la expresión de genes que normalmente se expresan en el componente epitelial luminal de la glándula mamaria, como las citoqueratinas luminales 8 y 18, receptores de estrógenos y genes asociados. Menos del 20 % de los tumores luminales van a tener una mutación del gen p53.

El subtipo luminal A son los más comunes y están caracterizados por los altos niveles de expresión de genes relacionados con receptores de estrógenos nucleares α y la baja expresión del grupo HER2 y los genes asociados a su proliferación. Se encuentra en el 67 % de los tumores.

El subtipo luminal B se caracterizan por niveles de expresión más bajos en los genes relacionados con los receptores de estrógenos y niveles más altos de genes asociados a la proliferación. El subtipo luminal que va a tener mejor pronóstico es el luminal A.

El subtipo luminal A se le aplicará la terapia hormonal, y su respuesta a la quimioterapia será casi nula, pero el subtipo luminal B como poseen más genes ligados a la proliferación celular si se le aplica una terapia hormonal y quimioterapia, pero en ellos es recomendable el solo uso de los inhibidores de la aromatasa, porque con el tamoxifeno tienen malos resultados.

15.9. Tumores receptores estrogénico negativo

Se va a formar un grupo heterogéneo considerado triple negativo, porque carecen de receptores de estrógenos, receptores de progesterona y HER2. Van a tener una expresión muy alta de genes de proliferación y citoqueratinas basales, y una pérdida de genes asociados con el control del ciclo celular que confieren un mal pronóstico general. Se encuentran en el 15 a 20 % del cáncer de mama.

El subgrupo bajo en claudina tiene algunas similitudes con el cáncer de mama, porque tiene baja expresión de los genes de claudina que están involucrados en la unión hermética de las células epiteliales. Los tumores bajos de claudina han sido de particular interés porque poseen una transición mesenquimal de células madre.

15.10. Subtipo HER2

Esta identificado por microarreglos de un subtipo HER2 en el cáncer de mama y no debe de ser relacionado con el HER2+ diagnosticado por inmunohistoquímica o hidridacion in situ. Los subtipos HER2 tienen alta proporción de dar mutación en el gen p53.

La sobreexpresión de HER2 en las células tumorales tienen un pobre pronóstico, pero si tienen una gran sensibilidad a la quimioterapia. (antraciclina y taxanos), tienen mayor respuesta que los subtipos luminares A y B, pero también tiende a presentar recaídas tempranas.

15.11. Subtipo basal

Se va a formar un grupo heterogéneo considerado triple negativo, porque carecen de receptores de estrógenos, receptores de progesterona y HER2, una alta expresión de cito queratinas 5, 6 y 17. Van a tener una expresión

muy alta de genes de proliferación y cito queratinas basales, y una pérdida de genes asociados con el control del ciclo celular que confieren un mal pronóstico general. Este subtipo basal se ha asociado a mutación de BRCA 1 y suelen ser bien agresivos, con mutación del gen p53 y de alto grado. Se encuentran en el 15 a 20 % del cáncer de mama.

Estos tumores también tienen menor afección de ganglios linfáticos según el tamaño tumoral en comparación con los otros subtipos, y aunque demuestran la mayor frecuencia de respuesta patológica completa presentan un peor pronóstico.

Por ser triple negativo no es sensible a tratamientos blanco comunes. Sin embargo, presentan alta sensibilidad a la quimioterapia.

15.12. mTOR. (Objetivo mamálico de la rapamicina)

La mTOR es una vía de señalización la cual es activada por la insulina, aminoácidos, factores de crecimiento, ácido fosfatídico y estrés oxidativo, aunque más se ve activado en algunos tipos de células cancerosas como en el caso del cáncer de mama. Cuando es activada la mTOR, se producen señales de transducción la cual va a dar un incremento de la síntesis de proteínas, metabolismo, proliferación, crecimiento. El mTOR tiene una función en la regulación de la apoptosis.

Esta vía está controlada por el gen PTEN, pero cuando se ve mutado el gen PTEN, se incrementa todas las señales de transducción de esta vía. La mTOR interactúa con el receptor de estrógeno y el cual provoca una resistencia al tratamiento hormonal en el cáncer de mama por un bloqueo a la activación del receptor de estrógeno. En la actualidad al descubrir esta vía de señalización mTOR se ha desarrollado un fármaco como el everolimus que es un inhibidor del mTOR y así se revierte la resistencia al tratamiento hormonal. (tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa).

15.13. Historia Natural del Cáncer de Mama

Carcinogénesis

Para que una célula normal cambie su fenotipo y se convierta en una célula neoplásica, se requieren varias mutaciones en varios genes, y eso ocurre a través de mucho tiempo, a veces de años, de estar expuesto a un agente carcinogénico. El cáncer comienza en una célula, es decir que es de origen monoclonal. Esa célula alterada escapa a los controles reguladores y se vuelve anárquica, iniciando una generación de más células anárquicas, que, a su vez, pueden inducir a cambios similares en las células vecinas. (León y Pareja, 2019).

15.14. Etapas de la carcinogénesis y acción de los carcinógenos,

Los carcinógenos pueden actuar en una o en las tres etapas de la carcinogénesis, que son las siguientes:

La iniciación: ocurre a nivel del genoma y las alteraciones pueden darse en los tumores benignos y malignos al igual que la segunda etapa, pero la tercera, o sea la de progresión, es exclusiva de la transformación maligna. Los agentes que actúan en la primera etapa pueden ser: físicos, químicos o virales. (León y Pareja, 2019; Civetta y Civetta, 2011).

La promoción: representa la etapa de crecimiento tisular con la formación del tumor. Participan: los factores de crecimiento y los receptores a los factores de crecimiento, como así también la angiogénesis y degradación de las matrices extracelulares. (León y Pareja, 2019; Civetta y Civetta, 2011).

La progresión: implica la capacidad de invadir tejidos vecinos o a distancia por parte de la célula tumoral maligna. Esa capacidad está codificada también en los genes de la misma con modificaciones estructurales y funcionales. (León y Pareja, 2019; Civetta y Civetta, 2011).

La cascada metastásica

El cáncer de mama invade localmente y se disemina a través de los ganglios linfáticos regionales, la circulación sanguínea o ambos. El cáncer de mama metastásico puede afectar casi cualquier órgano del cuerpo. (más comúnmente los pulmones, el hígado, el hueso, el cerebro y la piel) (Kosir, 2020). Las células neoplásicas tienen incrementado su metabolismo y, por ende, requieren de mayor aporte de oxígeno; en las mismas existen genes que codifican factores que estimulan la angiogénesis tumoral, que es el primer requisito necesario para iniciar la cascada metastásica. (Ferrerías, 2017)

Lo fundamental de esta etapa de progresión es comprender las dificultades que debe superar la célula maligna para colonizar en un lugar distante de su sitio de origen. Basta saber que sólo una célula de entre diez mil que logre introducirse al torrente sanguíneo o linfático podrá asentarse para desarrollar un foco metastásico, para lo cual: La célula maligna debe desprenderse de sus vecinas y “navegar” por el espacio intercelular y atravesar la membrana basal. (degradación de matrices).

- Debe introducirse al vaso sanguíneo o linfático. (migración celular).
- Debe sobrevivir al ataque de la respuesta inmune. (respuesta inmune).
- Debe atravesar nuevamente la pared vascular y anidar en otro tejido que muchas veces no comparte su estirpe. (colonización metastásica).

15.15. Vías de diseminación

A pesar de que el origen, crecimiento, diseminación y presentación del Cáncer de Mama son variables, se adopta para su estudio un modelo de comportamiento general. El cáncer unicéntrico suele originarse en la pared de un conducto galactóforo y, a partir de ahí, inicia su crecimiento y propagación de tres formas distintas: por contigüidad, vía hemática; vía linfática. (Vargas *et al.*, 2006)

Por contigüidad

Desde el foco primario, el tumor crece y se extiende a través de los conductos galactóforos. De esta forma, va infiltrando la grasa y los planos faciales y, más tarde, la piel y el pezón originando los dos signos más conocidos del Cáncer de Mama como son: la “piel de naranja” y la “retracción del pezón”. Estos signos son signos característicos, pero no patognomónicos puesto que pueden presentarse también en algunos procesos inflamatorios. Si sigue extendiéndose, invade los tejidos musculares y la pared torácica infrayacente a los que se adhiere e infiltra. (Vargas *et al.*, 2006)

Por vía hemática

Cuando el tumor alcanza un capilar venoso, lo invade más fácilmente cuanto menor sea su calibre; crece en su interior y, libera células que, ya en sangre periférica pueden ser el origen de las metástasis hematógenas. Las rutas que pueden seguir estas células son: a) Por la vena axilar. (a través de las venas mamaria externa, acromiotorácica y subescapular). b) Por la vena mamaria interna. c) Por la vena ácigos, en la que desembocan las venas intercostales.

Desde cualquiera de ellas, pasarán a la circulación general a través de la Vena Cava Superior, pudiendo alcanzar cualquier órgano; siendo el primer filtro los pulmones. Hay una excepción y es, que las venas intercostales se comunican y drenan también en los plexos venosos extrarraquídeos, ruta que no pasa primariamente por el pulmón y que explica la aparición de metástasis en los huesos vertebrales sin la coexistencia o presencia previa de metástasis pulmonares. (Vargas *et al.*, 2006)

Por vía linfática

Es la vía más importante. Los vasos linfáticos de la mama se originan en una delicada red alrededor del lóbulo mamario y, siguiendo los ductus, se unen con los del plexo subareolar. Su endotelio es discontinuo, con estomas abiertos al medio intersticial, por lo que el tumor infiltra fácilmente los linfáticos periductales y, a su través, alcanza los ganglios linfáticos. La distribución de los linfáticos y su drenaje junto con la localización del tumor en la mama, determina el o los grupos ganglionares primeramente afectados. Para su estudio, se divide la mama en cuatro cuadrantes. (súperoexterno, ínferoexterno, súperinterno e ínferointerno) y, en una porción central o retroareola. (Vargas *et al.*, 2006).

Cuando el cáncer se asienta en los cuadrantes externos. (en el superior con mayor frecuencia), suelen afectarse en primer lugar los ganglios axilares y en el siguiente orden: grupo mamario externo y grupo braquial, posteriormente los del ápex o grupo axilar central y más tarde, el grupo subclavio; los linfáticos eferentes del grupo subclavio abocan en los ganglios supraclaviculares o drenan en la confluencia venosa yugulosubclavia. Por tanto, en los cánceres de la mitad externa de la mama, los ganglios subclavios y los supraclaviculares suelen afectarse sólo cuando ya lo están los axilares. Los tumores de los cuadrantes externos pueden también invadir los ganglios de la cadena mamaria interna, pero sólo lo hacen en el 5 % de los casos si no están previamente afectados los axilares, y en el 15 % cuando éstos ya lo están.

Los cánceres retroareolares y de los cuadrantes internos, suelen invadir primeramente los ganglios de la cadena mamaria interna y, sólo posteriormente, los ganglios axilares. Hay una vía accesoria para los tumores profundamente situados en la mama. (mucho más para los del cuadrante súperinterno) y es la comunicación entre los linfáticos aponeuróticos y los del pectoral mayor que, tras atravesar este músculo, alcanzan el espacio interpectoral abocando en el ganglio de rotter, cuyos vasos eferentes alcanzan el grupo subclavio y, en ocasiones, el grupo axilar central.

15.16. Evolución Clínica Espontanea

El cáncer de mama no da síntomas específicos. Cuando aparecen, los signos más frecuentes de la enfermedad son: tumoración en la mama de reciente aparición, cambios persistentes en la piel de la mama. (enrojecimiento, retracción de la piel, piel de naranja), eccema del pezón, bultos en la axila, hinchazón del brazo, retracción del pezón y secreciones anómalas por el pezón. Si se descubre en el periodo sintomático, el cáncer de mama aún puede ser curado, aunque en general precisará de un tratamiento más prolongado que si se descubre mediante una mamografía en periodo asintomático. Lo ideal es que el cáncer de mama se descubra antes de que produzca signos o síntomas. Cuando el cáncer se descubre en las campañas de cribado, las posibilidades de curación son muy altas. (>90 %) (Goss, *et al.*, 2011)

En 4-6 meses, la tumoración podría doblar su tamaño y, según la zona en que se localice, puede provocar retracción de la piel o del pezón. A partir de los 6 meses, aproximadamente, aparecen adenomegalias axilares. (en el grupo inferior), duras y que aumentan paulatinamente de tamaño; suelen manifestarse signos típicos tales como; piel de naranja, con ligero enrojecimiento de la misma y, por otra parte, puede haber fijación del nódulo o tumor a la pared torácica. En otras circunstancias, puede presentarse telorragia. (hemorragia a través del pezón) o haber crecido el tumor enormemente deformando la mama, infiltrando la piel, pero sin llegar a ulcerarla; o invadirla por múltiples nódulos. Algunos meses posteriores al continuar su evolución se puede manifestar la piel ulcerada y continua la aparición de adenomegalias axilares. (tomando niveles del grupo superior) que pueden acompañarse de ligero edema del miembro superior. (Goss, *et al.*, 2011; Vargas *et al.*, 2006). El tumor, en su crecimiento, puede infiltrar y destruir totalmente la mama, ulcerándola ampliamente e, incluso, infiltrando y destruyendo la pared torácica. A partir de este momento, puede evidenciarse la aparición de metástasis;

La tos o la disnea son indicio de invasión de la pleura, del pulmón o del mediastino. Los dolores óseos interpretan la invasión del aparato esquelético. (dorsalgias y lumbalgias provocadas por metástasis vertebrales y fracturas patológicas que apuntan hacia la metastatización de los huesos largos). No faltan las metástasis viscerales, de elevada incidencia las hepáticas. (Kosir, 2020).

15.17. Carcinoma in situ de mama

Carcinoma lobulillar in situ. (CLis)

El Carcinoma Lobulillar In Situ. (CLis) fue descrito en 1941 por Food y Steward, aunque ya se había reconocido con anterioridad. Definieron así sus características principales: hallazgo como incidencia, lesión no palpable, sin expresión macroscópica, generalmente multifocal y con capacidad de progresión. Posteriormente se comprobó una alta tasa de bilateralidad y la no progresión a Carcinoma Infiltrante en muchos los casos. McDivitt en 1967 describe un riesgo acumulado de desarrollo de carcinoma a los 20 años del 35 % en la misma mama, y del 25 % en la mama contralateral. (de León Carrillo *et al.*, 2011).

Su incidencia está aumentando en los últimos años y se estima que representa entre el 1 y el 4 % de todos los cánceres de mama. Es frecuente en mujeres más jóvenes que el CDI, y afecta fundamentalmente mujeres premenopáusicas con una mediana de 44-46 años. No suelen manifestarse clínica ni radiológicamente, dado que la senografía no cursa con microcalcificaciones. El CLis se comporta más como un marcador de riesgo que como una lesión premaligna en sí. Se define mejor como un factor de riesgo de padecer carcinoma de mama en el futuro, sobre todo CDI o CDI; y este riesgo afecta a las dos mamas y se prolonga por un periodo de tiempo superior a 2 décadas. El diagnóstico de esta lesión en una paciente exige un seguimiento riguroso clínico y radiológico durante toda la vida.

Anatomía patológica.

El CLis o Neoplasia Lobulillar (NL), para Tavassoli se define como un espectro de cambios en el lobulillo y define 3 subtipos:

NL-1 Afectación parcial o completa en 1 o más lobulillos. Las células son generalmente uniformes, con márgenes mal definidos que pueden llenar, pero no dilatar el acino.

NL-2 Proliferación de células similares a NL1, que dilatan alguno o todos los acinos. Los límites del acino permanecen definidos y separados por estroma interlobulillar.

NL-3:

Tipo 1. Proliferación de células similar a NL1 y NL2, pero ocasionalmente puede verse población celular más atípica. La dilatación acinar hace que haya contacto entre los acinos. El estroma interlobulillar se identifica con dificultad.

Tipo 2. La población celular está constituida por células en anillo de sello. No requiere distensión del acino.

15.18. Carcinoma ductal in situ. (cdis)

Fue definido por Broders en 1932 como una proliferación de células epiteliales malignas, limitadas a los conductos y lobulillos mamarios que rompiendo la estructura arquitectural de la misma no han sobrepasado la membrana basal. A partir de la utilización de la senografía como método de screening el diagnóstico de CDis se ha incrementado, constituyendo un 15 % de todos los cánceres de mama.

En su historia natural el CDis es considerado una lesión precursora, entre el 14 y el 60 %, según las series, de los carcinomas diagnosticados por screening y no son tratados desarrollaran un Ca invasor en la misma mama en el plazo de 10 años.

Anatomía patológica

El CDis se clasifica en distintos grados de agresividad atendiendo a su estructura morfológica, morfología nuclear y presencia de necrosis.

Grado bajo: patrón arquitectural cribiforme, papilar en arcadas o sólido sin necrosis. Son células de pequeño tamaño y monomorfas. El núcleo es de tamaño uniforme y cromatina en grano fina sin nucleolos. Las mitosis son escasas.

Grado intermedio: con un patrón arquitectural similar a los de bajo grado, algunos casos pueden mostrar micropapilas y áreas de necrosis. Las células son más pleomorfas, los núcleos más irregulares con cromatina en grano grueso y en ocasiones con nucleolos. Pueden verse necrosis y microcalcificaciones en el centro del ducto. Las mitosis aparecen en mayor número.

Alto grado: el patrón arquitectural típico es la necrosis, es decir, ductos dilatados y rellenos de células grandes y atípicas que contienen necrosis central. Las células son de gran tamaño con nucleolo central pleomorfo. Las mitosis son muy abundantes.

15.19. Cáncer de mama metastásico

El cáncer de mama metastásico puede aparecer en 6 % aproximadamente en un estadio inicial o en un 35 % en formas de recurrencias después de haber sido detectado las pacientes con un cáncer de mama precoz y que este haya sido tratado.

El cáncer de mama metastásico va a invadir la membrana basal y esto conlleva a la diseminación, en esto se diferencia con el cáncer de mama in situ, porque no invade la membrana basal. El tipo histológico más frecuente va a ser: carcinoma ductal infiltrante 70 % y el carcinoma lobular invasivo 25 % y este tiende a ser multifocal y bilateral. Dependiendo de los factores pronósticos, hasta el 30 % de las mujeres con ganglios negativos y el 70 % de aquéllas con ganglios positivos sufrirán una recaída de la enfermedad. (Cardoso *et al.*, 2012).

Uno de los factores de riesgo es el carcinoma lobular in situ afectando al seno ipsilateral o contralateral, pero esto no quiere decir que en el 100 % de los casos se vaya a progresar a un cáncer de mama metastásico. Para evitar que esto suceda, se debe de aplicar la terapia hormonal de tamoxifeno después de una resección del carcinoma ductal in situ pero que tengan receptores de estrógeno o receptores de progesterona. Este fármaco disminuye el riesgo de un evento mamario posterior. (definido como carcinoma recurrente in situ o desarrollo de un cáncer de mama invasivo en el seno ipsilateral o contralateral) en los 10 años posteriores del 13 % al 8 % (Cardoso *et al.*, 2012).

A nivel molecular, es necesario determinar para decidir el tratamiento sistémico que se debe realizar en todos los carcinomas infiltrantes de mama, la expresión de los receptores hormonales. (RH), de estrógeno y de progesterona, y la presencia de sobreexpresión o amplificación del receptor o gen HER2, respectivamente. Las pacientes con sobreexpresión de HER2 o amplificación del gen HER2 pueden ser tratadas con terapia dirigida anti-HER2 (Farreras y Rozman, 2017). Las pacientes que frecuentemente padecen de carcinoma metastásico con postmenopáusicas y una edad aproximada de 65 años, y en las cuales se le determina el carcinoma metastásico, son aquellas que muestran receptores hormonales positivos. (75 %) y HER2 positivo. (30 %). Las vísceras donde comúnmente se van a ver afectadas son: hígado, pulmón o pleura; también puede haber metástasis óseas. Las pacientes que van a tener peor pronóstico son aquellas que tienen el triple negativo

Referencias bibliográficas

- Antoniou, A. C., Casadei, S., Heikkinen, T., Barrowdale, D., Pylkäs, K., Roberts, J., Lee, A., Subramanian, D., De Leeneer, K., Fostira, F., Tomiak, E., Neuhausen, S. L., Teo, Z. L., Khan, S., Aittomäki, K., Moilanen, J. S., Turnbull, C., Seal, S., Mannermaa, A., Kallioniemi, A., ... Tischkowitz, M. (2014). Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *The New England journal of medicine*, 371(6), 497–506. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400382>
- Cardoso, F., Harbeck, N., Fallowfield, L., Kyriakides, S., & Senkus, E. (2012). Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 23, vii11-vii19
- Civetta, M. y Civetta, J. (2011). Carcinogénesis. *Salud Pública Mex*, 53(5), pp 405-414.
- de León Carrillo, J., Vaquero, J. S., Galán, L. A., & Venegas, M. F. (2011). Lesiones premalignas o precursoras de cáncer de mama: aspectos diagnósticos y terapéuticos. *Volumen 23, números 1 y 2. Marzo y junio de 2012*, 13
- Farreras y Rozman. (2017). *Medicina Interna*. (18° ed.). Elsevier
- Goss, P. E., Ingle, J. N., Alés-Martínez, J. E., Cheung, A. M., Chlebowski, R. T., Wactawski-Wende, J., ... & Richardson, H. (2011). Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *New England Journal of Medicine*, 364(25), 2381-2391.
- Hernández, D. E. (2016). Biología del cáncer de mama. *Revista Venezolana de Oncología*, 28(3), 188-200.
- Kosir, M. A. (2020). Cáncer de mama. *Ginecología y obstétrica Manual MSD. citado el*, 13.
- León, J. D., & Pareja, A. (2019). Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis. *Horizonte Médico. (Lima)*, 19(2), 84-92.
- Orozco, A. M. C., Medina, D. S. M., Hernández, J. P. O., & Cano, J. R. (2015). HER-2: Un marcador molecular usado en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer de mama. *Revista médica de Risaralda*, 21(1).

- Vargas, A. N., Aguilar, M. P., Millán, B. M., & de Cima, R. B. (2006). Historia natural del cáncer de mama. *Ginecol Obstet Mex [Internet]*, 74(5), 115-120.
- Win, A. K., Lindor, N. M., & Jenkins, M. A. (2013). Risk of breast cancer in Lynch syndrome: a systematic review. *Breast Cancer Research*, 15(2), 1-9.

Capítulo 16

Cáncer de mama metastásico y recurrente

Dra. Erika Ruilova Coronel.

Dra. Jenny Calvache.

Dr. Leonardo David Villacrés Montesdeoca

Dr. Antonio Guillermo Jurado Bambino

El cáncer de mama metastásica al momento sigue siendo una enfermedad incurable con una mediana de supervivencia global de aproximadamente 3 años, y una sobrevida global a 5 años de aproximadamente el 25 %, y aunque pareciera un crecimiento lento hemos tenido resultados alentadores en estudios que han demostrado incremento en la sobrevida global (SG) especialmente dirigidos al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER-2) (Fietz *et al.*, 2017).

Estudios de Malmgren y Holzel han podido demostrar una mejor sobrevida en aquellas pacientes de atención de novo en cambio se torna una menor sobrevida y difícil manejo en pacientes en recurrencia (Malmgren *et al.*, 2018; Hölzel *et al.*, 2017). El manejo de cáncer metastásico y recurrente es complejo e involucra un equipo multidisciplinario

16.1. Definiciones Básicas

1.1. Metástasis. - Diseminación a órganos distantes de un cáncer, ocurriendo generalmente por vía hemática o linfática. (Olaeta y Cundín, 2007).

1.2. Recurrencia o recidiva. - Reparición del cáncer después de una aparente desaparición del mismo tras tratamiento quirúrgico o médico, pudiendo ser local o a distancia. (Olaeta y Cundín, 2007).

1.3. Crisis visceral. - Disfunción orgánica severa evaluada por signos y síntomas, estudios de laboratorio y progresión rápida de la enfermedad. La crisis visceral no es únicamente la presencia de metástasis viscerales, sino que implica un compromiso visceral importante que conduce a una indicación clínica para una terapia más rápida y eficaz (Cardoso *et al.*, 2018).

1.4. Resistencia endocrina primaria. - Recaída durante los primeros 2 años de terapia endócrina adyuvante, o progresión dentro de los primeros 6 meses de terapia endócrina de primera línea. (Cardoso *et al.*, 2018).

1.5. Resistencia endocrina secundaria. - Recaída después de los primeros 2 años mientras está en terapia endócrina adyuvante, o progresión posterior a los 6 meses después de iniciar terapia endócrina, o una recaída dentro de los 12 meses de completar terapia endócrina adyuvante. (Cardoso *et al.*, 2018).

1.6. Enfermedad oligometastásica. - Enfermedad con un número y un tamaño limitados de lesiones metastásicas. (hasta 5 y no necesariamente en el mismo órgano), potencialmente susceptibles de tratamiento local, con el objetivo de lograr un estado de remisión completo (Cardoso *et al.*, 2018).

1.7. Menopausia. - Cesación permanente de la menstruación, debido al decrecimiento profundo y permanente de la síntesis de estrógenos por los ovarios, de varias causas, naturales, metabólicas, quirúrgicas, hormonales.

1.8. Supresión Función Ovárica. (OFS). - Es la inducción de menopausia mediante ovariectomía bilateral o uso continuo de agonistas de análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante. (LHRH) (Cardoso *et al.*, 2018).

1.9. Ablación función ovárica. (OFA). - Es la inducción de menopausia mediante radioterapia pélvica. (esta última no siempre es efectiva siendo la opción menos preferida) (Cardoso *et al.*, 2018)

16.2. Estadificación

La evaluación de estadificación de cáncer de mama metastásica o recurrente incluye historia clínica y examen físico; biometría hemática completa, pruebas de función hepática, gamma grafía ósea, radiografía ósea de alguna extremidad que presente dolor o anormalidad a la gamma grafía ósea, tomografía de tórax-abdomen y considerar si o no pelvis, PET/SCAN se lo considerara únicamente en casos de sospecha de difícil diagnóstico. (Gradishar *et al.*, 2019).

Las imágenes cerebrales no deben realizarse de forma rutinaria en pacientes asintomáticos, incluidos aquellos con reporte de perfil triple negativo o positivos para HER-2 (Cardoso *et al.*, 2018).

16.3. Patología

Se debe llevar a cabo una biopsia de una lesión metastásica, si es de fácil acceso, para confirmar el diagnóstico, particularmente cuando se diagnostica metástasis por primera vez. (Cardoso *et al.*, 2018).

La presencia de enfermedad metastásica o recurrencia debería ser biopsiada como pilar fundamental del tratamiento determinar la histología del tumor, así como biomarcadores para determinar la selección del tratamiento apropiado. (Gradishar *et al.*, 2019).

Los marcadores biológicos. (especialmente receptores hormonales. (HR) y HER2) deben reevaluarse al menos una vez en el entorno metastásico si es factible. (Cardoso *et al.*, 2018).

Si los resultados de la biología tumoral en la lesión metastásica difieren del tumor primario, la recomendación es considerar el uso de terapia dirigida (HT o terapia anti-HER2) cuando los receptores son positivos en al menos una biopsia, independientemente del momento. (Cardoso *et al.*, 2018).

Hay que determinar el estatus de receptores hormonales (estrógeno y progesterona) así como HER 2 todas las veces que el tejido diagnóstico ha sido obtenido. (Arslan *et al.*, 2011)

La razón por la que puede haber discordancia del estatus de receptores entre el tumor y la metástasis puede deberse a cambios en la biología de la enfermedad, un efecto diferencial entre el tratamiento primario y el subconjunto clonal, heterogeneidad del tumor, imperfección en la precisión y reproductibilidad de lectura de tejido. (Pusztai, 2010)

Se recomienda re testeo a valorar estatus de receptor en pacientes con diagnóstico previo desconocido, receptores previos negativos o no sobre expresados, mientras que para pacientes que clínicamente cursan con receptores hormonales positivos o previamente presentaban receptores hormonales positivos, el seguimiento con endocrino terapia es razonable independientemente del nuevo reporte de receptor hormonal. (Gradishar *et al.*, 2019).

16.4. Generalidades en cuanto a tratamiento

La elección del tratamiento debe tener en cuenta:

- Estado de receptor hormonal y HER2
- Terapias previas y sus toxicidades
- Carga tumoral (definida como número y sitio de metástasis)
- Edad biológica
- Performance status o ECOG

- Comorbilidad de S. (incluidas disfunciones de órganos)
- Estado menopáusico O. (para terapia endócrina)
- Necesidad de un control rápido de la enfermedad / síntomas
- Factores socioeconómicos y psicológicos
- Terapias disponibles en el país del paciente y preferencias del paciente.

La edad del paciente no debe ser la única razón para suspender una terapia A. (paciente adulto mayor) ni para sobretratar R. (pacientes jóvenes), la edad sola no debe determinar la intensidad del tratamiento O. (Cardoso *et al.*, 2018)

En ausencia de contraindicaciones médicas los regímenes basados en antraciclinas o taxanos se considerarían como quimioterapia de primera línea para cáncer de mama metastásico negativo para HER2, así como aquellos pacientes que no han recibido estos regímenes como neoadyuvancia o tratamiento adyuvante, sin embargo, hay otras opciones disponibles y efectivas, como la capecitabina y la vinorelbina, particularmente si evitar la alopecia es una prioridad para el paciente E. (Cardoso *et al.*, 2018)

El objetivo del tratamiento sistémico en un paciente con cáncer de mama metastásico o recurrente debe enfocarse en prolongar la supervivencia acompañado de una buena calidad de vida y explicar que su finalidad no es curativa A. (Gradishar *et al.*, 2019).

16.4.1. Terapia de soporte en metastasis oseas

El blanco de tratamiento es actuar en contra de la actividad de los osteoclastos, con el objetivo principal de evitar fracturas óseas, disminuir dolor óseo, compresión de cordón espinal e hipercalcemia A. (Stopeck *et al.*, 2010; Gralow *et al.*, 2009). Para estos problemas uno de los tratamientos a seguir es radioterapia, así también los bifosfonatos ácido zoledrónico o pamidronato han sido usados para este propósito, y una amplia variedad

de ensayos clínicos han demostrado los beneficios en evitar eventos relacionados con el esqueleto, por último Denosumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el ligando RANK un indicador de la función de osteoclastos. (Stopeck *et al.*, 2010).

Previo al inicio de bifosfonatos o Denosumab es importante una evaluación inicial de niveles de calcio, fósforo, magnesio, así como al seguimiento ya que se han reportado casos de hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. (Gradishar *et al.*, 2019).

16.4.2. Bifosfonatos

Un bifosfonato intravenoso (pamidronato, ácido zoledrónico) en combinación de suplemento con citrato de calcio oral y vitamina D deberían ser usadas en mujeres con metástasis óseas, especialmente si el hueso ha perdido peso o presenta lisis, los bifosfonatos pueden ser administrados con la quimioterapia o con terapia endocrina, debe tomarse en cuenta que ácido zoledrónico puede ser superior a pamidronato en metástasis líticas. (Lacey *et al.*, 1998).

El uso de Bifosfonatos en pacientes con metástasis óseas es un manejo paliativo, disminuirá el riesgo de lesiones óseas, pero no afecta ni modifica la supervivencia global

16.4.3. Denosumab

Los ensayos clínicos han demostrado una disminución de eventos óseos relacionados, pero así mismo no hubo diferencia en cuanto a supervivencia global, hay que considerar que en grandes rasgos el riesgo de este tratamiento es desconocido, así como tiempo de tratamiento. (Stopeck *et al.*, 2010).

16.4.4. Terapia endocrina

Pacientes con cáncer de mama metastásicas o recurrentes con expresión de receptor de estrógeno o progesterona son candidatos apropiados para terapia endócrina inicial, incluso en presencia de enfermedad visceral, a menos que haya una crisis visceral o preocupación / prueba de resistencia endocrina. (Gradishar *et al.*, 2019).

Para las mujeres premenopáusicas, para quienes se decidió terapia endócrina, OFS / OFA combinada con terapia endocrina adicional es la opción preferida (Cardoso *et al.*, 2018)

En mujeres pre menopáusicas sin exposición previa a un antiestrógeno, el tratamiento inicial es con un modulador selectivo del receptor de estrógeno o ablación/supresión ovárica completa más terapia endócrina como para mujer menopáusicA. (Baselga *et al.*, 2012)

Para las mujeres pre menopáusicas que presenten resistencia endócrina primaria el tratamiento de segunda línea se enfocara en ablación/supresión ovárica completa más terapia endócrina como para mujer menopáusicA. (Gradishar *et al.*, 2019).

La terapia endocrina para pacientes post menopáusicos incluye inhibidores de la aromatasas no esteroideas. (letrozole/anastrozole), inhibidores de aromatasas esteroideas. (exemestane), moduladores selectivos de receptores de estrógenos. (tamoxifeno), antagonistas del receptor de estrógenos. (fulvestrant) y recientemente varias nuevas combinaciones con agentes nuevos como exemestane con everolimus, palbociclib con letrozole/fulvestranT. (Gradishar *et al.*, 2019). Una revisión de Cochrane también sugiere un beneficio en la supervivencia a favor de los inhibidores

de aromatasa sobre otras terapias endocrinas, aunque las ventajas son pequeñas. (Brueggemeier *et al.*, 2005)

Fulvestrant parece al menos ser tan efectivo como anastrozole en pacientes quienes progresaron a su enfermedad al uso de tamoxifeno previo. (Gradishar *et al.*, 2019). En cambio, en un estudio fase II, el uso de Fulvestrant a la progresión al uso de inhibidor de aromatasa, se reporta una respuesta parcial del 14,3 % y 20,8 % de los pacientes presentaron estabilidad al menos 6 meses. (Gradishar *et al.*, 2019).

Palbociclib y Ribociclib, terapias actualmente existentes en nuestro país. Son inhibidores selectivos de la actividad quinasa CDK 4/6, ha tenido un rol importante al tratar pacientes con cáncer de mama metastásico en combinación con terapia endocrina. (Gradishar *et al.*, 2019).

La resistencia a la terapia endócrina en mujeres con receptores hormonales positivos es frecuente, un mecanismo de resistencia a la terapia endocrina es la activación de mTOR. (Gradishar *et al.*, 2019). En hombres la terapia preferida es agonista de LHRH. (Cardoso *et al.*, 2018)

16.4.5. Terapia para cáncer de mama metastásico/recurrente her-2.

HER-2 es una proteína de la superficie celular que se encuentra en aproximadamente un 20 % de los casos de cáncer de mama y está implicada en el crecimiento y la migración celular. (Gradishar *et al.*, 2019)

El estado del tejido tumoral en relación con HER2 puede analizarse mediante diversos análisis en laboratorio: inmunohistoquímica. (IHC), hibridación mediante fluorescencia in situ. (FISH) o hibridación cromogénica in situ. (CISH) (Gradishar *et al.*, 2019)

Un cáncer es positivo para HER-2 cuando el resultado del análisis mediante

IHC es 3+ (cruces) o el resultado de una prueba FISH o CISH es positiva según el informe de anatomía patológica. (Gradishar *et al.*, 2019).

La terapia anti-HER2 debe ofrecerse como primera línea de tratamiento a todos los pacientes con cáncer de mama metastásico que sea positivo para HER-2 (Gradishar *et al.*, 2019).

Tanto guías como NCCN y ESMO recomiendan pertuzumab más trastuzumab en combinación con un taxano como tratamiento preferido de primera línea en pacientes con cáncer de mama HER-2, así mismo ESMO recomienda que la elección del agente anti-HER2 dependerá de la disponibilidad específica del país, la terapia anti-HER2 específica administrada previamente y el intervalo libre de recaídas. (Cardoso *et al.*, 2018)

En pacientes que logran una remisión completa, se desconoce la duración óptima de la terapia de mantenimiento anti-HER2 y debe equilibrarse con la toxicidad del tratamiento, la carga logística y el costo. (Cardoso *et al.*, 2018)

Para pacientes que previamente recibieron terapia anti HER-2 con trastuzumab se recomienda continuar con el bloqueo de HER-2 (Gradishar *et al.*, 2019).

La liberación selectiva de emtansina en la célula HER2 positiva causa que la toxicidad sistémica sea limitada, por lo que es un fármaco muy bien tolerado por la mayoría de los pacientes. (Gradishar *et al.*, 2019).

16.4.6. Terapia para cáncer de mama triple negativo

La quimioterapia sigue siendo la única opción de tratamiento sistémico no investigativo disponible para cáncer de mama triple negativo es decir que los receptores estén negativos. metastásico o recurrente con BRCA no mutado, sin recomendaciones específicas con respecto a los tipos de

agentes, con la posible excepción de los compuestos de platino. (Cardoso *et al.*, 2018)

Independientemente del estado de BRCA en casos de recurrencia los pacientes previamente tratados con antraciclinas con o sin taxanos en el entorno. (neo) adyuvante, el carboplatino demostró una eficacia comparable y un perfil de toxicidad más favorable, en comparación con docetaxel. (Cardoso *et al.*, 2018)

Aquella paciente con cáncer de mama triple negativo que a la investigación presenten receptores de andrógenos hay que recalcar que no hay un método estandarizado para analizar receptor androgénico, por lo que los datos son muy limitados y sugieren un bajo nivel de eficacia para los agentes antagonistas de recetor androgénico como la bicalutamida y la Enzalutamida, por lo que, en este momento, estos agentes no deben usarse en la práctica clínica habitual. (Gradishar *et al.*, 2019).

Los inhibidores PARP. (olaparib o talazaparib) pueden llegar a ser una opción de tratamiento razonable para pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo asociado a BRCA, previamente tratado con una antraciclina con o sin taxano, ya que su uso está asociado con un beneficio de supervivencia libre de progresión, mejora en la calidad de vida y un perfil de toxicidad favorable (Cardoso *et al.*, 2018)

16.4.7. Metástasis cerebrales

Es muy importante la valoración neuroquirúrgica en estos pacientes sintomáticos o asintomáticos, dado que hoy se cuenta con modernas técnicas de biopsias y metastasectomía guiadas con el neuronavegador. Los pacientes con una sola metástasis o una pequeña cantidad de metástasis cerebrales potencialmente resecables deben ser tratados con cirugía o radiocirugía, siendo la radiocirugía también es una opción para algunas metástasis cerebrales irresecables (Cardoso *et al.*, 2018). La radioterapia cerebral total es una buena

opción, pero esto debe discutirse en detalle con el paciente, equilibrando la mayor duración del control de la enfermedad intracraneal y el riesgo de efectos neurocognitivos. (Cardoso *et al.*, 2018)

Debido a que los pacientes con metástasis cerebrales HER-2 positivas pueden vivir durante varios años, la consideración de la toxicidad a largo plazo es importante y las opciones de terapia local menos tóxicas. (por ejemplo, RT estereotáctica) deberían preferirse. (Cardoso *et al.*, 2018)

16.4.8. Metástasis Hepáticas

No hay datos aleatorios que respalden el efecto de la terapia local en la supervivencia, la terapia local solo debe proponerse en casos muy seleccionados, con compromiso hepático limitado, sin lesiones extrahepáticas, después de que la terapia sistémica adecuada haya demostrado el control de la enfermedad. (Cardoso *et al.*, 2018)

16.4.9. Derrames Pleurales Malignos

Los derrames pleurales malignos requieren tratamiento sistémico con o sin tratamiento local, debe realizarse toracentesis para el diagnóstico, recomendando el drenaje en pacientes con derrame pleural sintomático y clínicamente significativo. (Cardoso *et al.*, 2018)

16.4.10. Realidad en Cuanto a Costos

Para toma de decisión de medicamentos de alto costo es necesario seguir las recomendaciones sobre el uso de escalas objetivas, como ESMO-MCBS o ASCO Value Framework, para evaluar la magnitud real de los beneficios proporcionados por un nuevo tratamiento y ayudar a priorizar la financiación, particularmente en países con recursos limitados como el nuestro. (Cardoso *et al.*, 2018)

Referencias Bibliográficas

- Arslan, C., Sari, E., Aksoy, S., & Altundag, K. (2011). Variation in hormone receptor and HER-2 status between primary and metastatic breast cancer: review of the literature. *Expert opinion on therapeutic targets*, 15(1), 21-30.
- Baselga, J., Campone, M., Piccart, M., Burris III, H. A., Rugo, H. S., Sahmoud, T., ... & Hortobagyi, G. N. (2012). Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(6), 520-529.
- Brueggemeier, R. W., Hackett, J. C., & Diaz-Cruz, E. S. (2005). Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. *Endocrine reviews*, 26(3), 331-345.
- Cardoso, F., Senkus, E., Costa, A., Papadopoulos, E., Aapro, M., André, F., ... & Winer, E. P. (2018). 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer. (ABC 4). *Annals of Oncology*, 29(8), 1634-1657.
- Fietz, T., Tesch, H., Rauh, J., Boller, E., Kruggel, L., Jänicke, M., & Marschner, N. (2017). Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer—results from the prospective German TMK cohort study. *The Breast*, 34, 122-130.
- Gradishar WJ, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, Blair SL, (2019). NCCN Guidelines Version 3.2019 Breast Cancer. In: NCCN Guidelines [Internet]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- Gralow, J. R., Biermann, J. S., Farooki, A., Fournier, M. N., Gagel, R. F., Kumar, R. N., ... & Van Poznak, C. H. (2009). NCCN task force report: bone health in cancer care. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 7(Suppl_3), S-1.
- Hölzel, D., Eckel, R., Bauerfeind, I., Baier, B., Beck, T., Braun, M., ... & Engel, J. (2017). Improved systemic treatment for early breast cancer improves cure rates, modifies metastatic pattern and shortens post-metastatic survival: 35-year results from the

- Munich Cancer Registry. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 143(9), 1701-1712.
- Lacey, D. L., Timms, E., Tan, H. L., Kelley, M. J., Dunstan, C. R., Burgess, T., ... & Boyle, W. J. (1998). Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *cell*, 93(2), 165-176.
- Malmgren, J. A., Mayer, M., Atwood, M. K., & Kaplan, H. G. (2018). Differential presentation and survival of de novo and recurrent metastatic breast cancer over time: 1990–2010. *Breast cancer research and treatment*, 167(2), 579-590.
- Olaeta, R. y Cundín, M. (Eds.). (2007). *Glosario del Cáncer*: Aula Medic. Universidad del País Vasco
- Pusztai, L., Viale, G., Kelly, C. M., & Hudis, C. A. (2010). Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *The oncologist*, 15(11), 1164-1168.
- Stopeck, A. T., Lipton, A., Body, J. J., Steger, G. G., Tonkin, K., De Boer, R. H., ... & Braun, A. (2010). Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *Journal of clinical oncology*, 28(35), 5132-5139.

Capítulo 17

Tratamiento Neoadyuvante y adyuvante del cáncer de mama

Dra. Rosa Elisa Villacis González

Dr. Antonio Guillermo Jurado Bambino

Dra. Sylvana Alexandra Cuenca Buele

Dr. Jimmy Manuel Vilela Zambrano

17.1. Quimioterapia adyuvante

Es el tratamiento adicional para el cáncer que se administra después del tratamiento primario (quirúrgico), con el fin de disminuir el riesgo de que el cáncer vuelva. La terapia adyuvante puede incluir quimioterapia, radioterapia, terapia con hormonas, terapia dirigida, terapia biológica o inmunoterapia. (<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/terapia-adyuvante>)

La quimioterapia adyuvante tiene como objetivo eliminar la enfermedad micrometastásica y con esto disminuir el riesgo de recurrencia incrementando así la supervivencia. (Veronesi U, 2005)

El tratamiento sistémico adyuvante comprende dos frentes: La quimioterapia que se administra por vía intravenosa, que conlleva a una reducción de riesgo a la recaída del 30 % y la Hormonoterapia que se estima una reducción del riesgo a la recaída en una 40 % en los casos de las pacientes con receptores hormonales positivos. (esto valorado por inmunohistoquímica).

Además del tratamiento sistémico tenemos varias modalidades de tratamiento:

Radioterapia: Que utiliza rayos de energía de alta potencia, como los rayos X o protones, para destruir las células cancerosas. Se puede administrar de manera interna o externa.

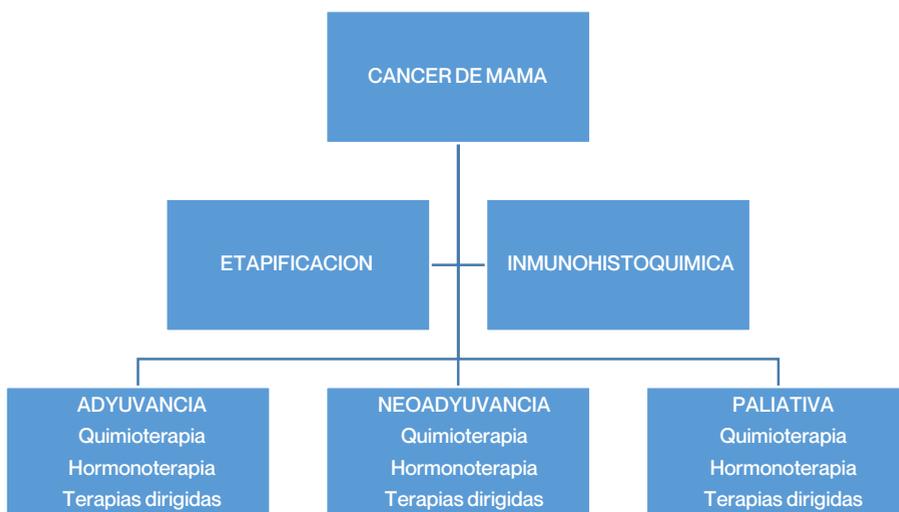
Inmunoterapia. La inmunoterapia actúa con el sistema inmunitario del cuerpo para combatir cualquier célula cancerosa restante mediante la estimulación o la suplementación de las propias defensas del cuerpo.

Terapia dirigida. La terapia dirigida está diseñada para alterar anomalías específicas presentes dentro de las células cancerosas. Por ejemplo, la terapia dirigida está disponible para bloquear la acción de una proteína denominada receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico HumanO. (HER/2neu) en las mujeres con cáncer de mama que sobre-expresan este receptor.

Hormonoterapia: Actúa sobre las células que expresan receptores hormonales tanto estrogénicos como progestágenos, bloqueando la señalización celular para inhibir la proliferación de células malignas.

Para definir el tratamiento adyuvante es necesario conocer varios parámetros.

1. La Estadificación de la enfermedad
2. Los Estudios de Inmunohistoquímica
3. Los estudios genéticos



17.2. La estadificación del cáncer de mama

El manejo multidisciplinario del paciente con cáncer de mama permite seleccionar el tratamiento más adecuado, garantizando el mejor pronóstico. La forma más práctica en la que basamos nuestras decisiones es el sistema de estadificación TNM. Valorándose de la siguiente manera

- Valoración del tamaño del tumor primario. (T)
- Número de ganglios linfáticos regionales. (N) afectados, y
- Metástasis a distancia. (M).

Y estas categorías definen cuatro estadios que son designados como I, II, III, y IV siendo este sistema denominado TNM de estadificación. Se la realiza de forma clínico- imagenológico y anatomopatológico, la primera basada en la examinación clínica, realizando la medición del tamaño tumoral y de la presencia o ausencia de lesión axilar, posteriormente la evaluación radiológica nos permite evaluar con mayor exactitud los parámetros medidos, y por otro lado tenemos el reporte de anatomía patológica posterior a la cirugía en la cual nos reporta el tamaño del

tumor y el compromiso axilar, estos dos métodos complementados con los estudios de extensión. (imágenes de tórax abdomen y pelvis).

En el 2017 la American Joint Committee on Cancer. (AJCC) presentó una actualización del sistema de estadiaje TNM en su Manual de estadificación del cáncer. (8ª edición). Incluye una clasificación basada en datos clínicos cTNM y patológicos pTNM:

17.3. Determinación de perfil biológico por inmunohistoquímica

La aplicación de técnicas de inmunohistoquímica permite valorar otras variables, como lo son el índice de proliferación tumoral, esto expresado por el ki67, los Receptores Hormonales para estrógenos. (RE) y para progesterona. (RP) y la sobre expresión de la proteína HER2neu son factores pronósticos y predictivos. (Prem Chand, 2018)

Los tumores con RE y RP positivos presentan una tasa de respuesta de 50 a 60 % al tratamiento hormonal, se ha demostrado que estos tumores tienen mejor pronóstico a corto plazo, sin embargo, las recidivas a largo plazo y la supervivencia suelen ser iguales.

En cambio, la expresión del gen Her2neu se considera como un factor independiente y se correlaciona con una supervivencia más corta, sin embargo, con el tratamiento dirigido con moléculas anti HER/2neu como el Trastuzumab/Pertuzumab, ha mejorado drásticamente este sombrío panorama. (Marty M, 2005).

De esta manera habría tres grandes grupos de cáncer de mama desde el punto biológico: Los que expresan receptores hormonales Luminales A y Luminales B, los que expresan el HER/2neu, y los triples negativos que no expresan ninguno de los marcadores.

En la siguiente tabla podemos observar la clasificación del cáncer de mama desde el punto Biológico gracias a esta técnica de inmunohistoquímica.

Tabla 1. Clasificación de los tumores de mama de acuerdo a la Inmunohistoquímica.

<i>Subtipo</i>	<i>Receptor Estrogénico</i>	<i>Receptor Progestágeno</i>	<i>HER2/neu</i>	<i>Índice de proliferación Ki 67</i>
Luminal A	+	y /o +	-	Bajo. (menos del 14 %)
Luminal B	+	y /o +	-/+	Alto. (mayor del 14 %)
HER2/neu	-	-	+	Alto
Triple negativo	-	-	-	Alto

Tomado de Cheang y Col.

17.4. Estudios Genéticos

Cuando nos enfrentamos al cáncer de mama en estadios tempranos T1 y T2 con N0, es necesario utilizar herramientas que nos permitan definir si es necesaria la quimioterapia adyuvante o no.

Varios sistemas validados como Oncotype DX, MammaPrint, PAM 50, clasifican a los pacientes de acuerdo a las probabilidades de recaída en alto riesgo o bajo riesgoO. (Yang, 2012; Albain, 2009).

17.5. Quienes deben recibir adyuvancia en cáncer de mama

La quimioterapia adyuvante o posterior a la cirugía, está indicada en los casos de cáncer de mama completamente resecaos que cumplen con criterios de alto riesgo de recaída como lo vemos en la siguiente tabla

Tabla 2. Factores de alto riesgo de recaída en cáncer de mama operable

1. Edad menor de 35 años
2. Receptores Hormonales. (Estrogénicos y Progestágenos) negativos.
3. Sobre expresión de Her-2
4. Adenopatías regionales
5. Tamaño de tumor mayor de 1 cm
6. Grado Nuclear II-III

La ventaja de esta estrategia ha sido demostrada desde hace mucho gracias al meta análisis. La aplicación de los factores pronósticos nos ayuda a evaluar si la terapia nos da una ganancia en sobrevida. La quimioterapia está basada de acuerdo a varios estudios en la utilización de Antraciclinas y Taxanos, los esquemas más utilizados son: ACT, FEC, FAC, TAC, en los pacientes que sobre- expresan HER/2neu la utilización de anticuerpos como el Trastuzumab, Pertuzumab, los esquemas más utilizados son TCH, AC-TH

La Hormonoterapia: Es el tratamiento realizado a las pacientes que expresan receptores hormonales tanto Estrogénicos, como ProgestágenoS. (RE y RP) mayor del 1 %, ya que este es igual eficacia que la quimioterapia, pero con mejor tolerancia, ya que se recibe de manera oral, se utilizan los Inhibidores de la Aromatasa en pacientes post menopáusicas durante 5 años y en las mujeres pre menopáusicas la utilización de tamoxifeno.

Podemos considerar para la elección del tratamiento de acuerdo a la estadificación y al grupo Molecular las siguientes pautas:

Tabla 2. Luminales A y B.

Tumores menores de 0,5 cm	Endocrinoterapia
Tumores mayores de 0,5 cm Considerar estudios Oncotype, PAM 50, etc.	Quimioterapia + hormonoterapia
T2 T3 cualquier N	Quimioterapia + hormonoterapia
HER POSITIVO	
T1 T2	Quimioterapia + Terapia anti HER. (Trastuzumab/Pertuzumab)
TRIPLE NEGATIVO	
T1 T2	Quimioterapia

17.6. Quimioterapia Neoadyuvante

La quimioterapia neoadyuvante se considera estandar del tratamiento para tumores T3, T4, N2, N3, es decir aquellos localmente avanzados y esta indicación cada vez se extiende mas a los tumores de estadios iniciales. (Boughey, 2014) (Fisher B, 1998)

Es el tratamiento optimo con el cual podemos evaluar la respuesta in vivo de las células tumorales, realizar disminución del tamaño tumoral con fines de resecabilidad optima, y llegar a realizar cirugias conservadoras en pacientes que inicilmente no eran candidatas a esta modalidad.

Para determinar el tratamiento neoadyuvante, es necesario igual que en la adyuvancia determinar el tipo biologico del cancer de mama, y con esto realizar quimioterapia sistematica basada en antraciclinas y taxanos y en los pacientes con sobre-expresión de HER/2neu la utilización en neoadyuvancia de anticuerpos monoclonales como lo son el Trastuzumab/ Pertuzumab.

Al final del tratamiento, la paciente es sometida a la cirugía sea conservadora o radical de acuerdo a los resultados del tratamiento se evaluará por medio de escalas como la GBC. (German Breast Group), National Surgical Adjuvant Breast Cancer and Boel Project , y el score utilizado por el MD Anderson, entre otras, la respuesta patológica, buscando clasificar las repuestas patológicas de la siguiente manera. (Boughey, 2014).

<i>No Respuesta Patológica</i>	<i>Persistencia de células malignas</i>
Respuesta Parcial	Respuesta entre el 30 al 90 % de pérdida de celularidad maligna
Respuesta Patológica Completa. (R _{pc})	Sin evidencia de células malignas microscópicas

Referencias Bibliográficas

- Aranda Francisco, P. G. (2010). Neoadyuvancia en cáncer de mama: Papel del patólogo. *Revista Española de Patología*, 43(2), 90–93.
- Boughey, J. E. (October de 2014). Tumor biology correlates with rates of breast-conserving surgery and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: findings from the ACOSOG Z1071 (Alliance) prospective multicenter clinical trial. *Ann Surg.*, 260(4), 608–616.
- Fisher B, B. J. (1998). Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 16:2672-85.
- Gutierrez Jorge, S. R. (2006). Terapia sistémica neoadyuvante en cancer de mama. *Revista de Medicina Clínica*, 17(4), 216-220. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/terapia-adyuvante>. (s.f.). <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/cancer/in-depth/adjvant-therapy/art-20046687> (s.f.).
- K.S. Albain, S. P. (2009). Prediction of adjuvant chemotherapy benefit in endocrine responsive, early breast cancer using multigene assays. *Breast*, 18 (Suppl 3) .
- M. Yang, S. R. (2012). Cost effectiveness of gene expression profiling for early stage breast cancer: A decision-analytic model. *Cancer*, 5163-5170.
- Marty M, C. F.H. (2005). Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*, 23(19):4265-74.

- Prem Chand, A. G. (2018). Evaluation of immunohistochemical Profile of Breast Cancer for Prognostics and Therapeutic Use. *Niger J Surg*, 24(2):100-106.
- Reigosa Aldo, H. D. (2016). Subclasificación de los tipos moleculares de cancer de mama de acuerdo a la expresion de marcadores inmunohistoquimicos y evolucion. *Investigación clínica*, 57(2), 187 - 216.
- Sorlie T, P. C. (2001). Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*, 10869-10874.
- Veronesi U, B. P. (2005). Breast cancer. *Lancet*, 365: 1727-41.

Capítulo 18

Indicaciones de Radioterapia

Dr. Víctor Hugo Ávila Delgado

18.1. Introducción:

La radioterapia, junto con la cirugía, quimioterapia, hormonoterapia e inmunoterapia es un pilar fundamental básico del tratamiento del cáncer de mama. En términos generales aproximadamente 8 de cada 10 pacientes con esta neoplasia requerirán en su evolución de radioterapia. (SEOR., 2013). Una adecuada valoración multidisciplinar será fundamental para el diagnóstico y la terapéutica que mejor se ajuste a cada caso. En este contexto es importante definir qué beneficios ofrece la radioterapia, así como los efectos tóxicos que puede llegar a ocasionar. Para ello dividiremos a continuación en dos grandes grupos de tratamiento: carcinomas in situ y carcinomas invasivos, detallando en cada uno de ellos datos puntuales extraídos de los principales ensayos clínicos y meta análisis.

18.2. Carcinoma in situ.

El carcinoma ductal in situ (CDIS) representa el 20 % de las neoplasias malignas de la mama, siendo 5 veces más común que el carcinoma lobulillar in situ (CLIS). (Hristov, Christodouleas y Lin, 2010).

Hay datos que indican un riesgo de progresión de un CDIS a un carcinoma invasivo entre el 15 al 50 % si la paciente no recibe tratamiento. (Hristov, Christodouleas y Lin, 2010); mientras tanto de que un CLIS progrese a una enfermedad invasiva es del 7 % a los 10 años, sugiriendo que el CLIS es más bien un predictor de enfermedad invasiva antes que un precursor en sí mismo. (Chuba *et al.*, 2005).

El tratamiento primario de un CDIS es la cirugía conservadora (lumpectomía) o la mastectomía, según criterio quirúrgico, sin existir al momento ensayos clínicos prospectivos que determinen el beneficio del primero sobre el segundo (Hristov, Christodouleas y Lin, 2010). Luego de una lumpectomía se recomienda en la mayoría de los casos (salvo excepciones puntuales) la radioterapia postoperatoria ya que reduce las recurrencias locales del 50 % al 85 %, pero no hay evidencia sobre un beneficio en la supervivencia global (estudios NSABP B17, EORTC 10853, SweDCIS) (Mamounas, 2003; Donker *et al.*, 2013)

En el estudio EORTC 10853, 1010 pacientes con CDIS fueron tratados intervenidos mediante lumpectomía con márgenes libres, siendo randomizados a recibir 50 Gy en la mama versus a no recibir radioterapia; a los 15 años de seguimiento la radiación redujo la recurrencia local del 31 % al 18 %, la mitad de todas las recurrencias fueron carcinomas invasivos (Donker *et al.*, 2013).

En ciertos casos de CDIS se podría omitir la radioterapia externa tras cirugía: grados histológicos 1 y 2, tamaño tumoral no mayor a 2,5 cm, márgenes libres iguales o mayores a 3mm. (Solin *et al.*, 2015, McCormick *et al.*, 2015)

18.3. Carcinoma invasivo.

La cirugía conservadora de mama con lumpectomía y disección ganglionar axilar seguida de radioterapia externa es el tratamiento estándar. Según series publicadas, entre el 75 % y 80 % de las pacientes en estadios I y II podría ser tratadas con una cirugía conservadora.

En algunos casos se considera opcional la radioterapia en pacientes ≥ 70 años de edad, con T1 N0, receptores estrogénicos positivos, de bajo grado, sin invasión linfovascular y en aquellas pacientes con terapia hormonal adyuvante. (Huges *et al.*, 2013; Kunkler *et al.*, 2015)

Como alternativa a la cirugía conservadora, está la mastectomía con disección ganglionar axilar con o sin radioterapia (Hristov, Christodouleas y Lin, 2010).

Además, está indicado como tratamiento adyuvante la quimioterapia, hormonoterapia y/o Trastuzumab (Hristov, Christodouleas y Lin, 2010).

Existen algunos estudios que concluyen la equivalencia en términos de supervivencia global y la supervivencia libre de progresión entre la cirugía conservadora seguida de radioterapia vs la mastectomía.

Tabla 1. Estudios de radioterapia vs la mastectomía.

<i>Estudio</i>	<i>Pacientes</i>	<i>Randomización</i>	<i>Resultados</i>
NSABP B-06 Fisher, NEJM, 200 (10)	1851 pacientes, estadios I y II, T menor a 4 cms y márgenes negativos.	Mastectomía radical vs. lumpectomía sola vs. lumpectomía +50 Gy RT	20 años de seguimiento: no hay diferencias significativas en supervivencia global. (OS), supervivencia libre de progresión. (DFS) y metástasis a distancia. (DM) La RT asociada a lumpectomía redujo la tasa de recaída local. (LF) 39 -14 %. N+ pacientes recibieron quimioterapia 5-FU.
Milan I NEJM 2002 (11)	701 pacientes con ca. mama T1N0	Mastectomía radical vs cuadrantectomía +60 Gy RT.	Mediana de seguimiento 20 años: Median follow-up 20 years: recaída local. (LF) 2.3 vs. 8.8 % a favor de la mastectomía radical. (p < 0.001). No se encontraron diferencias significativas en OS. (59 vs. 58 %) o supervivencia cáncer específica. (76 vs. 74 %). N+ pacientes recibieron quimioterapia CMF.

El beneficio de la radioterapia tras una cirugía conservadora se fundamenta en la importante reducción de las tasas de recaída local. El meta-análisis “Oxford Overview” que incluyó a 10801 mujeres de 17 ensayo randomizados con pN0 y pN+ divididas en 2 grupos: cirugía conservadora y radioterapia vs cirugía sola; se concluyó que, para todas las pacientes, la radioterapia a los 10 años, redujo la recaída local del 25 % al 7,7 % (pN0: 23 % a 7.3 %; pN+: 43 % a 12.4 %); además la RT disminuyó la tasa anual de mortalidad en 1/6 (E.B.C.T.C.G., 2011).

En cuanto al fraccionamiento “clásico” utilizado de 50 Gy a 2 Gy/ fx o de 45-50,4 Gy a 1,8 Gy/ fx no existen diferencias estadísticamente significativas con los tratamientos hipofraccionados de 40,05 Gy a 2,67 Gy/ fx o de 42,5 Gy a 2,67 Gy/ fx. El diseño canadiense incluyó a 1234 mujeres con T1, T2 en 2 alas: la primera a recibir radioterapia con un esquema de 42,5 Gy en 16 fracciones y la segunda 50 Gy en 25 sesiones, sin boost; tras un seguimiento de 10 años no se encontraron diferencias en términos de recaída local, supervivencia libre de progresión o efectos tóxicos en piel. (Whelan *et al.*, 2002; Whelan *et al.*, 2010).

El esquema británico (START A/B, Lancet 2008) se fundamenta en los hallazgos tras el estudio de 2215 mujeres con pT1-3, N0-1, randomizadas a 50 Gy en 25 fx vs 40 Gy en 15 sesiones. (boost opcional); tras 10 años no encontraron diferencias en recurrencia ipsilateral. (4 % vs 5 % en START A y 6 % vs 7 % START B), los resultados cosméticos fueron más favorables en el ala del hipofraccionamiento. (Haviland *et al.*, 2013)

En relación al rol del boost tras la cirugía conservadora, existen datos a favor de las pacientes consideradas de “alto riesgo”: menores de 50 años, invasión linfovascular, márgenes quirúrgicos próximos”. La dosis varía entre 10 a 16 Gy, pudiendo ser administrada mediante Braquiterapia, electrones o fotones. El estudio EORTC Boost Trial. (Bartelink *et al.*, 2007) incluyó a 5318 mujeres con cirugía conservadora y radioterapia: 50 Gy vs 50 Gy más boost 16 Gy (si márgenes negativos) o 26 Gy de boost. (márgenes positivos); a los 10 años de seguimiento la recurrencia local fue del 6,2 % en pacientes con boost vs un 10,2 % en quienes no la recibieron, el mayor beneficio se dio en mujeres menores de 50 años; a los 20 años no se encontraron diferencias en cuanto a la supervivencia global. Administrar una dosis mayor a 16 Gy como boost en pacientes con márgenes microscópicos positivos no incrementa el control local ni la supervivencia solo aumenta los índices de fibrosis. (Poortmans *et al.*, 2009)

En mujeres con neoplasias localmente avanzadas, tres estudios randomizados. (Danish 82b, Danish 82c y British-Columbia trial), que usaron terapia sistémica inicialmente, seguida de cirugía y radioterapia postoperatoria demostraron que la radioterapia independientemente de los otros tratamientos, logra disminuir la tasa de recurrencia local. (~20 %) y mejora la supervivencia global. (~10 %) (Overgaard *et al.*, 1997; Overgaard *et al.*, 1999; Ragaz *et al.*, 2005).

18.4. Indicaciones de Tratamiento.

- **Carcinoma in situ. (Ductal).**

En todas las pacientes sometidas a cirugía conservadora y en aquellas con márgenes quirúrgicos de 1mm.

Boost: menores o igual a 50 años de edad, tumores de alto grado, márgenes positivos o cercanos. (menores de 2mm). Puede ser omitido para mayores de 50 años, bajo o intermedio grado histológico, tamaño igual o menor a 2,5 cm y márgenes negativos mayores a 3mm

Carcinomas invasivos: (I, II hasta T3N1):

- **Tras una cirugía conservadora.**

Deben ser tratadas todas las pacientes a nivel mamario.

En pacientes con ganglios negativos: radioterapia a toda la mama con o sin boost. (según factores de riesgo).

Con uno a tres ganglios axilares metastásicos: radioterapia a toda la mama con o sin boost, considerar individualmente la radiación a región axilar, fosa supraclavicular y mamaria interna.

Con cuatro o más ganglios metastásicos: radioterapia a toda la mama, con o sin boost y asociado a radioterapia a nivel axilar, supraclavicular. La radiación de la cadena mamaria interna se considerará ante afectación clínica o patológica.

• **Tras mastectomía y linfadenectomía axilar:**

Ganglios negativos, tumores menores de 5 cm y márgenes menores a 1mm: radioterapia exclusivamente en parrilla costal.

Ganglios negativos, tumor mayor a 5 cm y/o márgenes positivos: radioterapia en parrilla costal y considerar individualmente la radiación nodal.

De uno a 3 ganglios positivos: radioterapia en parrilla costal y considerar individualmente radioterapia axilar, supraclavicular. La radiación de la cadena mamaria interna se considerará ante afectación clínica o patológica. Cuatro o más ganglios axilares positivos: radioterapia en parrilla costal, región axilar y supraclavicular. La radiación de la cadena mamaria interna se considerará ante afectación clínica o patológica. Si tras la mastectomía no se ha realizado la disección axilar o hay contraindicación médica para la misma, está indicada la radioterapia a ese nivel incluida la fosa supraclavicular.

Boost en carcinomas invasivos: *f* menores o igual a 50 años de edad. (cualquier grado), de 51 a 70 años con tumores de alto grado, márgenes positivos.

18.5. Prescripción de Dosis.

Fraccionamiento convencional: *f*50–50.4 Gy a 1.8–2 Gy/fx a la mama o pared costal y entre 45–50.4 Gy at 1.8–2 Gy/fx en niveles ganglionares cuando esté indicado.

Hipofraccionamiento: 42.56 Gy a 2.66 Gy/fx o 40.05 Gy a 2.67 Gy/fx.
Boost: entre 10 y 16 Gy con un fraccionamiento de 2 Gy/fx en casos seleccionados.

El tratamiento podrá ser administrado mediante fotones y/o electrones, incluso para el boost se utiliza braquiterapia intersticial. Para la mama y parrilla costal se utilizarán campos oblicuos opuestos y para niveles ganglionares campos oblicuos, incluso anteroposterior y posteroanterior. De forma general se planifica con radioterapia 3D conformacional, en ciertas ocasiones se precisa de técnicas como IMRT o VMAT.

18.6. Complicaciones.

Agudas: eritema. (antifúngicos e hidrocortisona), descamación seca. (vitamina A/D, sulfadiacina de plata), descamación húmeda. (sulfadiacina de plata, óxido de zinc, bacitracina), excepcionalmente ulceración.

Crónicas: edema, fibrosis, telangiectasias, fibrosis pulmonar, cardiopatía, segundas neoplasias.

Seguimiento:

Cada 4-6 meses exploración clínica, asociado a hemograma y bioquímica sanguínea durante 5 años, posteriormente anualmente.

- Mamografía bilateral anualmente.
- Valoración ginecológica anual para pacientes que toman tamoxifeno.
- Densitometría ósea periódica mientras tomen inhibidores de aromatasa.

Referencias Bibliográficas

- Bartelink, H., Horiot, J. C., Poortmans, P. M., Struikmans, H., Van den Bogaert, W., Fourquet, A., ... & Collette, L. (2007). Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 25(22), 3259-3265.
- Chuba, P. J., Hamre, M. R., Yap, J., Severson, R. K., Lucas, D., Shamsa, F., & Aref, A. (2005). Bilateral risk for subsequent breast cancer after lobular carcinoma-in-situ: analysis of surveillance, epidemiology, and end results data. *Journal of Clinical Oncology*, 23(24), 5534-5541.
- Donker, M., Litiere, S., Werutsky, G., Julien, J. P., Fentiman, I., Agresti, R., ... & Bijker, N. (2013). Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: 15-year recurrence rates and outcome after a recurrence, from the EORTC 10853 randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology*, 31(32), 4054-4059.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (E.B.C.T.C.G). (2011). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet*, 378(9804), 1707-1716.
- Haviland, J. S., Owen, J. R., Dewar, J. A., Agrawal, R. K., Barrett, J., Barrett-Lee, P. J., ... & Yarnold, J. R. (2013). The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *The lancet oncology*, 14(11), 1086-1094
- Hristov, B., Christodouleas, J. P., & Lin, S. H. (Eds.). (2010). *Radiation oncology: a question-based review*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Hughes, K. S., Schnaper, L. A., Bellon, J. R., Cirrincione, C. T., Berry, D. A., McCormick, B., ... & Wood, W. C. (2013). Lumpectomy plus

tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *Journal of clinical oncology*, 31(19), 2382.

Kunkler, I. H., Williams, L. J., Jack, W. J., Cameron, D. A., & Dixon, J. M. (2015). Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer. (PRIME II): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 16(3), 266-27

Mamounas, E. P. (2003). NSABP breast cancer clinical trials: recent results and future directions. *Clinical medicine & research*, 1(4), 309-326.

McCormick, B., Winter, K., Hudis, C., Kuerer, H. M., Rakovitch, E., Smith, B. L., ... & White, J. (2015). RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *Journal of Clinical Oncology*, 33(7), 709.

Overgaard, M., Hansen, P. S., Overgaard, J., Rose, C., Andersson, M., Bach, F., ... & Zedeler, K. (1997). Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 337(14), 949-955.

Overgaard, M., Jensen, M. B., Overgaard, J., Hansen, P. S., Rose, C., Andersson, M., ... & Mouridsen, H. T. (1999). Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *The Lancet*, 353(9165), 1641-1648.

Poortmans, P. M., Collette, L., Horiot, J. C., Van den Bogaert, W. F., Fourquet, A., Kutun, A., ... & Bartelink, H. (2009). Impact of the boost dose of 10 Gy versus 26 Gy in patients with early stage breast cancer after a microscopically incomplete lumpectomy: 10-year results of the randomised EORTC boost trial. *Radiotherapy and Oncology*, 90(1), 80-85.

Ragaz, J., Olivotto, I. A., Spinelli, J. J., Phillips, N., Jackson, S. M., Wilson, K. S., ... & Manji, M. (2005). Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant

- chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(2), 116-126.
- Sociedad Ecuatoriana Oncología Radioterápica. (S.E.O.R). (2013). Manual Práctico de Oncología Radioterápica. *Madrid, Grupo Editorial abbvie*, 201(1).
- Solin, L. J., Gray, R., Hughes, L. L., Wood, W. C., Lowen, M. A., Badve, S. S., ... & Davidson, N. E. (2015). Surgical excision without radiation for ductal carcinoma in situ of the breast: 12-year results from the ECOG-ACRIN E5194 study. *Journal of Clinical Oncology*, 33(33), 3938.
- Whelan, T. J., Pignol, J. P., Levine, M. N., Julian, J. A., MacKenzie, R., Parpia, S., ... & Freeman, C. (2010). Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 362(6), 513-520
- Whelan, T., MacKenzie, R., Julian, J., Levine, M., Shelley, W., Grimmer, L., ... & Szechtman, B. (2002). Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 94(15), 1143-1150.

Capítulo 19

Cirugía Mamaria

Dr. Darwin Rubén Astudillo Navarrete

Dra. Adriana Lourdes Cango Apolo

19.1. Mastectomía.

La mastectomía es una opción quirúrgica definida como la extirpación del tejido mamario, útil para pacientes en los que no está indicada la terapia de conservación de la mama, aquellos que prefieren mastectomía, para evitar la necesidad de radioterapia postoperatoria y exámenes de detección adicionales o biopsias. Además, se sugiere como profilaxis en pacientes con mutaciones de los genes de susceptibilidad de cáncer de mama tipo 1 y 2 (BRCA1 y BRCA2), o con síndrome de mama y ovario hereditario en los cuales se reduce más del 90 % el riesgo de cáncer de mama mediante la mastectomía. (Newman, 2017; Chen *et al.*, 2015; Morrow *et al.*, 2016).



Figura 1. Mastectomía.

Fuente: Centro de Oncología Quirúrgica Dr. Darwin Astudillo Navarrete.

19.2. Tipos de Mastectomía

• **Mastectomía radical:** fue el tratamiento estándar para el tratamiento del cáncer de mama durante muchos años, sin embargo, en la actualidad rara vez se usa, es también conocida como mastectomía de Halsted, y consiste en la extracción en bloque de la mama, la piel suprayacente, los músculos pectoral mayor y menor, y todo el contenido axilar. (nódulos de nivel I, II y III). La «mastectomía radical extendida» amplía el campo de la resección hasta los ganglios mamarios internos, pero no se logró mejorar la supervivencia. (N.C.C.N., s.f; Perou, 2015).

• **Mastectomía radical modificada:** se utiliza en pacientes con metástasis axilares comprobadas mediante biopsia, tiene menor tasa de morbilidad comparada con la mastectomía radical, consiste en la extirpación completa de la mama, la fascia subyacente del músculo pectoral mayor y los ganglios linfáticos axilares de nivel I y II. (N.C.C.N., s.f; Perou, 2015).

• **Mastectomía simple o total:** se realiza con más frecuencia, consiste en la extirpación de toda la mama, preservando los músculos pectorales y el contenido axilar, a diferencia de la mastectomía radical modificada cuyo procedimiento estándar es la disección axilar de nivel I y nivel II. (N.C.C.N., s.f; Perou, 2015).

• **Mastectomía ahorradora de piel:** en pacientes con cáncer de mama in situ y cáncer de mama estadio I, II o III es una opción oncológicamente segura y aceptable, contraindicada en casos de cáncer de mama inflamatorio por la invasión de los linfáticos dérmicos por células cancerosas. En esta técnica quirúrgica se extirpa el parénquima mamario sin reseca la mayoría de la envoltura de la piel natural del pecho, a través de tres tipos de incisiones: circular alrededor del complejo areola – pezón, en raqueta de tenis y en lágrima, las dos últimas con una extensión lateral, útil para acceder a la axila en especial en mamas pequeñas.

Dentro de sus beneficios es un resultado más natural en el seno reconstruido, debido a la preservación de la piel y el pliegue inframamario. (N.C.C.N., s.f; Perou, 2015).

• **Mastectomía conservadora del complejo areola – pezón:** procedimiento cada vez más aceptado, es seguro y eficaz para tratar pacientes de cáncer de mama con tumores grandes cercanos al complejo areola – pezón, usado como procedimiento profiláctico para reducir el riesgo de desarrollo de cáncer de mama y en pacientes que se someten a una reconstrucción inmediata. Está contraindicado en cáncer de mama inflamatorio, retracción del pezón, enfermedad de Paget, secreción del pezón con sangre, tumores pequeños ubicados periféricamente, sin multicentricidad. El procedimiento consiste en eliminar los principales conductos desde dentro del lumen del pezón conservando la dermis y la epidermis del mismo. Debido a que esta técnica produce colgajos grandes, se utiliza principalmente en mujeres con senos de tamaño pequeño a moderado con ptosis mínima. Son pocas las complicaciones postoperatorias, siendo la necrosis areola- pezón la más común, también puede existir complicaciones adicionales como infección de la herida, pérdida de la piel y pérdida del implante. (N.C.C.N., s.f; Perou, 2015).

19.3 Complicaciones.

• **Seroma:** se define como la acumulación de líquido seroso debajo de los colgajos de la piel, las probabilidades de presentarse aumentan con la obesidad, mastectomía, disección de axila y disección del colgajo de piel cuando se usa electrocauterio, si un seroma no se trata de forma temprana sus principales consecuencias son: infección de la herida, necrosis del colgajo, resultado estético deficiente por cicatrización tardía o dehiscencia de la herida y recuperación retrasada. Las técnicas para prevenir los seromas son los drenajes, debido a que destruyen el espacio muerto entre el musculo y el colgajo de la piel y suturando el músculo pectoral a los colgajos de piel. (Díaz-Faes *et al.*, 2012; García, 2001).

• **Infección de la herida:** es poco frecuente por tratarse de una herida quirúrgica limpia, los pequeños porcentajes se tratan de infecciones estafilocócicas, causadas por la flora de la piel. Las infecciones se tratan con antibióticos orales, se usa intravenoso en infecciones extensas. El riesgo aumenta en pacientes con diabetes mellitus, obesidad, edad avanzada y fumadores. (Díaz-Faes *et al.*, 2012; García, 2001).

• **Necrosis del colgajo cutáneo:** el porcentaje de aparición es del 10 al 18 %. Las técnicas para reducir la posibilidad de presentación de necrosis es mantener un grosor adecuado, evitar la tensión durante el cierre del colgajo y disminuir el uso del electrocauterio. (Díaz-Faes *et al.*, 2012; García, 2001).

• **Dolor:** su evaluación debe centrarse en la naturaleza del dolor y su ubicación, además de un examen neurológico para definir las áreas de pérdida sensorial e hipersensibilidad, el dolor se presenta en especial cuando se realiza disección axilar y reconstrucción mamaria con implantes, sin embargo, cuando el dolor empeora se debe pensar en infección, recurrencia del tumor u otras causas de dolor en el pecho, como enfermedad cardíaca, pulmonar o esofágica. (Díaz-Faes *et al.*, 2012; García, 2001).

• **Síndrome de mama fantasma:** implica factores psicológicos relacionados con la mastectomía, con sensación de tejido mamario residual, dolor en los senos premenstrual, prurito, sensación del pezón, sensaciones eróticas. (N.C.C.N., s.f; Díaz-Faes *et al.*, 2012; García, 2001).

19.4. Biopsia de ganglio linfático centinela en el cáncer de mama

Evaluación y manejo de la axila. – la evaluación clínica y por ultrasonido de los ganglios linfáticos axilares es indispensable en pacientes que se someten a una mastectomía por cáncer de mama invasivo, en tal caso al encontrar un ganglio axilar agrandado o sospechoso se realiza una aspiración con aguja fina.

Uno de los factores que influyen en el pronóstico de los pacientes con cáncer de mama es la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos. La evaluación preoperatoria de los ganglios linfáticos axilares permite seleccionar el método usado para el estudio de los mismos, la biopsia del ganglio centinela (SLNB) se usa en pacientes con ganglios clínicamente negativos y la disección de los ganglios linfáticos axilares (ALND) para pacientes con ganglios clínicamente positivos. (Martínez, s.f.).

Basados en los resultados de los ensayos de American College of Surgeons Group (ACOSOG), International Breast Cancer Study Group (IBCSG) y AMAROS de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC), la disección de nódulos linfáticos axilares no debe realizarse en caso de ganglios negativos o enfermedad micrometastática (enfermedad ≤ 2 mm). Sin embargo, en pacientes con ganglio centinela macroscópicamente positivo (> enfermedad de 2 mm) que no serán tratados con radioterapia es recomendable la disección de los nódulos linfáticos axilares. La biopsia del ganglio centinela está contraindicado en ganglios clínicamente positivos y en el cáncer de mama inflamatorio donde la disección de ganglios linfáticos axilares permite maximizar el control locorregional. (Hartmann-Johnsen *et al.*, 2017; Giuliano *et al.*, 2017).

La biopsia del ganglio centinela (SLNB) en mujeres embarazadas debe evitarse por los posibles efectos teratogénicos que puede producir el tinte de azul de isosulfán (Lymphazurin) el cual se absorbe sistémicamente después de la inyección subcutánea. (Acosta-Freites, s.f.).

Técnica de ganglio centinela. – en pacientes con cáncer de mama se utiliza la técnica de mapeo linfático para localizar y extirpar uno o más ganglios linfáticos axilares (en promedio, tres). Está respaldado por múltiples guías como alternativa a la disección de los ganglios linfáticos axilares (ALND) para el diagnóstico de metástasis axilares en pacientes con cáncer de mama precoz clínicamente con ganglios negativos. La

biopsia de ganglio linfático centinela tiene menor riesgo de morbilidad del brazo como: linfedema, pérdida sensorial y déficit de abducción del hombro. (Giuliano *et al.*, 2017; Culell *et al.*, 2007).

19.5. Terapia de conservación de la mama

Usada en pacientes con cáncer de mama temprano, implica la extirpación del tumor primario. (es decir, una tumorectomía/lumpectomía) y la evaluación de los ganglios linfáticos axilares. (o biopsia del ganglio centinela) para los tumores invasivos, por lo general este procedimiento va seguido de radioterapia de dosis moderada para erradicar cualquier enfermedad residual microscópica. (Tung *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2016; Bodilsen *et al.* 2016).

Los objetivos de la lumpectomía es proporcionar el equivalente de supervivencia de una mastectomía, una baja tasa de recurrencias y un seno cosméticamente aceptable.

La cirugía de conservación de la mama es una alternativa de tratamiento en lugar de la mastectomía radical y sus variedades, está dirigida principalmente para cáncer de mama en estadios tempranos, aunque proporciona una alternativa para el tratamiento del cáncer de mama invasivo, sin embargo, para su éxito es crucial la selección de pacientes (Tung *et al.*, 2020; Bodilsen *et al.* 2016).

19.6. Técnica de la Lumpectomía

- **Incisión:** se debe planificar considerando que cualquier paciente que se someta a una lumpectomía en última instancia puede requerir una mastectomía. Además, se debe considerar evitar un túnel extenso por lo cual la incisión debe colocarse cerca del tumor. Las incisiones curvilíneas o transversales que siguen las arrugas naturales de la piel se las realiza en la parte superior de la mama, en cambio en la parte

inferior de la mama, se debe considerar la profundidad del tumor, la cantidad de tejido mamario a ser resecado y el contorno de la mama. Los márgenes recomendados en cirugía conservadora de acuerdo a la Society of Surgical Oncology, la American Society for Radiation Oncology y la American Society of Clinical Oncology es de 2mm, seguido de irradiación completa de la mama. Suele resultar frecuente la re-operación para obtener márgenes negativos en la cirugía conservadora de mama y de esta manera evitar recurrencias, las herramientas que se pueden usar para reducir la tasa de re-operación cosméticos incluyen: localización de lesiones no palpables, orientación de la muestra, evaluación del margen intra-operatorio y afeitado de la cavidad después de la escisión. (Newman, 2017; Morrow *et al.*, 2016; Houvenaeghel *et al.*, 2016).

- **Cierre:** las técnicas de cierre oncoplásticas mejoran los resultados cosméticos, cuando se trata de una lumpectomía grande en relación con el tamaño del seno y cuando la ubicación del cáncer requiere el reposicionamiento del complejo pezón-areola. (Colin, 2014).
- **Evaluación de la axila:** la biopsia del ganglio centinela. (SLNB) es el abordaje inicial estándar, en base al cual se realiza la toma de decisiones para el manejo de la axila; si los ganglios linfáticos axilares son clínicamente positivos o existen tres o más ganglios positivos con SLNB la disección completa es la técnica de elección.

19.7. Contraindicaciones absolutas.

- Cáncer de mama inflamatorio se sugiere la mastectomía radical modificada en lugar de cirugía de conservación de la mama.
- Presencia de dos o más tumores en cuadrantes separados.
- Presencia de microcalcificaciones malignas en mamografía.
- En pacientes expuestos a radioterapia previa y en embarazadas está contraindicada la cirugía conservadora de mama por el uso necesario de la irradiación de la mama post-cirugía. (N.C.C.N., s.f; Perou, 2015)

19.8. Contraindicaciones relativas

- Enfermedad del tejido conectivo por su mala tolerancia a la irradiación y sus posibles complicaciones. Se incluye el síndrome de esclerodermia y Sjögren, en tal caso se prefiere la mastectomía.
- El tamaño del tumor en relación con el de los senos es una contraindicación relativa por la gran importancia en la actualidad de los resultados cosméticos.
- La obesidad debido a las limitaciones en el peso de los equipos de radioterapia. (N.C.C.N., s.f; García, 2001)

Terapia neoadyuvante: la quimioterapia neoadyuvante puede aumentar el volumen de pacientes elegibles para la cirugía de conservación mamaria. (SBC) reduciendo el estadio del cáncer sin aumentar la tasa de recurrencia local. En ocasiones la terapia neoadyuvante puede desenmascarar microcalcificaciones previamente ocultas que excluirían pacientes para la cirugía conservadora de mama. Es importante la colocación de un clip metálico en el lecho del tumor luego de una respuesta completa a la quimioterapia, para guiar la SBC, o de lo contrario se realizará una mastectomía.

La terapia neoadyuvante no tiene mayor efecto en los cánceres voluminosos que son receptores de hormonas positivos y HER2 negativos, por lo cual son generalmente sometidos a cirugía primaria. La alternativa para esta población es la terapia endocrina neoadyuvante. (Agrawal y Mayer, 2015).

Referencias Bibliográficas

- Acosta-Freites V.(s.f.). Evaluación de la Axila Pre y Post Neoadyuvancia y la Utilidad de la Biopsia del Ganglio Centinela Protocolo: Ceclines
- Agrawal, L. S., & Mayer, I. A. (2015). Optimizing the use of neoadjuvant endocrine therapy. *Current oncology reports*, 17(7), 1-7.
- Bodilsen, A., Bjerre, K., Offersen, B. V., Vahl, P., Amby, N., Dixon, J. M., ... & Christiansen, P. (2016). Importance of margin width in breast-conserving treatment of early breast cancer. *Journal of surgical oncology*, 113(6), 609-615.
- Chen, K., Liu, J., Zhu, L., Su, F., Song, E., & Jacobs, L. K. (2015). Comparative effectiveness study of breast-conserving surgery and mastectomy in the general population: A NCDB analysis. *Oncotarget*, 6(37), 40127.
- Chen, Y., Jiang, L., Gao, B., Cheng, Z. Y., Jin, J., & Yang, K. H. (2016). Survival and disease-free benefits with mastectomy versus breast conservation therapy for early breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 157(3), 517-525.
- Colín, S. P. V. (2014). La cirugía oncoplástica en cáncer de mama. *Revista Mexicana de Mastología*, 4(2), 45-51.
- Culell, P., Solernou, L., Fraile, M., Tarazona, J., Miguel, A., & Villa, V. (2007). Sentinel lymph node biopsy technique in breast cancer surgery in a hospital without a nuclear medical service. *Cirugía Española*, 81(3), 126-129.
- Díaz-Faes J. Ruibal, A., y Tejerina, A. (Eds.).(2012). *Cáncer de Mama: Aspectos de Interés Actual*. ADEMÁS-Grafo S.A.
- García, A. S. (2001). Complicaciones de la cirugía de la mama. *Cirugía Española*, 69(3), 224-230.
- Giuliano, A., Ballman, K., McCall, L., Beitsch, P., Brennan, M., Kelemen, P., ... & Morrow, M. (2017). Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *Jama*, 318(10), 918-926.

- Hartmann-Johnsen, O. J., Kåresen, R., Schlichting, E., & Nygård, J. F. (2017). Better survival after breast-conserving therapy compared to mastectomy when axillary node status is positive in early-stage breast cancer: a registry-based follow-up study of 6387 Norwegian women participating in screening, primarily operated between 1998 and 2009. *World Journal of Surgical Oncology*, *15*(1), 1-10.
- Houvenaeghel, G., Tallet, A., Jalaguier-Coudray, A., Cohen, M., Bannier, M., Jauffret-Fara, C., & Lambaudie, E. (2016). Is breast conservative surgery a reasonable option in multifocal or multicentric tumors?. *World Journal of Clinical Oncology*, *7*(2), 234.
- Martínez, E.(s.f.). Complications in senological surgery. Control quality. *Revista de Senología y Patología Mamaria*
- Morrow, M., Van Zee, K. J., Solin, L. J., Houssami, N., Chavez-MacGregor, M., Harris, J. R., ... & Moran, M. S. (2016). Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Annals of surgical oncology*, *23*(12), 3801-3810.
- Nacional Comprehensive Cancer Network. (N.C.C.N). (2020). *Breast Conserving Therapy (Lumpectomy). NCCN Guidelines Version 4.*
- Newman, L. A. (2017). Decision making in the surgical management of invasive breast cancer-Part 2: expanded applications for breast-conserving surgery. *Oncology (Williston Park, NY)*, *31*(5), 415-420.
- Perou, C. (2015). *Manual de Práctica Clínica en Senología*. Sociedad Española y Patología.
- Tung, N. M., Boughey, J. C., Pierce, L. J., Robson, M. E., Bedrosian, I., Dietz, J. R., ... & Zakalik, D. (2020). Management of hereditary breast cancer: American society of clinical oncology, American society for radiation oncology, and society of surgical oncology guideline. *Journal of Clinical Oncology*, *38*(18), 2080-2106.

Capítulo 20

Cirugía oncoreconstructiva y oncoplastica en cáncer de mama

Dr. Antonio Guillermo Jurado Bambino

Dr. Jorge Jiménez Barahona

Dra. Cinthya Abigail Apolo Carrión

Dr. Pablo Jiménez Benavides

La reconstrucción mamaria inicia a finales del siglo XIX cuando en 1887 Wickman elabora la reconstrucción de la mama al transferir sobre un pedículo superior parte de la otra mama sana. Los avances sobre reconstrucción se vieron obstaculizados a partir de la primera mastectomía radical realizada en 1889 por William Halsted, pionero de procedimientos quirúrgicos radicales(Colin, 2014). Halsted consideraba que “la cirugía plástica violaba el control local de la enfermedad”(Escudero, 2005).

En el siglo XX se reporten técnicas de reconstrucción a partir de injertos de grasa obtenidos del abdomen y región glútea realizados por BarletT. (Escudero, 2015), la principal complicación presentada fue atrofia del injerto con pérdida de volumen mamario secundario a reabsorción de la grasa. Estos procedimientos eran fallidos debido a que el tejido graso era difícil de obtener y preparar por lo que esta técnica fue descartada. (Cárdenas, 2013).

Las primeras reconstrucciones con implantes se introducen a mitad del siglo XX. En primera instancia se utilizan inyecciones de parafina y posteriormente de silicona para reconstrucción mamaria, ambas presentaron múltiples efectos adversos como parafinomas, úlceras, fístulas y granulomas, mastitis, drenaje percutáneo de silicona y migraciones de silicona respectivamente, motivo por el que fueron abandonadas(Escudero, 2005).

La reconstrucción mamaria moderna inicia con Cronin y Gerow en el año 1963 al desarrollar la prótesis mamaria de gel de silicona presentando buena tolerancia y menor rechazo(4)colgajo miocut\u00e1neo con isla transversa abdominal. (TRAM. A finales de los años setenta se describe el uso de expansores tisulares para reconstrucción mamaria popularizada por Radovan en 1978, con el objetivo de extender progresivamente los tejidos de la pared torácica tras mastectomía y cubrir adecuadamente la prótesis. (Escudero, 2005).

El gold standard en la cirugía reconstructiva de mama se presenta en la década de los 80 con la introducción de la reconstrucción autóloga de los cuales el colgajo músculo cutáneo tipo TRAM es el más utilizado(Lozano *et al.*, 2005, Dagnino, 2010). En la actualidad los avances en la cirugía oncoplástica ofrecen varias técnicas de reconstrucción mamaria que tienen como objetivo final lograr una reconstrucción lo más natural posible, esto influye en la rehabilitación física y psicológica de la paciente mastectomizada, mejorando su calidad de vida.

20.1. Cirugía Oncoplastica en Cáncer de Mama

El objetivo propuesto en esta primera parte es dar a conocer los conceptos básicos de la reconstrucción mamaria, la misma que puede ser inmediata, diferida o inmediata-diferida; estos conceptos son aplicables en la post-mastectomía; pero si nos referimos a la cirugía oncoplástica tratamos todas las técnicas que se ofrecen para permitir resección de mayor cantidad de tejido mamario con márgenes seguros y conservando la estética. La cirugía conservadora de la mama toma cada vez más terreno dentro del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, consiguiendo resultados alentadores y satisfactorios para las pacientes. Cloug y cols describieron que entre el 20 al 30 % de estas pacientes presentaron deformidades que incluían desde asimetría en el volumen hasta deformidades importantes que requirieron corrección mediante mastectomía; siendo esta la base para el origen de la cirugía oncoplástica. (Colin, 2014).

La cirugía oncoplástica se define como un conjunto de soluciones quirúrgicas que combina la cirugía oncológica con la cirugía plástica reconstructiva permitiendo la restitución estética de la mama luego de realizarse una cirugía conservadora, teniendo como objetivo maximizar el control local de la enfermedad.

La selección de la técnica se realiza en base a características propias de la paciente incluyendo: localización del tumor, tamaño y ptosis mamaria. (Calvo, 2018). La oncoplastia se clasifica como técnicas aisladas o asociadas con implantes posterior a un tratamiento conservador de la mama o tumorectomía, donde están descritas las cuadrantectomías centrales y las técnicas de reconstrucción con colgajo locales de avanzamiento, se incluyen todos los tipos de remodelamiento mamario o movilización de la glándula mamaria y los patrones de reducción mamaria con diseño de mastopexia y mastopexia reductiva.

Cuadrantectomía con técnica de abordaje PeriareolaR. (Round Block): la describió Louis Benelli comenzando por la marcación de dos anillos concéntricos de diferentes diámetros diseñados alrededor del pezón. Permite reseca, reparar, modelar y ascender el CAP. (complejo areola pezón); y la piel remanente entre los dos círculos también se reseca. Esta incisión permite tener un acceso cómodo a la región periareolaR. (Calvo, 2018).

• **Indicaciones**

- Lesiones periareolares en los cuadrantes superiores.
- Mamas con ptosis moderada o hipertrófica.

Cuadrantectomía Central Con Colgajo Dermoglandular O Técnica De Grisotti: esta técnica consiste en realizar una resección en cilindro que incluya el CAP y el parénquima hasta la aponeurosis pectoral. La creación de un nuevo CAP se obtiene a través de un colgajo dermoglandular que se moviliza del polo inferior de la glándula. (Rancati, 2014).

• **Indicaciones**

- Lesiones subareolares.
- Cáncer retroareolar.
- Enfermedad de Paget.

Cuadrantectomía Con Reducciones Terapéuticas. Mastoplastias: permite reducción de volumen y reubicación del complejo areola-pezones con buen resultado estético. Esta técnica utiliza una marcación con patrón en ojo de cerradura. (Wise) o en “V”(Calvo, 2018).

• **Indicaciones**

- Tumores situados en los cuadrantes inferiores o superiores de la región periareolar.
- Macromastia.

Cuadrantectomias Extendidas: se realiza una elipse que involucre toda la lesión, con los angulosos para cada lado de la areola. La escisión debe ser de grosor completo y para cerrar el defecto se utiliza el tejido fibroglandular. (Rancati, 2014)

• **Indicaciones**

- Lesiones retroareolares.
- Lesiones periareolares externas e internas.
- Macromastia.

Reconstrucción Mamaria Postmastectomía

La reconstrucción mamaria postmastectomía sea con implante mamario, con colgajo autólogos o colgajos microquirúrgicos es inmediata cuando se realiza inmediatamente a la mastectomía y es diferida cuando después de la mastectomía dependiendo de las características del tumor o factores secundarios como decisión de la paciente, radioterapia o cualquier otra

contraindicación observada en el capítulo de cirugía oncológica, el tiempo de espera no es preestablecido y se prefiere diferir la reconstrucción mamaria al terminar los tratamientos adyuvantes y cuando no exista evidencia de enfermedad.

20.2. División de la reconstrucción mamaria

La reconstrucción mamaria postmastectomía engloba el conjunto de procedimientos quirúrgicos enfocados a la restitución mamaria. Existen diferentes técnicas a considerarse dependiendo del momento de la cirugía, morbilidad del procedimiento y expectativas de la paciente(Calvo, 2018).

Tipos de reconstrucción

- **AUTOLOGAS:** se utiliza material biológico de la propia paciente para la reconstrucción. Se puede utilizar: piel, tejido adiposo y musculo dependiendo de la constitución de la paciente.
- **HETEROLOGAS:** se emplea material externo como expansores o prótesis.
- **MIXTAS:** este tipo combina las dos técnicas previamente mencionadas.

El tiempo de la reconstrucción puede ser inmediato o diferido. Actualmente no existen estudios que soporten la superioridad de una versus la otra. Existen ventajas que permite inclinarse a realizar una elección adecuada basándose en el principio fundamental que es evaluar cada caso de forma individualizada. (Marré *et al.*, 2016).

Reconstrucción mamaria inmediata: se efectúa inmediatamente luego de la intervención de resección oncológica de la mama.

Reconstrucción mamaria diferida: se realiza en un periodo de tiempo transcurrido tras la resección oncológica de la mama.

Reconstrucción diferida inmediata: se realiza en dos tiempos y dependiendo del resultado definitivo del histopatológico y si la paciente va a recibir o no radioterapia se prosigue a la elección definitiva de la técnica de reconstrucción.

Cada uno de estos tiempos poseen ventajas y desventajas que deben ser evaluadas previa elección de la técnica definitiva. Las ventajas en la reconstrucción inmediata engloban la capacidad de preservar el surco submamario, evitar fibrosis, retracción de tejidos, disminuir necesidad de cirugía en la mama contralateral al conseguir mayor simetría y sobretodo influye enérgicamente como beneficio psicológico de la paciente(9). Por otro lado, al escoger una reconstrucción diferida las ventajas son evitar complicaciones relacionadas a sufrimiento vascular del colgajo, evitar problemas asociados a radioterapia y permite completar estudio histopatológico y decidir la necesidad de tratamiento adyuvante previo a la reconstrucción. (Marré *et al.*, 2016) .

La reconstrucción mamaria inmediata se la puede realizar con expansores, prótesis o colgajos; en un primer tiempo se prefiere mastectomía y expansor de prótesis, en el segundo tiempo se retira el expansor y se coloca la prótesis con remodelación de la mama contralateral. Si el paciente tiene complicaciones estéticas funcionales secundarias a su cáncer o tratamiento ya sea quirúrgico o de radioterapia, la remodelación va desde la lipotransferencia o lipofilling hasta diferentes tipos de colgajo, en un tercer tiempo se realiza reconstrucción de complejo areola pezón mediante tatuajes, colgajo locales, injertos o con diferentes tipos de remodelamiento y retoques de la otra mama; se aconseja que se trate de buscar la estética, resumiendo que en este tipo de reconstrucción que no se debe buscar la perfección sino el autoestima del paciente. Existen diferentes tipos de expansores utilizados en las reconstrucciones, los expansores redondos, anatómicos con válvula incorporada, con válvula remota, texturizados y en sí de solución salina. El objetivo se basa en utilizar el expansor adecuado en base a la estructura

de la otra mama, valorando las medidas del expansor no tanto el volumen sino la base que es la distancia del surco submamario y siempre 1cm menos de acuerdo al espesor que se deja en la mastectomía, recordando que el espesor no debe ser menor de 5mm debido a que si se realiza de 3mm puede causar necrosis.

En la mastectomía con conservación del complejo areola pezón ya descrita previamente con diferentes tipos de incisiones se prefiere la incisión de tipo subcutánea, es mandatorio posterior a este procedimiento realizar una biopsia por congelación de la región retroareolar si esta reporta resultado negativo y toda la parte oncológica lo permite se prefiere realizar un tipo de reconstrucción con expansor o con prótesis y luego en un segundo tiempo la simetrización. En ocasiones se debe realizar la reconstrucción con los colgajos autólogos que son los miocutáneos que puede ser de avanzamiento o de rotación como el colgajo miocutáneo del gran dorsal, el colgajo TRAM o el colgajo del glúteo o la microcirugía asociada a los colgajos microvasculares. (DIEP).

La reconstrucción mamaria diferida se realiza en aquellos casos donde existió la necesidad imprescindible de la extirpación completa de la glándula es decir una mastectomía. En un estudio realizado por el Instituto Nacional de Cáncer Americano las pacientes que fueron reconstruidas de manera inmediata corresponde al 24,8 % y de forma diferida el 16,8 % (Marré *et al.*, 2016).

La interrogante que se plantea frente al paciente con indicación de mastectomía, es el tipo de reconstrucción mamaria, si esta será inmediata o diferida. Se recomienda la evaluación de cada caso en forma individual. La reconstrucción mamaria diferida es recomendable en aquellas pacientes en las que se pueda prever la utilización de la radioterapia postcirugía como parte del tratamiento adyuvante. La reconstrucción mamaria inmediata tiene como desventaja el daño que se produce en los tejidos secundario al tratamiento de radioterapia. (Marré *et al.*, 2016).

El daño tisular tardío que se produce en las células endoteliales y el trastorno de la microcirculación ocasionado por la radiación, es uno de los principales factores que puede interferir con la cirugía reconstructiva. Se considera factores menos importantes a la atrofia parcial de anexos cutáneos, folículos pilosos y fibrosis subcutánea. (López *et al.*, 2013).

Actualmente no está consensuada la necesidad de esperar un tiempo definido tras el tratamiento quirúrgico primario para poder realizar la reconstrucción. Se recomienda la cirugía reconstructiva una vez finalizado los tratamientos con quimioterapia y radioterapia.

Las técnicas de reconstrucción diferida son similares a las empleadas en la reconstrucción inmediata, es importante mencionar que el antecedente de tratamientos de radioterapia podría limitar el uso de prótesis y expansores.

20.3. Cuándo aplicar un expansor?

Esta indicado aplicar inmediatamente o un periodo variable a la mastectomía, se seleccionará un expansor transitorio ubicado a nivel submuscular. El tipo de expansor seleccionado es en base a la anatomía y mama opuesta de cada paciente. Se indica principalmente en aquellas pacientes que no se logra realizar una reconstrucción inmediata con implante definitivo debido a que presentan un volumen mamario inadecuado para realizar una buena cobertura. Una indicación relativamente nueva es utilizar el expansor transitorio durante o post radioterapia como lo preconizan algunos autores, reemplazando el expansor por un implante definitivo.

Las consideraciones a tomar en cuenta para realizar una reconstrucción con expansores o implantes son: pacientes con mamas de 500 cc o menos y con mínima ptosis o ausencia de ella. Cobertura adecuada de tejidos blandos y de buena calidad. Pacientes con mamas grandes o muy ptósicas,

requieren algún procedimiento para corregir esto, lo que implica cicatrices que a veces alteran la irrigación de los colgajos cutáneos que aumentan la tasa de complicaciones.

Pacientes sometidas a radioterapia como parte del tratamiento de su enfermedad, son en general buenas candidatas para ser reconstruidas con implantes o expansor en forma diferida. (Hernando-Paredes *et al.*, 2006).

En conclusión, las indicaciones para aplicar un expansor serían: (Giménez-Climent *et al.*, 2008)

- Paciente con IMC normal.
- Mama contralateral pequeña a moderada en tamaño y con poca ptosis, de lo contrario precisará de simetrización.
- Piel y tejido celular subcutáneo de buena calidad para cobertura.

20.4. Cuando aplicar un lipofilling?

El injerto de tejido graso autólogo o lipofilling es una alternativa quirúrgica para restablecer la apariencia de la mama deformada o amputada al considerarse una técnica sencilla y con ausencia de cicatriz visible. Numerosas ventajas se describen al realizar injertos grasos, favorece a pacientes que han recibido radioterapia al mejorar la calidad de la piel, presenta baja tasa de complicaciones, amplia disponibilidad de zonas con tejido adiposo y la posibilidad de realizarse de forma ambulatoria. (Pérez *et al.*, 2018).

Las indicaciones para su aplicación están basadas en obtener un buen resultado estético, es una herramienta útil para descender el surco mamario, restaurar el contorno de la mama y corregir defectos o asimetrías posterior a una cirugía conservadora. También es útil para mejorar la cobertura de los tejidos blandos después de la implantación

de prótesis o expansores. Otra ventaja es que permite remodelar y si es necesario aumentar el volumen mamario posterior a la utilización de un colgajo autólogo. (Silva, 2016).

Importante mencionar que la American Society of Plastic Surgeons prohibió en 1987 el empleo de injertos de tejido adiposo para la reconstrucción mamaria debido a la posibilidad de que la aparición de necrosis grasa interfiriera en la vigilancia oncológica; a partir del año 2007 posterior a varias evaluaciones acerca de esta técnica, se concluye que es posible diferenciar el tejido graso utilizado en los injertos de las lesiones potencialmente malignas a través de la nueva tecnología radiológica. A partir del 2009 se levanta esta prohibición basándose en los estudios presentados. (Pérez *et al.*, 2018).

20.5. ¿Cuándo aplicar un colgajo?

La reconstrucción autóloga, incluye la creación de una nueva mama, con una textura y “caída” o ptosis que se asemeja una mama normal, logrando así una simetría y naturalidad importantes respecto de la mama contralateral. Los tipos de colgajos utilizados son el colgajo miocutáneo pediculado del dorsal ancho, el colgajo de la perforante epigástrica inferior profunda (DIEP) y clásicamente se ha utilizado el colgajo TRAM pediculado; éste presenta ciertos problemas; como la pérdida funcional del músculo recto, la debilidad de la pared abdominal y necrosis parcial del colgajo ocasionado por disminución de vascularización que depende de la arteria epigástrica superior, la torsión del músculo recto anterior durante la transferencia y compresión del pedículo secundario a la tunelización subcutánea. (Lozano, Escudero y Colás, 2005).

Aunque la reconstrucción autóloga sigue siendo menos común que la reconstrucción con implantes y/o expansores, la utilización del propio tejido de la paciente tiene ventajas. La reconstrucción mediante colgajos

es más compleja, requiere de una recuperación más larga y existen complicaciones que incluyen hasta la pérdida del colgajo. A continuación, se pueden citar las siguientes indicaciones:

- **Transposición de musculo gran dorsal:** Pacientes con necesidad de tejidos con buena vitalidad, es útil en cirugías conservadoras para alcanzar un buen resultado estético y como relleno volumétrico en mastectomías ahorradoras de piel. (Giménez-Climent *et al.*, 2008b). La utilización del colgajo permite realizar una resección amplia del proceso y se puede utilizar en el rescate de recidivas mamarias y torácicas.
- **Transposición del musculo recto anterior del abdomen. (TRAM pediculado):** Pacientes con suficiente volumen tisular abdominal, especialmente indicada cuando la mama contralateral es voluminosa. Pacientes que recibieron radioterapia, aquellas que presentaron recidiva local luego de mastectomías o tratamiento conservador y en los casos en que se requiera amplia extensión de piel para cobertura. (Giménez-Climent *et al.*, 2008a).
- **Técnicas de microcirugía. (DIEP/SIEA):** Toda paciente que tenga tejido abdominal suficiente y que desee una reconstrucción definitiva y natural. Una mayor especificidad reconstructiva y con menor morbilidad. Fallo de otras técnicas reconstructivas. Secuelas severas tras tratamiento con radioterapia. (Giménez-Climent *et al.*, 2008a, Silva, 2016).

20.6. ¿Cuándo aplicar un colgajo con expansor?

Este tipo de técnica utiliza un expansor conjuntamente con un colgajo autólogo. Es posible realizar una reconstrucción inmediata o diferida y sobretodo se aplica posterior a secuelas de mastectomía con mala calidad

de piel. La ventaja se basa en que permite obtener mayores volúmenes lo que beneficia a la reconstrucción en mujeres con mama contralateral voluminosa; así se satisface la calidad de vida y volumen mamario deseado por la paciente. (Sánchez *et al.*, 2017).

20.7. ¿Cuándo aplicar un colgajo con prótesis?

Esta técnica fusiona ambos elementos para aportar volumen y reconstruir el contorno mamario. La función del tejido autólogo es de cobertura y aportación de piel ausente, por otro lado, el implante se encarga de contribuir con el volumen y la forma. El colgajo miocutáneo pediculado del dorsal ancho es el más empleado, debido a su vascularización que se considera segura y constante, además de aportar con gran cantidad de músculo y una isla cutánea considerable. (Marré *et al.*, 2016).

20.8. Técnicas combinadas.

En un solo paciente se puede aplicar distintos tipos de técnicas previamente mencionadas: colgajos miocutáneos y de perforantes con microcirugía, reconstrucción con matrices dérmicas, lipofilling, expansores y prótesis mamarias. El uso de este tipo de técnicas debe ser de manera individualizada y dependiendo de cada caso en base al conocimiento del cirujano que las llevara a cabo. (Martí *et al.*, 2012).

20.9. Simetrización de la mama contralateral

Al hablar de cirugía oncológica y reconstructiva de la mama; posterior a un tratamiento de cáncer, es indispensable examinar y remodelar la mama contralateral o la llamada por los pacientes la mama sana. Se considera para esta decisión lo ya descrito, volumen, forma, tamaño, tipo de mama, edad, y posición del complejo areola pezón en relación al surco submamario lo que podríamos decir los tipos de ptosis mamaria.

La simetrización de la mama sana es uno de los grandes desafíos para el cirujano reconstructivo debido a que se considera el pilar fundamental para concluir el proceso de reconstrucción mamaria. Preferiblemente utilizando lo más sencillo posible y en un tiempo adecuado. Las técnicas seleccionadas tienen como principio lograr una adecuada simetría entre las dos mamas. Es preferible realizarlo en la mayoría de veces en un segundo o tercer tiempo dialogando con el paciente, familiar e incluso con el esposo de acuerdo al entorno familiar, social, sexual o biológico.

El equipo médico luego de descartar cualquier otro signo de carcinoma bilateral sincrónico o metacrónico se puede elegir la técnica adecuada. La simetrización no es necesario cuando las mamas tienen una pseudo ptosis, una pequeña ptosis o el tumor de la mama contralateral es pequeño por lo que se prefiere esperar un tiempo prudente.

Las diferentes técnicas reportadas en la literatura universal que fueron descritas desde el año 1960 por González-Ulloa las podemos resumir desde una simple pexia o levantamiento, una mastopexia reductiva, una mastoplastia de aumento retromuscular o retroglándular y con diferentes tipos de colgajo pero siempre se recomienda la forma más sencilla. (da Silva-Júnior y de Sousa-Soares, 2017).

20.8. Aumento mamario

Se realiza cuando la mama contralateral es pequeña o está involucrada. Se recomienda realizarlo mediante prótesis de gel de silicona para conseguir entre la mama reconstruida y la mama sana una adecuada simetría. Se sugiere para esta técnica utilizarla siempre y cuando la reconstrucción mamaria ocurra mediante prótesis o expansor. (Roldán, Lozano y Oroz, 2005).

20.10. Reducción Mamaria

Se sugiere cuando la mama contralateral es voluminosa, y será útil para conseguir adecuada simetría e igualar a la mama reconstruida. En las técnicas de reducción mamaria disponibles se recomiendan seleccionar aquellas que dejen menor cicatriz posible como de pedículo superior y cicatriz vertical, como también aquellas que dejan cicatriz en “T” o en “L” y la utilización del pedículo inferior. (Rancati, 2014).

En algunas ocasiones se requiere la utilización de prótesis para incrementar el volumen que no se logra solo con mastopexia por lo que es necesario realizar otras técnicas como mastopexia reductiva con implantes o mamoplastia de aumento con prótesis retroglándular o retromuscular y otros que describiremos en una segunda versión del libro. Se debe tener en cuenta la decisión de la paciente para seleccionar la técnica si se prefiere conservar el tamaño grande de sus mamas se realizara la reconstrucción con colgajos TRAM o DIEP. (20). Por otro lado, si prefiere mantener el tamaño pequeño de las mamas se realizara reconstrucción mamaria mediante expansor junto a una reducción más importante de la mama sana. (Roldán, Lozano y Oroz, 2005).

20.11. Mastopexia

Es la técnica recomendable cuando existe volumen mamario adecuado, pero con exceso de piel y ptosis del complejo areola-pezones. Se define como una redistribución de tejidos con una mínima resección de hasta 100 grs. para considerar mastopexia. Se selecciona la técnica que permita un adecuado control oncológico y estéticamente presente menor cantidad de cicatrices. (Roldán, Lozano y Oroz, 2005).

Referencias bibliográficas

- Calvo, M. (2018). Oncoplastia en cirugía conservadora de la mama. *Rev. argent. mastología*, 110-133.
- Cárdenas, C. (2013). Autologous fat infiltration: a multifunctional surgical procedure. *Cir. plást. iberolatinoam [Internet]*, 39(1), 90-8.
- Colín, S. P. V. (2014). La cirugía oncoplástica en cáncer de mama. *Revista Mexicana de Mastología*, 4(2), 45-51.
- da Silva-Júnior, V. V., & de Sousa-Soares, F. R. (2017). Mastopexia con implantes en un solo tiempo asociada a colgajo de pedículo inferior no areolar. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*, 43(2), 117-128.
- Dagnino, U. B. (2010). Actualización en reconstrucción mamaria. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 21(1), 51-55.
- Escudero, F. J. (2005). Evolución histórica de la reconstrucción mamaria. In *Anales del sistema sanitario de Navarra* (Vol. 28, pp. 7-18). Gobierno de Navarra. Departamento de Salud
- Giménez-Climent, M. J., Piñero, A., Merck, B., Vázquez, C., & de Expertos, G. (2008). Consenso sobre Reconstrucción Mamaria. Sociedad Española De Senología Y Patología Mamaria.
- Giménez-Climent, M. J., Piñero, A., Merck, B., Vázquez, C., & de Expertos, G. (2008b). Reunión de consenso sobre la reconstrucción postmastectomía. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 21(3), 106-12.
- Hernando-Paredes, F., Aliaga, N., Parra, C., & de la Mama, C. I. (2006). Reconstrucción mamaria: análisis crítico, indicaciones y resultados en CLC. *Rev. Med. Clin. Condes*, 17(4), 237-43.
- López, M. A., Madrona, A. P., Ramos, J. S., & Bajo, G. G. (2013). Radioterapia y técnicas de reconstrucción mamaria. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 26(1), 25-32
- Lozano, J. A., Escudero, F. J., & Colás, C. (2005). Reconstrucción mamaria con colgajos microquirúrgicos de perforantes. In *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* (Vol. 28, pp. 73-79). Gobierno de Navarra. Departamento de Salud.
- Lozano, J. A., Roldán, P., & Escudero, F. J. (2005). Reconstrucción mama-

- ria con el colgajo musculocutáneo recto abdominal transversO. (TRAM). In *Anales del sistema sanitario de Navarra* (Vol. 28, pp. 63-71).
- Marré, D., Gantz, J. T., Villalón, J., & Roco, H. (2016). Reconstrucción mamaria: estado actual del tema. *Revista chilena de cirugía*, 68(2), 186-193.
- Martí Toro, E., Rubio Murillo, J. M., Sánchez Ponte, A., López Ojeda, A., Solernou Juanola, L., & Montes Usategui, T. (2012). Un reto en reconstrucción mamaria. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*, 38(1), 01-07.
- Pérez, E. R., Porto, S. A. G., García, P. P., Sanz, J. I. B., Rodríguez, A. G., & Compañía, F. J. P. (2018a). Seguridad oncológica del lipofilling como técnica de reconstrucción mamaria secundaria. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 31(3), 102-107.
- Rancati, E. (2014). Cirugía oncoplástica de mama. Ediciones Journal S.A
- Roldán, P., Lozano, J. A., & Oroz, J. (2005). Tratamiento de la mama contralateral en la reconstrucción mamaria: Reconstrucción de areola y pezón. In *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* (Vol. 28, pp. 81-90). Gobierno de Navarra. Departamento de Salud.
- Sánchez Wals, L., Ortiz Arregoitia, H., Reyes Rodríguez, P., Cárdenas Torres, Y. Y., & Fernández, B. F. M. (2017). Reconstrucción mamaria pos-mastectomía con colgajo miocutáneo de dorsal ancho y expansión tisular. *Revista Cubana de Cirugía*, 56(3), 1-10.
- Silva Vergara, C. A. (2016). *Seguridad oncológica de los injertos de tejido adiposo en procedimientos de reconstrucción mamaria oncológica*. Universitat Autònoma de Barcelona.
- Vázquez Albadalejo, C. (2016). Cirugía del cáncer de mama: técnicas quirúrgicas de tratamiento y de reconstrucción, momento y tiempos de recuperación. *Medicina y Seguridad del Trabajo*, 62, 116-124.

Capítulo 21

Enfermedad de Paget

Dr. Darwin Rubén Astudillo Navarrete

Dra. Adriana Lourdes Cango Apolo

James Paget en 1874, describió 15 mujeres que desarrollaron cáncer de mama con ulceraciones crónicas previas del pezón, a pesar que inicialmente se consideraba como cambios benignos, se descubrió posteriormente que las células de Paget dentro de la epidermis del pezón eran malignas. (Arias, *et al.*, 2017).

La enfermedad de Paget se presenta como una dermatitis eccematosa o como una lesión ulcerativa que se extiende al complejo areola-pezón, es una forma especial de cáncer de mama. (Aja, 2015).

La enfermedad de Paget conocida como una lesión neoplásica del epitelio escamoso de la piel de areola y/o pezón, caracterizada por la presencia de células de Paget, situadas en la epidermis a lo largo de la membrana basal, contienen un citoplasma amplio, claro con nucléolos aumentados y núcleo atípico desplazado. (S.E.S.P.M., 2015).

La Enfermedad de Paget representa el 0,7 y el 4,3 % de todos los cánceres de la mama, afecta a mujeres comprendidas entre las edades de 24 y 84 años casi de manera exclusiva, siendo muy común mujeres posmenopáusicas. (5-13). Algunos datos epidemiológicos indican que la incidencia de la Enfermedad de Paget de la Mama ha disminuido con el tiempo. La enfermedad de Paget es una consideración importante al hablar de anomalías crónicas persistentes del pezón. (Chen, Sun y Anderson, 2006).

21.1. ETIOPATOGENIA.

La patogenia se explica mediante dos hipótesis, se considera que la más aceptada es la teoría epidermótrópa, el heregulin-alfa es un factor producido por los queratinocitos epidérmicos normales que permite la movilización de las células de los conductos glandulares hacia la epidermis. (Casimiro, Corell y Ninet, 2008). La sobreexpresión o amplificación del gen para HER2 se presenta en más del 80 por ciento de las pacientes con enfermedad de PageT. (López, García y Cebrian, 2015).

- **Hipótesis epidermotrópica:** las células de Paget migran través de la membrana basal de los ductos del pezón a la epidermis, generando un carcinoma intraductal. (Vanstapel, *et al.*, 1984; González y Gómez, 2015).
- **Hipótesis de transformación in situ:** las células de Paget son de carcinoma in situ independiente de cualquier carcinoma ductal subyacente. (Jamali, Ricci y Dekers, 1996; Orantes, Izaguirre y Memije, 2005).

21.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La enfermedad de Paget se caracteriza por la presencia de una lesión escamosa, áspera, vesicular y ulcerada que se inicialmente se localiza en el pezón para posterior extenderse a la areola. (Valle, Cueto y Yanes, 2012). La enfermedad de Paget de la mama es unilateral, aunque se han descritos casos bilaterales, es de localización central, pero puede ser periférico o multifocal. Conforme avanza la enfermedad, las manifestaciones clínicas varían, presentándose piel ulcerada; secreción serosa o sanguinolenta al presionar el pezón, así como retracción del mismo. (Orantes, Izaguirre y Memije, 2005). El desarrollo de la enfermedad de Paget se establece por la presencia o ausencia de masa palpable mas no por la lesión cutánea. (Aja, 2016). Sintomatología como dolor, ardor y prurito sin lesión evidente, debe

hacer sospechar de patología y deberá someterse a seguimiento clínico y exámenes complementarios.

La duración de la sintomatología es de seis a ocho meses antes del diagnóstico histológico. (Castillo *et al.*, 2010).

21.3. DIAGNÓSTICO.

Se centra en establecer el diagnóstico de enfermedad de Paget e identificar un cáncer de mama subyacente, el mismo que se presenta en el 85 – 88 % de los casos incluso sin presentar una masa mamaria o anomalía en la mamografía. (Chen, Sun y Anderson, 2006). Las manifestaciones clínicas, la exploración física y el estudio mamográfico permitirá mayor aproximación a la extensión del proceso, debe procederse a la exploración completa de mama y axila mediante palpación y obtener, bien una impronta de la secreción para citología, o bien una biopsia de piel de la zona afectada. (S.C.C.M., 2009).

Histológicamente se encuentra mediante inmunohistoquímica generalmente u otros medios convencionales, células grandes, pálidas, con núcleos redondos y nucléolos prominentes ubicadas entre los queratinocitos normales. (Estorino, Martínez y Matos, 2010; Orjuela y Otaiza, 1995).

La biopsia guiada por imagen se realiza en casos en donde el área anormal es muy pequeña. (Estorino, Martínez y Matos, 2010), la citología es un método diagnóstico no invasivo, rápido y confiable, donde se observa células grandes con mucho citoplasma y a veces formación de acinos. (células de Paget), las células de Paget se localizan arriba de la capa basal, por encima de queratinocitos aplanados y a veces pueden formar ductos. (Orantes, Izaguirre y Memije, 2005). La citología por raspado de la areola o pezón estando escamosa y costrosa puede diagnosticar con precisión la enfermedad de Paget. (Orjuela y Otaiza, 1995).

Los estudios complementarios en la enfermedad de Paget son:

21.4. Estudios de imagen:

Radiografía de mama: permite la observación de microcalcificaciones subareolares, cambios arquitecturales y engrosamiento del pezón y la areola. (Orantes, Izaguirre y Memije, 2005).

Mamografía. - muestra microcalcificaciones, o una masa de contornos mal definidos o distorsión arquitectural característico en el área de la mama y pezón. (Meisen, Castaño y Gori, 2011). La ecografía, guía una biopsia, para el diagnóstico diferencial la inmunohistoquímica resulta ser muy útil. (Matamoros-Parra *et al.*, 2019). La resonancia magnética sensibilidad 90 al 100 %, útil como método de screening y como diagnóstico para valorar la extensión de la enfermedad. (Meisen, Castaño y Gori, 2011). Además, permite descartar enfermedad multicéntrica y/o multifocal, permitiendo planificar el acto quirúrgico. (S.E.S.P.M., 2015).

La enfermedad de Paget va de la mano del carcinoma intraductal, se pueden diferenciar cuatro estadios. (Orantes, Izaguirre y Memije, 2005):

- 0: Afectación epidérmica sin presentar carcinoma ductal in situ. Muy raro.
- 1: Asociado con carcinoma justo por debajo del pezón. In situ. Frecuente.
- 2: Asociado a carcinoma intraductal extensivo. Muy frecuente.
- 3: Asociado a carcinoma ductal invasivo. Relativamente frecuente.

21.5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

Se debe realizar con causas de etiología benignas como eccema y dermatitis de contacto y condiciones malignas como la enfermedad de Bowen. (carcinoma escamoso de la epidermis), carcinoma de células basales, de propagación superficial melanoma maligno) (Castillo, *et al.*, 2012).

- **Eccema:** Los queratinocitos no cambian en su núcleo a diferencia de los queratinocitos de la enfermedad de Paget, además que la placa de eccema no se ve con infiltración.
- **Adenoma ductal del pezón:** pequeñas glándulas proliferación y se ubican en los ductos galactóferos.
- **Melanoma maligno:** la lesión de melanoma se localiza en la membrana basal y en la epidermis similar a la distribución pagetoide.

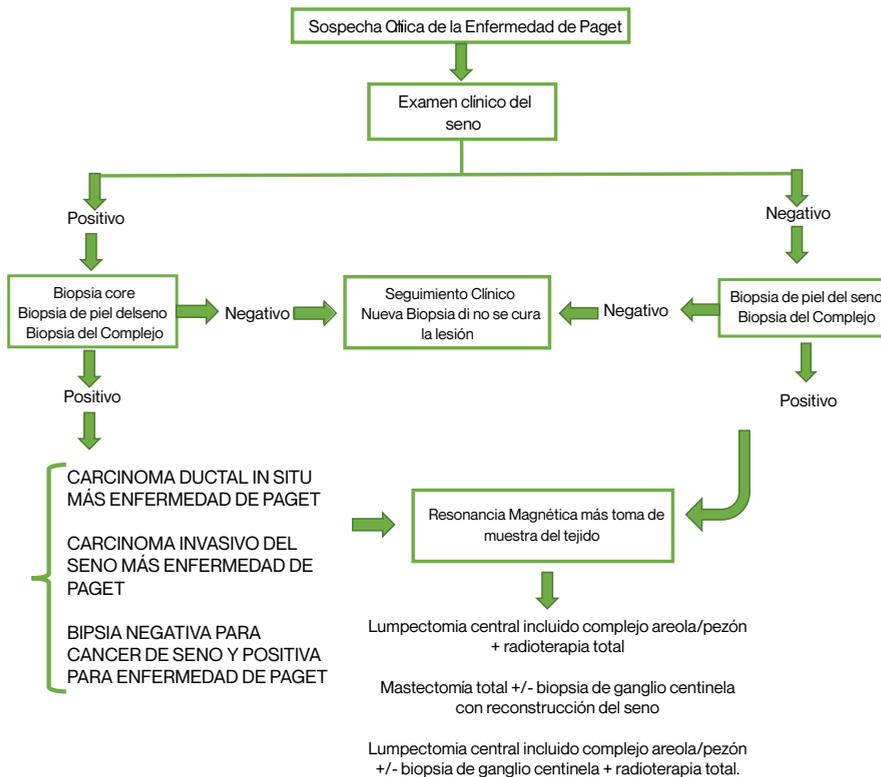
Tratamiento. – la mastectomía era considerada el principal tratamiento de la enfermedad de Paget, sin embargo, diversos estudios han permitido concluir que la cirugía conservadora de la mama es opción siempre y cuando se obtengan márgenes libres y buenos resultados estéticos, se incluye además la galactoforectomía central como tratamiento de elección en pacientes con masa no palpable. (Montoya, 2005; Castillo *et al.*, 2012).

La radioterapia sin cirugía previa está indicada en pacientes sin masa palpable y con mamografía negativa, este tratamiento permite que al radiar la mama y la región axilar se logre una curación del 81 % de los pacientes. (N.C.C.N., 2019). En casos de cáncer de mama de bajo riesgo, el tratamiento de radioterapia hipofraccionada, proporciona beneficios similares al tratamiento clásico, además que se beneficia de baja toxicidad. (Lozano *et al.*, 2012)

Además, hay estudios que sugieren ambos tratamientos combinados, es decir mastectomía total más radioterapia, resulta importante señalar que durante la resección ganglionar en diversos estudios se encontró

metástasis en 0-8 % de pacientes sin masa palpable, y de 50-60 % en pacientes con masa palpable. (N.C.C.N., 2019).

Pronóstico. – El estadio es mejor indicador pronóstico que la presencia de la Enfermedad de PageT. (Casimiro, Corell y Ninet, 2008). En general, para las mujeres con PDB asociada con una masa palpable, la supervivencia a cinco años varía del 20 al 60 por ciento, mientras que, para las mujeres sin una masa palpable, la supervivencia varía del 75 al 100 por ciento. (S.E.S.P.M., 2015). Para pacientes con una masa palpable y carcinoma ductal invasivo, la supervivencia de cinco años por causa específica varía de 37 a 43 por ciento, mientras que en pacientes sin una masa y con carcinoma ductal in situ solamente, la supervivencia de cinco años de causa específica es del 90 al 100 por ciento. (Chen, Sun y Anderson, 2006). Algoritmo de manejo y diagnóstico de Enfermedad de PageT. (N.C.C.N., 2019).



Referencias Bibliográficas

- Aja, L. T. (2015). Enfermedad de Paget de la mama. A propósito de un caso. *Revista de Enfermedades no Transmisibles Finlay*, 5(1), 63-66.
- Arias Beatón, E., Tellería León, Y. E., & Causa Torres, Y. (2017). Enfermedad de Paget de la mama en una paciente suazí. *Medisan*, 21(6), 710-714.
- Casimiro, L., Corell, J. V., & Ninet, V. Z. (2008). Mammary Paget's disease. *Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana*, 36(1), 3-12.
- Castillo F, E., Pérez P, J. A., Guerra H, K., & Ponce D, A. (2010). Enfermedad de Paget mamaria: caso clínico y revisión de la literatura. *Cuad. cir*, 21-27.
- Castillo, C., Camejo, N., Milans, S., Bernachin, J., Laviña, G., & Delgado, L. (2012). Enfermedad de Paget mamaria: análisis clínico de un caso y revisión de la literatura. *Archivos de Medicina Interna*, 34(3), 88-90.
- Castillo, C., Camejo, N., Milans, S., Bernachin, J., Laviña, G., & Delgado, L. (2012). Enfermedad de Paget mamaria: análisis clínico de un caso y revisión de la literatura. *Archivos de Medicina Interna*, 34(3), 88-90.
- Chen, C. Y., Sun, L. M., & Anderson, B. O. (2006). Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the US. *Cancer*, 107(7), 1448-1458.
- Dávila-Zablah, Y. J., & Garza-Montemayor, M. L. (2018). Enfermedad de Paget, una forma especial de cáncer mamario: hallazgos clínicos, de imagen y patológicos. Revisión de seis casos. *Anales de Radiología, Mexico*, 17(3).
- Estorino Escaig, N., Martínez Sánchez, Y., & Matos Abrahantes, E. (2010). La citología aspirativa guiada por ultrasonido, en el diagnóstico de las patologías mamarias. *Revista Médica Electrónica*, 32(1).
- González J., Gómez M., et al. (2015). Enfermedad de Paget del complejo areola pezón. Nuestra casuística. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. Cuba 2015. Disponible en:

http://www.conganat.org/7congreso/trabajo.asp?id_trabajo=123&-tipo=2&tema=42.

- Jamali FR, Ricci A Jr, Deckers PJ. (1996). Enfermedad de Paget del complejo pezón-areola. *Surg Clin North Am.*; 76: 365.
- López, M. A., García, F. V., Cebrian, E. A., de Puig, M. P., Bejar, M. G., & Mercadal, M. D. S. (2015). Consenso de seguimiento de pacientes con cáncer de mama de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Revista de senología y patología mamaria*, 28(1), 24-33.
- Lozano, E. B., Rodríguez, M. D., Cordero, M. J. F., Gil, M. M. D., Rodríguez, M. J. O., García-Salazar, M. M., & Carmona, D. M. (2012). Resultados del tratamiento conservador del cáncer de mama con radioterapia hipofraccionada en mujeres de riesgo bajo. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 25(3), 101-106.
- Matamoros-Parra, L. J., Vertel-Velásquez, M. A., & Camargo-Villalba, G. E. (2019). Enfermedad de Paget de la mama, sin carcinoma ductal asociado: reporte de caso y revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 70(1), 58-67.
- Meisen, E., Castaño, R., & Gori, J. R. (2011). Engel MA, Häbich D, Maletti G, Camargo A. *Revista Argentina de Mastología*, 30(108), 340-348.
- Montoya D.(2005). Enfermedad de Paget de la mama experiencia del instituto de oncología Ángel H. Roffo. *Revista Argentina de Mastología*, 24(82).
- Nacional Comprehensive Cancer Network – NCCN.(15 de febrero de 2019). Guías de práctica clínica en Oncología. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
- Orantes, M. K., Izaguirre, D. V., & Memije, M. E. V. (2005). Enfermedad mamaria de Paget: actualización del tema. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*, 3(3), 286-290.
- Orjuela, H. A., & Otaiza, O. A. (1995). Enfermedad de Paget del Pezón. *Revista Colombiana de Cirugía*, 10(3), 153-157.

- Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. (S.E.S.P.M). (2015). Manual de Práctica Clínica en Senología. 3rd ed. Capitulo 53. Perou CM, editor. España: Estudio MAT1A5, 351-352(420).
- Sucomisión Clínica de Cáncer de MamA. (S.C.C.M.).(2009). Protocolo Cáncer de MamA. (prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento), Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba 2009. 88paG. (20-28). Disponible en: https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_medica/comite_tumores/protocolo_cancer_mama.pdf
- Valle, M. V., Cueto, T. C., & Yanes, N. M. D. (2012). Paget's Disease. Special Variety of Breast Cancer. A Case Report. *MediSur*, 10(6), 522-525.
- Vanstapel MJ, Gatter KC, De Wolf-Peeters C, et al. (1984). Estudio inmunohistoquímico de la enfermedad de Paget mamaria y extramamaria. *Histopatología*.

Capítulo 22

Cáncer de Mama en el Embarazo

Dr. Darwin Rubén Astudillo Navarrete

Dra. Adriana Lourdes Cango Apolo

Es aquel que es diagnosticado durante el embarazo, en el primer año posparto o en cualquier momento durante la lactancia (D.G.P.S., 2019). En casos excepcionales el embarazo puede aumentar transitoriamente el riesgo de desarrollar cáncer de mama, a pesar de su efecto protector a largo plazo. (Cárdenas-Sánchez *et al.*, 2015).

22.1. EPIDEMIOLOGÍA.

El cáncer de mama en general es el cáncer más común en las mujeres, en las menores de 30 años el 20 % de los casos están asociados con el embarazo, mujeres menores de 50 años menos del 5 por ciento son detectados durante el embarazo o en el posparto.

El retraso a la maternidad aumenta el riesgo de desarrollo de cáncer de mama, su incidencia es de aproximadamente 15 a 35 por cada 100.000 partos, por lo cual se considera un evento en mujeres reproductivas. (Modolell *et al.*, 2012; Díaz-Faez, 2012).

22.2. PATOLOGÍA.

La patología es similar a las mujeres no embarazadas, ((S.C.C.M., 2009) principalmente son infiltrantes de adenocarcinomas ductales, son predominantemente poco diferenciados lo que conlleva a ser diagnosticados en una etapa avanzada. (Torres y Prada, 2011)

- **Expresión del receptor hormonal:** la expresión del receptor de estrógeno y del receptor de progesterona en el cáncer de mama asociado al embarazo es menos frecuente, en comparación con el cáncer de mama en pacientes no embarazadas (Córdova, 2013)
- **Sobreexpresión de HER2:** aunque no se tiene claro que su sobreexpresión conlleve a una mayor incidencia de cáncer, se debe evaluar su positividad en el embarazo. (Córdova, 2013).

22.3. DIAGNÓSTICO.

Debido a los cambios fisiológicos que presentan los senos durante el embarazo como son la ingurgitación e hipertrofia, las demoras en el diagnóstico pueden ir de dos meses o más. (Campos, 2014). Lo cual ocasiona un impacto adverso en el resultado, ya que incluso un mes de retraso en el diagnóstico puede aumentar el riesgo de afectación ganglionar en 1 a 2 %.

Clínicamente se caracteriza por ser una masa o engrosamiento del seno, existe el signo de rechazo de la leche. (el lactante rechaza un seno que alberga un carcinoma oculto) que puede guiar a un diagnóstico temprano. (Pérez-Quintanilla *et al.*, 2014).

Es fundamental investigar la presencia de una masa mamaria durante el embarazo, aunque el 80 % de las biopsias mamarias en mujeres embarazadas son benignas, se debe tener una alta sospecha de malignidad. (Salas *et al.*, 2014). El carcinoma ductal invasivo es el tipo histológico más encontrado y por lo general son de alto grado y se caracterizan por una invasión linfovascular, Shousha afirma que existen dos fenómenos comunes como es: “cancerización de los lóbulos y la presencia de nidos de carcinoma mucinoso” (Martínez-Ramos *et al.*, 2007).

22.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. - incluye cáncer de mama epitelial, adenoma lactante, fibroadenoma, enfermedad quística, hiperplasia lobular, quiste de retención de leche (galactocele), absceso, lipoma, hamartoma y, rara vez, leucemia, linfoma Tumores filodinos, sarcoma, neuroma o tuberculosis (Ratchelous *et al.*, 2007).

- **Mamografía:** la radiación que proporciona es insignificante con el uso de protección abdominal, se debe usar esta técnica para el diagnóstico de cáncer de mama durante el embarazo y la lactancia, a pesar que el aumento de agua, densidad y la pérdida de contraste de grasa en el seno en gestación o lactancia disminuye su sensibilidad. (Rodríguez *et al.*, 2007).
- **Ecografía:** considerada de elección por no presentar riesgo de exposición de radiación fetal, permite distinguir si una masa mamaria es un quiste simple o complejo o un tumor sólido. (Rodríguez *et al.*, 2007).
- **Resonancia magnética. (RMN):** la Junta Nacional de Protección Radiológica aconseja que se evite la RMN en el primer trimestre, podría considerarse después del primer trimestre si se requieren más imágenes para la planificación del tratamiento. La RM realizada con gadolinio debe evitarse durante el embarazo por el potencial daño fetal, con una mayor incidencia de muerte fetal, muerte y manifestaciones reumatológicas y / o dermatológicas. En las mujeres posparto la RMN mamaria con gadolinio puede considerarse, especialmente si la mamografía y / o la ecografía son equívocas.
- **Biopsia:** las biopsias centrales, incisionales o por escisión pueden realizarse de forma segura durante el embarazo, bajo anestesia local frente a una masa mamaria clínicamente sospechosa. La biopsia con aguja es el método preferido. Debe evaluarse con ultrasonido y biopsia por aspiración con aguja fina las áreas de riesgo y / o clínicamente sospechosas de enfermedad ganglionar. (Rodríguez *et al.*, 2007).
- **Evaluación Chest.** - las radiografías de tórax para evaluar las metástasis de pulmón son de utilidad limitada por la radiación al feto y por la

presión que existe en el diafragma conforme aumenta el tamaño del útero grávido. Las tomografías computarizadas (TC) de tórax se evitan durante el embarazo debido a la gran dosis acumulada de radiación. (Burgos *et al.*, 2012).

22.5. ESTADIFICACIÓN.

Se realiza en base al sistema de estadificación Tumor, Nodo, Metástasis (TNM) desarrollado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Unión Internacional para el Control del Cáncer (UICC).

Como se dijo anteriormente los cambios fisiológicos que sufren los senos durante la gestación y lactancia no solo limita su diagnóstico sino que su estadificación es difícil de determinar, esta dificultad se acompaña por la necesidad de exponer en lo más mínimo al feto a la radiación. (AJCC, 2010).

22.6. TRATAMIENTO.

Está basado en las pautas para pacientes no embarazadas, con algunas modificaciones por la vida del feto, sin ser necesario retrasar el inicio del mismo. Las pacientes embarazadas con diagnóstico confirmado de cáncer de mama por biopsia con aguja fina, sin metástasis a distancia el tratamiento depende de la etapa de embarazo: (NCCN, 2020)

1st trimestre. – considerar la terminación del embarazo, si se continúa con embarazo,

- Tratamiento primario: mastectomía más estadificación axilar.
- Tratamiento adyuvante:
- Empezar quimioterapia adyuvante en 2nd trimestre.
- Con o sin radioterapia adyuvante postparto.
- Con o sin terapia endócrina adyuvante postparto.

2nd trimestre/3rd trimestre temprano

- Mastectomía o cirugía conservadora de seno más estadificación axilar
- Tratamiento adyuvante: Quimioterapia adyuvante con o sin radioterapia adyuvante postparto, con o sin terapia endocrina adyuvante postparto.
- Quimioterapia preoperatoria, mastectomía o cirugía conservadora de seno más estadificación axilar.

Tratamiento adyuvante: más radioterapia adyuvante postparto, con terapia endocrina adyuvante postparto o sin estas.

3rd trimestre tardío

- **Mastectomía** o cirugía conservadora de seno más estadificación axilar
Tratamiento adyuvante: Quimioterapia adyuvante más radioterapia adyuvante postparto, más terapia endocrina adyuvante postparto o sin ellas.

22.1. Tipos de tratamiento:

- **Tratamiento Locorregional:** el tratamiento local definitivo es la cirugía, junto con la cirugía de los ganglios linfáticos, los mismos que están asociados a un riesgo mínimo fetal. (American Cancer Society, 2019)
- **Mastectomía:** se realiza de preferencia cuando se decide continuar con el embarazo, y en los estadios I y II, su principal ventaja es eliminar la Radioterapia de mama.
- **Cirugía de conservación de la mama:** es efectiva ya que la radioterapia se puede retrasar después de la quimioterapia. Esta cirugía es viable debido a que no existe un impacto adverso tanto en la recurrencia locorregional como en las tasas de complicaciones.
- **Radioterapia:** a pesar de ser el tratamiento de rutina para el cáncer de mama debe retrasarse en lo posible hasta después del parto debido al riesgo asociado con la exposición a la radiación fetal como: pérdida del embarazo. (aborto involuntario o muerte fetal), malformaciones, efectos mutagénicos y carcinogénicos, trastornos en el crecimiento o

desarrollo. Conforme el útero grávido crece de tamaño la irradiación fetal es mayor y sus complicaciones aumentarán.

- **Manejo de la axila:** la disección de los ganglios linfáticos axilares y la estatificación mejora el control local de la enfermedad al ser componentes importantes para la terapia de cáncer de mama y su pronóstico. No se conoce con claridad si las vías linfáticas en las mujeres embarazadas están alteradas, lo cual complica la identificación y biopsia del ganglio centinela, cuya seguridad y eficacia durante el embarazo no se ha demostrado completamente. Algunos estudios han llegado a la conclusión que los niveles de exposición fetal al someterse a una biopsia de ganglio centinela estarían por debajo del umbral de efectos adversos. (Montaño-Serrano *et al.*, 2019).
- **Terapia Sistémica:** se considera segura después del primer trimestre de embarazo, especialmente quimioterapia basada en antraciclina durante 3 semanas, la información y horario de la quimioterapia depende del subtipo de cáncer de mama y la semana de embarazo. La dosis de quimioterapia de tipo adyuvante está basada en la superficie corporal y se ajusta al aumento de peso continuo, de los cambios farmacocinéticos que se puede registrar están las alteraciones en la distribución de los medicamentos por los cambios fisiológicos del embarazo, como:
 - Reducción de la concentración del fármaco activo por el aumento del volumen sanguíneo y la depuración renal y hepática.
 - Cambio en la absorción de los fármacos orales administrados por la motilidad gástrica disminuida.
 - Protección al feto gracias a la p-glicoproteína detectada en tejidos fetales y endometrio grávido.

Los agentes quimioterapéuticos utilizados en el primer trimestre de embarazo han producido efectos teratogénicos como aborto espontáneo, muerte fetal y malformaciones mayores, fuera de este tiempo el riesgo es sorprendentemente bajo. (Benardete-Harari *et al.*, 2017).

Terapia endocrina: el tamoxifeno pertenece al grupo de moduladores selectivos del receptor de estrógeno, no está indicado durante el embarazo por sus efectos adversos como sangrado vaginal, aborto espontáneo, malformaciones congénitas y muerte fetal. El tamoxifeno se debe evitar durante el periodo de lactancia por su riesgo al suprimir la lactancia y su posible excreción en la leche. (S.C.C.M, 2009; Cárdenas-Sánchez *et al.*, 2015).

Terminación electiva del embarazo: la decisión debe ser tomada por la madre, El resultado de cáncer de mama no mejora con la interrupción temprana del embarazo. Al decidir continuar con el embarazo se debe destacar riesgos del tratamiento de cáncer de mama como la toxicidad fetal y posible daño en la fertilidad de la mujer. (Torres y Prada, 2011; S.C.C.M., 2009).

Lactancia materna. – no está contraindicada después del tratamiento del cáncer. La cirugía de conservación de la mama y la radioterapia no afecta en la producción de leche de la mama contralateral. (no tratada). Aunque existen mujeres con producción de leche en la mama tratada, si el sitio de la escisión fue cerca del complejo areolar o existió seccionó de muchos conductos, la cantidad de leche generalmente se reduce. Si un seno fue irradiado no se aconseja la lactancia por el riesgo de mastitis. En mujeres que reciben quimioterapia, trastuzumab y lapatinib, y terapia endocrina se debe evitar la lactancia materna por el riesgo de neutropenia neonatal en el lactante. (D.G.P.S., 2019; Rojas, 2008).

Referencias bibliográficas.

- American Cancer Society (20 febrero 2019). Tratamiento del cáncer de seno durante el embarazo. <http://cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/tratamiento/tratamiento-del-cancer-de-seno-durante-el-embarazo.html>.
- American Joint Committee on Cancer.(AJCC).(2010).The Cancer Staging Manual. (7ma.ed.).
- Benardete-Harari, D. N., Kershenovich-Gersson, J., Ávila, D. M., Galnares-Olalde, J. A., & Olaya-Guzmán, E. J. (2017). Uso de quimioterapia durante el embarazo. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 54(6), 752-758.
- Burgos Portillo, I., Mainero Ratchelou, F. E., Burgos Portillo, R., & Jaimes Cadena, M. (2012). Patología de la mama durante el embarazo y lactancia. *Revista Médica La Paz*, 18(1), 57-66.
- Campos, E. L. (2014). Cáncer de mama en embarazo. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 71(611), 581-582.
- Cárdenas-Sánchez, J., Bargalló-Rocha, E., Erazo-Valle, A., Chacón, A. P., Valero-Castillo, V., & Pérez-Sánchez, V. (2015). Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 14(Supl 2), 2-55.
- Córdova, O., (2013). *Cáncer de mama durante el embarazo*. [Tesis grado Doctor en Medicina]. Universidad Autónoma de Barcelona, Departamento de pediatría, de ginecología y de medicina preventiva.
- Díaz-Faez J. (2012). Cáncer de Mama. Aspectos de interés actual. FEMA - Fundación de estudios mastológicos. p. 50 - 60.
- Dirección General de Planificación Sanitaria, Consejería de Sanidad. (D.G.P.S.).(2019). Guía de Recomendaciones Clínicas - Cáncer de Mama. Programas Calve Atención Interdisciplinaria; p. 122-123.
- Martínez-Ramos, D., Ferraris, C., Greco, M., Grosso, I., & Conti, A. R. (2007). Carcinoma de mama durante el embarazo. *Cirugía Española*, 82(5), 305-307.
- Modolell Roig, A., Mercadal, S., & Izquierdo Sanz, M. (2012). Manual

de Práctica Clínica en Senología. *Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, Valencia, Spain.*

- Montaño-Serrano, M., Rojo-Novio, S., Albalat-Fernández, R., Novo-Cabrera, J., & Calle-Marcos, M. L. (2019). Treatment of breast cancer in pregnant women: clinical case. *Ginecología y obstetricia de México*, 87(5), 324-333.
- National Comprehensive Cancer Network. (NCCN). (2020). Breast Cancer During Pregnancy. Clinical Practice Guidelines in Oncology.
- Pérez-Quintanilla, M., Romo, R. V., Casas, R. I. N., & Muñoz, S. A. B. (2014). Cáncer de mama y embarazo: experiencia del Instituto Nacional de Cancerología, México. *Revista Mexicana de Mastología*, 4(3), 87-90.
- Ratchelous, F. E. M., Miranda, A. B., Gallegos, U. I. A., Solano, J. M. V., & Portillo, I. B. (2007). Enfermedades de la mama durante el embarazo y lactancia. *Rev Mexicana Mastol*, 2(1-4).
- Rodríguez López, R., Soriano García, J. L., & Díaz Mitjans, O. (2007). Cáncer de mama y embarazo. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 33(3), 0-0.
- Rojas Camayo, J. (2008, March). Lactancia materna y cáncer de mama: un estudio caso-control en pacientes del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima-Perú. In *Anales de la Facultad de Medicina* (Vol. 69, No. 1, pp. 22-28). UNMSM. Facultad de Medicina.
- Salas González, Efraín, Villegas Pacheco, Raquel, Pérez Ávila, Carlos E., Burciaga Sepúlveda, Alejandra S., Castro Castro, Cynthia C., Lomelí Muñoz, Jorge A., & Cantón Díaz, Andrea. (2014). Cáncer de mama y embarazo. *Cirujano general*, 36(4), 245-250.
- Subcomisión Clínica Cáncer de Mama.(S.C.C.M.).(2009). Protocolo Cáncer De Mama, Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento. Protocolo. Cordova: Hospital Universitario Reina Sofía, Oncología - Mastología.
- Torres, F., & Prada, N. E. (2011). Cáncer de mama durante el embarazo. *Revista Colombiana de Cirugía*, 26(4), 285-292.

Capítulo 23

Cáncer de mama en el varón

Dr. Darwin Rubén Astudillo Navarrete

Dra. Adriana Lourdes Cango Apolo

En el varón el cáncer de mama es una enfermedad poco frecuente, representa menos de 1 %, es similar al cáncer de mama en la mujer, se conoce que conforme aumenta la edad la prevalencia incrementa, desde los 60 y 70 años se alcanza un pico de prevalencia. (Sánchez *et al.*, 2013; Modolell *et al.*, 2012).



Figura 1. Cáncer de mama en varón.

Fuente : Centro de Oncología Quirúrgica Dr. Darwin Astudillo Navarrete.

23.1. EPIDEMIOLOGÍA.

La incidencia al igual que en la mujer aumenta con la edad, y en los últimos años ha aumentado un 26 %. La edad media al diagnóstico es de 60 a 71 años, como rasgos diferenciadores respecto al cáncer de mama en la mujer presenta un aumento constante de la incidencia con la edad, sin la característica distribución bimodal femenina. (Mesa *et al.*, 2011; Aja, 2016).

23.2. FACTORES DE RIESGO.

Generalmente no se identifican factores de riesgo en el cáncer de mama del hombre, sin embargo, gracias a las revisiones sistémicas de literatura se ha logrado identificar a los factores de riesgo los mismos que se han clasificado en tres grados. (Aja, 2016).

- Alto riesgo:

Desequilibrio hormonal el aumento de los estrógenos y la deficiencia de testosterona, aumenta la probabilidad de desarrollar enfermedad, este desequilibrio hormonal se ve favorecido por diversos factores como disfunción hepática, obesidad, enfermedad tiroidea, y en tratamientos de cáncer prostático. Además, existe riesgo de desarrollar cáncer de mama por la disminución de producción de andrógenos que se dan en patologías como orquitis, criptorquidia o lesión testicular. (Martínez-Tlahuel, Arce y Lara, 2006; Contreras *et al.*, 2018).

Exposición a la radiación; Síndrome de Klinefelter conocido como un trastorno autosómico dominante, con un cariotipo 47 XXY caracterizado por algunas manifestaciones clínicas como ginecomastia, atrofia testicular, concentraciones de gonadotrofinas elevadas y testosterona baja, no se recomienda la mamografía en todos los pacientes con síndrome de Klinefelter. (Martínez-Tlahuel, Arce y Lara, 2006; Sánchez *et al.*, 2013).

Mutación del gen BRCA2 el riesgo de esta mutación se debe a que posee un patrón autosómico dominante, la probabilidad de desarrollo de cáncer de mama en hombres por esta mutación es del 6 % (Camejo *et al.*, 2018)

Historia familiar relacionado con el síndrome hereditario de cáncer colorrectal sin poliposis y el síndrome de Cowden. (mutaciones en el gen supresor de tumores PTEN) (Báñez y Márquez, 2011).

- Bajo o moderado riesgo:

- Exposición ocupacional al calor,
- Obesidad,
- Mutación genética BRCA1 o CHEK2.

-Dudoso riesgo:

- Exposición ocupacional a vapores. (induciendo a falla testicular),
- Consumo de alcohol,
- Mutación del receptor de andrógeno y mutación del gen CYP17 (Prada, *et al.*, 2014; Chávez-hernández 2014).

23.3. HISTOPATOLOGÍA.

La influencia hormonal que se presenta en el desarrollo lobular de la mama de la mujer no se observa en el hombre, sin embargo, en personas expuestas a altas concentraciones hormonales como son los transexuales, en el tratamiento de cáncer de próstata o en el síndrome de Klinefelter se ve que los estrógenos y progesterona contribuyen en el desarrollo del cáncer mamario en hombreS. (Martínez-Tlahuel, Arce y Lara, 2006; Modolell *et al.*, 2012).

En el 85 al 90 % de los hombres con cáncer de mama el tipo histológico que predomina es el carcinoma ductal invasivo. Otros tipos histológicos son el carcinoma intraductal, carcinoma in situ. (10 %), papilar invasor, medular y mucinoso son los menos comunes. En carcinoma papilar invasivo es dos veces más frecuente. En cambio existen tipos de cáncer poco comunes en el hombre como el carcinoma inflamatorio, la enfermedad de Paget o el carcinoma lobular. (Sánchez *et al.*, 2013).

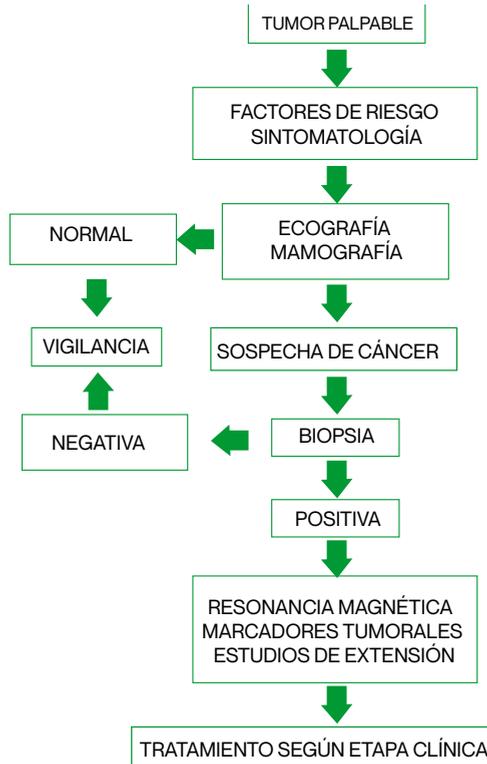
23.4. DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico debe estar basado en la sintomatología, el examen físico detallado, imágenes complementarias. (mamografía bilateral y/o ultrasonido) y w ya sea core, incisional o excisional dependiendo de la lesión encontrada. (Camejo *et al.*, 2018; Martínez-Tlahuel, Arce y Lara, 2006)

La masa que se encuentra en la mayoría de los pacientes es un tumor firme no doloroso, su ubicación frecuente es la región subareolar, en el 40 – 50 % de los casos existe afectación del pezón, generalmente se localiza en la mama izquierda, aunque en el 1,9 % de los pacientes puede ser bilateral. El cuadro clínico cambia conforme avanza la enfermedad, volviéndose un tumor doloroso, aumento de la glándula mamaria con retracción del pezón, en ocasiones ulceración y retracción de la piel, junto con descarga sanguinolenta a través del pezón. (Modolell *et al.*, 2012).

Realmente no existe un consenso sobre el algoritmo diagnóstico para un hombre con tumor de mama principalmente por la rareza de enfermedad y su baja frecuencia.

Si estamos al frente de una lesión sospechosa el primer paso es la realización de una mamografía para evaluar el tumor, conociendo que este examen diagnóstico ha demostrado ser confiable, sobre todo en lesiones benignas; si se considera necesario se debe complementar el estudio con una ecografía. Para determinar la naturaleza de la lesión y dependiendo de los resultados obtenidos se procederá a la toma de una biopsia. (Ilón-Aguilar *et al.*, 2011).



Algoritmo diagnóstico. (Modificado referencia 4)

- **Mamografía:** mediante la cual se puede distinguir los tumores malignos de la ginecomastia, entre las características radiográficas de tumor maligno se destacan excentricidad del pezón, márgenes espiculados y las microcalcificaciones, por el contrario, la ginecomastia se describe radiográficamente como un área redonda o triangular en la región retroareolar de densidad aumentada que puede en casos excepcionales enmascarar una lesión maligna. (Santana-Vela *et al.*, 2016)

- **Biopsia:** importante para determinar el tipo de receptor sea de estrógeno o progesterona, se recomienda realizarla con aguja gruesa para evitar muestra insuficiente, y lograr distinguir el cáncer invasivo del cáncer in situ. (Martínez-Tlahuel, Arce y Lara, 2006)

23.5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

Se incluye:

- **Ginecomastia:** no está asociada a cambios de piel o linfadenopatía axilar, no hay evidencia de fijación a la pared torácica. Se asocia al aumento de la masa glandular, puede existir la pseudoginecomastia que es el aumento del tejido graso de la mama.
- **Lipoma:** masas de senos cuyo contenido es grasa por lo general asintomáticas.
- **Infecciones:** infección por lo general localizada dolorosa que afectan a la pared torácica.
- **Hiperplasias:** estromal pseudoangiomatosa caracterizada por ser benigna y se presenta como una masa sólida, definida y no calcificada.
- **Tumores de Células Glandulares:** surgen de las células de Schwann, benignas, puede confundirse con un cáncer invasivo, por ello su diagnóstico se obtiene con biopsia con aguja gruesa.
- **Fibromatosis:** localmente agresivos, el diagnóstico requiere examen histológico.
- **Enfermedad Metastásica:** pueden ocurrir masas mamarias por metástasis de otro cáncer primario.

23.6. TRATAMIENTO.

El tratamiento fundamental se basa en el control local y regional de la enfermedad, es multimodal consiste en mastectomía radical modificada o mastectomía simple seguida de biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) y disección axilar en caso de indicación; de acuerdo con la edad del paciente, estadio de la enfermedad y estado de los receptores hormonales se decidirá administrar radioterapia, hormonoterapia/quimioterapia. (Edge, 2010)

Con el fin de disminuir la morbilidad que trae consigo algunas disecciones axilares las guías de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), indican el uso de la biopsia del ganglio centinela. (Mesa *et al.*, 2011).

La cirugía conservadora de mama mediante tumorectomía seguida de Radioterapia ha sido utilizada en casos muy seleccionados. La cirugía o la radioterapia combinada con quimioterapia se recomiendan para reducir la recurrencia.

- **Enfermedad en edad temprana:** pacientes con diagnóstico de cáncer de mama estadio T1 a T2, N0 a N1, su principal alternativa es la mastectomía simple, en casos de hombres con suficiente tejido mamario la cirugía conservadora de la mama es una alternativa razonable pudiendo obtener adecuados márgenes quirúrgicos. La radioterapia adyuvante es esencial en los pacientes sometidos a terapia conservadora de la mama. La terapia neoadyuvante se sugiere en los cánceres de mama triple negativos o con tumores positivos para el factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2).

- **Enfermedad localmente avanzada:** pacientes con diagnóstico de cáncer de mama estadio T3N0 o estadio III, se sugiere quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía se asocia a altas tasas de respuesta clínica.

Terapia adyuvante – radioterapia

Indicaciones de radioterapia soN. (Mesa *et al.*, 2011):

- tumores mayores de 1 cm con extensión a la piel, areola, músculo pectoral mayor,
- número de ganglios. (cuatro o más) afectados,
- multifocalidad, alto grado tumoral,
- índice de proliferación elevado, extensión vascular peritumoral.

Se sugiere además en pacientes con cirugía conservadora de mama con ganglios axilares involucrados, o en quienes se someten a cirugía por enfermedad avanzada asociados a márgenes quirúrgicos positivos o afectación del nódulo patológico.

Terapia Sistémica – Quimioterapia

Está indicada en pacientes con enfermedad localmente avanzada o ganglios positivos. Sigue las mismas pautas para la terapia adyuvante para las mujeres con cáncer de mama en etapa temprana. La toxicidad de la quimioterapia es poco estudiada en los hombres, pero puede presentarse náuseas y neutropenia al igual que en las mujeres. Además, las tasas de toxicidad cardíaca durante y después de las terapias dirigidas por antraciclina y HER2 merecen una investigación adicional en los hombres. (Martínez-Tlahuel, Arce y Lara, 2006). Para la enfermedad metastásica, la terapia hormonal es el tratamiento principal, pero la quimioterapia también puede ser paliativa. (Contreras *et al.*, 2018).

Terapia Endocrina

Se prefiere el tamoxifeno en lugar de la IA. (en ausencia de contraindicaciones para el tamoxifeno [p. Ej., Estado hipercoagulable]), aunque una IA con GnRHa es una alternativa aceptable. El tamoxifeno es de elección debido a que el 90 % de los tumores de mama en los hombres expresan receptores positivos. Diversos estudios indican que un gran porcentaje de hombres interrumpen su tratamiento con tamoxifeno antes de los 5 años lo cual puede llevar a peores resultados, por ello se necesitan intervenciones para mejorar la persistencia y lograr completar el ciclo. (11).

En resumen, el manejo diagnóstico y terapéutico del cáncer de mama en el varón en nada difiere de el de la mujer.

Estadificación. – La estadificación se basa en la octava edición del sistema de estadificación Tumor, Nodo, Metástasis. (TNM) desarrollado por el American Joint Committee on Cáncer. (AJCC) y avalado por la Unión Internacional para el Control del Cáncer. (UICC).

Pronóstico. – depende de la etapa clínica en la que se diagnostica y si existe o no enfermedad ganglionar, esto nos indica si existirá recurrencia local, además de guiarnos sobre la supervivencia global y supervivencia específica de enfermedad. (Ilón-Aguilar *et al.*, 2011).

El diagnóstico tardío, consecuencia de la falta de una cultura de prevención, hace que aumente el riesgo de recidiva local y disminuye el tiempo libre de enfermedad. Además, la mayor edad al diagnóstico dificulta la aplicación de algunos tratamientos agresivos, lo que influye negativamente en los resultados. (Modolell *et al.*, 2012).

Referencias Bibliográficas

- Aja, L. T., & Aja, N. C. (2016). Male breast cancer: a 36 year study. Behaviour in the Cienfuegos province. *Revista de Enfermedades no Transmisibles Finlay*, 6(4), 274-280.
- Báñez, G., & Márquez, D. (2011). Cáncer de mama en hombres: Situación actual a nivel mundial y nacional. *Revista chilena de cirugía*, 63(1), 95-101.
- Camejo, N., Castillo, C., Shiavone, A., Alfonso, A. L., Amarillo, D., Xavier, F., ... & Delgado, L. (2018, June). Características del cáncer de mama masculino en una población uruguaya. In *Anales de la Facultad de Medicina*(Vol. 5, No. 1, pp. 46-67). Universidad de la República. Facultad de Medicina.
- Chávez-Hernández, N. H., & Salamanca-García, M. (2014). Epidemiology of breast cancer in men treated at Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 19(3), 267-271.
- Contreras, M. V., Tien, J. S., Cárdenas, J. Á., & Arosemena, R. (2018). Cáncer de mama en el varón: a propósito de dos casos. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*, 16(2), 138-141.
- Edge, S. B. (2010). AJCC cancer staging manual. *Springer*, 7, 97-100.
- Ilón-Aguilar, L., Serrano-Borrero, I., López-Porras, M., Sousa-Vaqueiro, J. M., & de León-Carrillo, J. (2011). Cáncer de mama en el varón. *Cirugía y Cirujanos*, 79(4), 320-323.
- Martínez-Tlahuel, J. L., Arce, C., & Lara, F. (2006). Cáncer de mama en el hombre. *Cancerología*, 1(1), 201-10.
- Mesa, G., Matute, G., Estrada, M., Ocampo, A., Restrepo, C., & Estrada, J. (2011). Cáncer mamario en hombres. *Revista colombiana de cirugía*, 26(4), 293-307.
- Modolell Roig, A., Mercadal, S., & Izquierdo Sanz, M. (2012). Manual de Práctica Clínica en Senología. *Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, Valencia, Spain*.

- Prada, N., Ángel, J., & Ríos, D. (2014). Cáncer de mama en hombres. ¿ Es una entidad diferente al cáncer de mama en la mujer? Revisión de la literatura. *Revista Colombiana de Cancerología*, 18(2), 78-82.
- Sánchez, J. C., Rocha, J. E. B., Valle, A. E., Molina, D. E. M., & Chacón, D. A. P. (2013). Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario.
- Santana-Vela, I., Córdova-Chávez, N., Putz-Botello, M., Onofre-Castillo, J., Cuevas-Betancourt, R., y Arreozola-Mayoral, M. A. (2016, April). Características por imagen de afecciones de la mama masculina. In *Anales de Radiología México* (Vol. 15, No. 2, pp. 120-130).

Capítulo 24

Cáncer de Mama Primario Oculto

Dr. Darwin Rubén Astudillo Navarrete

Dra. Adriana Lourdes Cango Apolo

Son aquellos tipos de tumores metastásicos confirmados histológicamente pero cuyo sitio primario no puede ser identificado en la evaluación estándar. Su presentación clínica es extensa y en la mayoría de paciente su pronóstico es pobre, son de fácil diseminación, agresivos y de patrón metastásico impredecible. La supervivencia media es de más o menos de 8 a 12 meses. Fue descrito por William Halsted en 1907, caracterizado por metástasis axilar sin manifestación clínica ni imagenológica del tumor primario en la mama, y en muchas ocasiones sin lesión histológica. (Sauré *et al.*, 2010; Luna *et al.* 2012). Los nódulos positivos en axila y mediastino son altamente sugestivos de cáncer primario de mama, además de adenocarcinomas en nódulos supraclaviculares, tórax, peritoneo, retro peritoneo, hígado, hueso, o cerebro podría también indicar cáncer primario de mama en mujeres. (Mesa *et al.*, 2011).

24.1. INCIDENCIA.

Son poco comunes y representan del 0,3 al 1 % de todos los cánceres de mama. Los sitios más comunes de tumor primario oculto son nasofaringe, orofaringe e hipofaringe con adenopatías cervicales metastásicas en un 5-10 % de los casos, el 15 % de las metástasis en ganglios linfáticos del cuello provienen de tumores primarios por debajo de la clavícula. Las adenopatías supraclaviculares izquierdas se relacionan con frecuencia con un primario gastrointestinal. (ganglio de Virchow), aunque también pueden observarse en tumores primarios testiculares, ováricos, renales, de mama, pancreáticos

y de próstata, mientras que las adenopatías derechas se asocian con cáncer de mediastino, pulmón o esófago. (García-Verastegui, 2017)

24.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

El cáncer de mama es el tumor más común que causa linfadenopatía axilar, la incidencia es mayor del 50 % con adenopatía axilar metastásica en el cáncer de mama tanto en hombres como en mujeres, sin embargo, el cáncer de mama primario oculto es raro en hombres. A pesar de lo anteriormente descrito la gran mayoría de ganglios axilares palpables están relacionados con trastornos benignos.

DIAGNÓSTICO. – la Guía NCCN 2019, sugiere el uso de la mamografía para el diagnóstico de pacientes con carcinoma primario oculto de mama, es también recomendado el test de marcadores inmunohistoquímico. La Resonancia magnética contrastada y/o la ecografía del seno podrían ser consideradas para pacientes sin diagnóstico mamográfico e histopatológico de cáncer de mama. También es considerada cuando la mamografía no es adecuada para evaluar la extensión de la enfermedad especialmente en mujeres con tejido mamario denso y/o nódulos positivos axilares o para la evaluación de la pared torácica. La resonancia magnética de mama ha demostrado ser útil en la identificación del sitio primario en pacientes con cáncer primario de mama y puede también facilitar la elección de lumpectomía en lugar de mastectomía para conservación de la mama. (NCCN, 2020; Unidad de Patología Mamaria, 2013).

Biopsia. es el primer paso para el diagnóstico de un paciente con adenopatía axilar inexplicable, mediante examen microscópico de luz estándar de hematoxilina y secciones teñidas con eosina. (Vazquez, 2014)

Mamografía. La sensibilidad del método varía entre 0 y 56 % debido a que muchos tumores ocultos no palpables se pierden por su tamaño relativamente

pequeño. (5 mm o menos de diámetro) y por el denso tejido fibroglandular. Su sensibilidad varía de acuerdo con la técnica de compresión, posicionamiento de la mama y la región axilar. Una lesión clínicamente oculta no palpable se identifica mamográficamente en 10 a 20 por ciento de los casos (Vázquez, 2014)

Resonancia magnética. es más sensible para la detección de cánceres de mama invasivos, pudiendo detectar un cáncer de mama primario en aproximadamente el 75 % de las mujeres con adenocarcinoma axilar y/o carcinoma pobremente diferenciado.

Permite detectar cáncer mamario oculto en alrededor del 50 % de las mujeres con metástasis axilares, independientemente de la densidad mamaria. La resonancia magnética es una herramienta poderosa para pacientes en estadio II y estadio IV con cáncer de mama primario oculto. (Pérez, 2012). Todos los hallazgos sospechosos en la resonancia magnética requieren confirmación patológica porque su principal problema es su alto índice de falsos positivos y la dificultad para localizar focos pequeños que aumentan el contraste. (Burró *et al.*, 2013)

24.3. TRATAMIENTO.

Tradicionalmente se realiza mastectomía radical modificada con vaciamiento axilar, en el cáncer oculto de mama, pudiendo también realizar cirugía conservadora seguida de radioterapia, ambas opciones con supervivencia similar e igual control local. El pronóstico de supervivencia es de 83 % a los cinco años de acuerdo con la American Cancer Society 2007 (AJCC, 2010)

Tratamiento locoregional: Alrededor de la mitad de los pacientes con cáncer primario oculto de mama presentarán cuatro o más ganglios linfáticos positivos por lo tanto todos los pacientes deben someterse a una disección de los ganglios linfáticos axilares, que además proporcionará información pronóstica y control local, guiando el tratamiento posterior. (Merson, 1992).

Mastectomía: es necesario realizar una mastectomía radical modificada durante la disección de los ganglios linfáticos axilares. Diversos estudios indican que se encontrará en aproximadamente el 65 % de los pacientes una malignidad mamaria en la revisión histológica de la muestra de mastectomía.

Radiación: la tasa de control local con radioterapia primaria en los informes publicados varía entre el 73 al 100 % de los casos. En el estudio de MD Anderson y Memorial Sloan Kettering, la tasa de supervivencia fue similar después de la mastectomía y la radioterapia en todo el seno. En un informe posterior de 53 pacientes con cáncer de mama oculto, hubo una tendencia a un menor riesgo de recurrencia en cinco años del tumor de mama ipsilateral en pacientes que recibieron radioterapia. La irradiación de la pared torácica postmastectomía en mujeres de alto riesgo reduce el riesgo de recurrencia locoregional, aumenta la supervivencia libre de enfermedad y reduce el riesgo de muerte. (Jordan, 1998)

Terapia sistémica adyuvante: Las directrices de la NCCN, así como del International Consensus Panel, recomiendan la quimioterapia para todas las mujeres con cáncer de mama con ganglios positivos. En los tumores que sobre expresan HER2 la adición de trastuzumab a la quimioterapia adyuvante mejora los resultados. La quimioterapia en el entorno neoadyuvante mejoran la respuesta patológica completa en pacientes con cáncer de mama con ganglios axilares positivos y pudiendo ser usada en el cáncer de mama oculto. (NCCN, 2020; Lembersky y Thomas, 1998).

24.4. PRONÓSTICO.

Para las mujeres con cáncer primario oculto de mama el pronóstico es mejor que el informado para el cáncer de mama clínicamente evidente en estadio II, se ha informado una tasa de supervivencia a los cinco años después del tratamiento de un cáncer de mama primario oculto con

metástasis axilares entre 59 a 93 %, con un promedio de alrededor del 75 % (Saure, *et al.*, 2010).

Referencias Bibliográficas

- American Joint Committee on Cancer.(AJCC).(2010).The Cancer Staging Manual. (7ma.ed.).
- Beatón, E. A., Despaigne, N. N. M., & Beatón, M. B. A. (2019). Axillary metastatic adenopathy due to hidden breast primary cancer. *MediSan*, 23(02), 332-341.
- Burró, A. A., Reviriego, A. M., Blanco, I. G., Medrano, E. M., Díaz, E. A., & Camino, F. V. (2013). Manifestación clínica atípica de un cáncer oculto de mama. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 26(1), 33-37.
- García-Verastegui, L. S., Ríos-Rodríguez, N., Tenorio-Flores, E., & García-Blanco, M. C. (2017). Incidencia del cáncer oculto de mama con metástasis ganglionar, hallazgos imagenológicos. *Anales de Radiología, Mexico*, 16(1).
- Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid. (2007).Diagnóstico y Tratamiento Cancer de Mama. Guia Clínica - OncoSur.
- Jordan J. (1998). Occult breast cancer with axillary metastases. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 11(4).
- Lembersky, B. C., & Thomas, L. C. (1998). Metástasis de sitio primario desconocido. *Revista Cubana de Medicina*, 37(4), 231-248.
- Luna, M. A., Méndez, S. S., Mariscal, A., Vizcaya, S., Vallejos, V., Solá, M., ... & Cirauqui, B. (2012). Cáncer oculto de la mama. Caso clínico y revisión de la literatura. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*, 39(1), 21-28.
- Merson, M., Andreola, S., Galimberti, V., Bufalino, R., Marchini, S., & Veroizesi, U. (1992). Breast carcinoma presenting as axillary metastases without evidence of a primary tumor. *Cancer*, 70(2), 504-508.
- National Comprehensive Cancer Network. (NCCN). (2020). Breast Cancer During Pregnancy. Clinical Practice Guidelines in Oncology.
- Pérez Zúñiga, I., Villaseñor Navarro, Y., Pérez Badillo, M. P., Cruz

- Morales, R., Pavón Hernández, C., & Aguilar Cortázar, L. O. (2012). Resonancia magnética de mama y sus aplicaciones. *Gaceta mexicana de oncología*, 11(4), 268-280.
- Saure Sarriá, V. M., Cardoso Hernández, J., & Hernández Herrera, L. (2010). Cáncer oculto de mama: presentación de caso. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 14(5),
- Unidad de Patología Mamaria.(2013). Protocolo de Cáncer De Mama. Hospital Universitario Ramón y Cajal;: p. 121.
- Vazquez A. (2014). Cáncer de mama oculto. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 27(4).

Capítulo 25

Linfoma de Mama

Dr. Darwin Rubén Astudillo Navarrete

Dra. Adriana Lourdes Cango Apolo

Dr. Jonathan Steven Coello Vergara

Es extremadamente raro, representa del 0,04 al 0,5 % de todas las neoplasias malignas de mama y aproximadamente del 1 al 2 por ciento de todos los linfomas extranodales. (Letzkus *et al.*, 2002; Albarrán, 2017).

25.1. CLÍNICA.

Se presentan generalmente como una masa gomosa, unilateral, indolora, circunscrita, inmóvil y de rápido crecimiento, puede estar compo y ocasionar ulceración de la misma. (Linfoma tipo T) (Hidalgo, 2009), es más común la presentación de linfoma en el seno derecho, no presentan retracción ni descarga por el pezón. La linfadenopatía axilar está presente en 30 a 40 % de los casos (Pedrini *et al.*, 2017). La mayoría de estas mujeres tienen linfoma de Burkitt altamente agresivo que suele ser bilateral y puede simular clínicamente el cáncer de mama inflamatorio. (Alfonso, 2017).

25.2. DIAGNÓSTICO.

Se basa principalmente en la presentación clínica tomando en cuenta que el seno es el sitio principal de afectación, pudiendo también existir afectación de los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales, no existe evidencia de enfermedad extendida o linfoma extramamario previo y en la muestra de biopsia hay una asociación estrecha entre el infiltrado linfomatoso y el tejido mamario. Se prefiere la biopsia por escisión para el diagnóstico de linfoma de mama. (Gámez *et al.*, 2015; Verdecia *et*

al., 2011).

Radiográficamente, aparecen como masas circunscritas no específicas que carecen de calcificación o evidencia de retracción, pero estas características no son específicas. (Pardo y Burgos, 2004; Pérez *et al.*, 2010).

25.3. HISTOLOGÍA.

Los tumores se originan en los linfocitos que residen en los ganglios linfáticos intramamarios o en el sistema linfático de la mama. Los linfomas no Hodgkin representan la mayoría de los linfomas primarios de mama, los linfomas primarios de mama son, con mayor frecuencia, linfomas de células B. Los linfomas de la zona marginal de células B. (anteriormente llamados linfomas de tejido linfoide [MALT] asociados a la mucosa) comprenden de 0 a 44 por ciento de los linfomas primarios de mama, y pueden presentar o desarrollar compromiso bilateral de la mama. (Villalón-López *et al.*, 2017; Junta Editorial del Cancer, 2018).

25.4. ESTADIFICACIÓN.

La estadificación debe basarse en una historia clínica y un examen físico cuidadosos, imágenes apropiadas. (tomografía computarizada del tórax, abdomen y pelvis o PET-TAC integrada), aspiración de médula ósea y biopsia, y estudios de laboratorio. (incluido un nivel sérico de lactato deshidrogenasa). Se clasifican según las revisiones de Lugano al sistema de estadificación de Ann Arbor. (RAS, 2018). Por definición, la enfermedad en estadio IE se limita solo a la afectación mamaria y la enfermedad en estadio IIE se limita a los ganglios linfáticos mamarios y ipsilaterales axilares (SESPM, s.f.).

25.5. TRATAMIENTO.

Se basa al tratamiento para los linfomas de la misma etapa y la histología en otros lugares. El subtipo histológico, la extensión de la enfermedad y el paciente individual, permite la elección del régimen de quimioterapia. El tratamiento está basado en radioterapia y quimioterapia, únicamente la cirugía es empleada para obtener muestras de tejido para biopsia. (Müller *et al*, 2017).

- **Mastectomía:** para el tratamiento de linfoma de mama no parece mejorar la supervivencia o el riesgo de recurrencia, sea simple, radical modificada o radical. Una posible excepción es el Linfoma Analístico de Células Grandes asociado a implantes mamarios confinado al líquido dentro de la cápsula que rodea el implante para el cual es apropiada la capsulectomía. (Martínez-Ramos *et al.*, 2018).
- **Radioterapia:** tiene un control local de la enfermedad del 75 al 78 %, incluye toda la mama y la axila ipsilateral. La dosis recomendada es de 35 Gy, fraccionada en dosis de 1,75-2 Gy/día. (Guerrero, 1996).
- **Quimioterapia** es el tratamiento usado tanto para control local de la enfermedad como para el control de las metástasis a los ganglios linfáticos cervicales, supraclaviculares e inguinales, o metástasis al pulmón, cerebro e hígado. (Charles y Perou, 2015).

PRONÓSTICO. – depende del estadio clínico y del tipo histológico, los indicadores de mal pronóstico incluyen la edad mayor de 60 años, lactato deshidrogenasa sérica elevada. (LDH), la enfermedad en estadio II en lugar del estadio I. (Charles y Perou, 2015; FEM, 2012).

Referencias Bibliográficas

- Albarran B. (2017). Guía de Linfomas. SEHH.
- Alfonso G. (2017). Linfomas. Sociedad Argentina de Hematología, Guías de Diagnóstico y Tratamiento..
- Charles M. Perou ea. Manual de Práctica Clínica en Senología. (2015). Revsita Española de Senologia y Patología Mamaria..
- Fundacion de estudios Mastologicos. (2012). Cancer de Mama. Aspectos de interés actual. FEMA.
- Gámez, O. H., Zamora S, B., González Y, B., García S, B., & Pérez Blanco, V. M. (2015). Linfoma no Hodgkin primario de mama: reporte de un caso. *ARS med.(Santiago, En línea)*, 43-43.
- Guerrero M.(1996). Linfoma primario de mama. Revista de Senología y Patología Mamaria.
- Hidalgo, C. O. (2009). La nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2008, de tumores del tejido hematopoyético y linfoide. *Patología Revista Latinoamericana*, 47(1), 3-5.
- Junta Editorial de Cancer.Net.(2018). Linfoma no Hodgkin: Subtipos de LNH. American Society of cinical Oncology (ASCO).
- Letzkus, J., Peralta, O., Ivanova, G., Gamboa, J., Belmar, A., del Castillo, C., ... & Vinés, E. (2002). Linfoma Primario de la mama. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 67(2), 148-152.
- Martínez-Ramos, D., Simón-Monterde, L., Suelves-Piqueres, C., Queralt-Martí, R., & Laguna-Sastre, M. (2018). Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. importancia para el cirujano. *Cirugía y Cirujanos*, 86(5), 459-464.
- Müller, A., Torres, M. A., Soyano, A. E., & Soyano, A. (2017). Tratamiento del linfoma difuso de células B grandeS. (LDCBG) en estadios avanzados. *Gaceta Médica de Caracas*, 125(4), 276-298.
- Pardo, M., & Burgos, N. (2003). Linfoma no hodgkin primario de la mama. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 68(4), 330-332.
- Pedrini¹, J. L., Schorr, M. C., Munaretto, M. M., & Tozatti, P. V. (2017). Non-Hodgkin lymphoma in breast: case report. *Rev Bras Mas-*

tologia, 27(1), 61-3.

Pérez Sánchez P, Pirogova T, Virués Vázquez R, Garrido Blázquez M, Pereda Rodríguez J, Llorente. G. (2010). Diagnostico Diferencial De Lesiones Poco Frecuentes En La Mama. Sociedad Española de Radiología Médica.

Redactores American Cancer Society.(2018). Etapas del linfoma no Hodgkin. American Cancer Society.

Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen de la Mama. Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. Congreso de la mama. .

Verdecia Cañizares, C., Português Díaz, A., Alonso Pirez, M., & Cubero Meléndez, O. (2011). Linfoma no Hodgkin primario de mama, revisión de la literatura y presentación de un caso. *Revista Cubana de Pediatría*, 83(2), 200-206.

Villalón-López, J. S., Souto-del Bosque, R., & Méndez-Sashida, P. G. (2017). Linfoma no Hodgkin primario de la glándula mamaria. Reporte de un caso. *Cirugía y Cirujanos*, 85(1), 70-75

Capítulo 26

Sarcoma de Mama

Dr. Darwin Rubén Astudillo Navarrete

Dra. Adriana Lourdes Cango Apolo

Fue descrito por Chibelius en 1828, son poco frecuentes surgen del tejido conjuntivo, histológicamente heterogéneas, neoplasias malignas no epiteliales. (Zamudio, Lemus y Soto 2017). Por las características clínicas que este posee se asemeja al carcinoma de mama, puede desarrollarse de forma primaria, o secundaria después de radioterapia o después del tratamiento de otra neoplasia maligna. (Reyes *et al.*, 2018)

El sarcoma mamario osteogénico u osteosarcoma se presenta, comúnmente, en mujeres posmenopáusicas mayores de 60 años de edad. Son de crecimiento rápido y a menudo doloroso, su pronóstico es malo, puede estar acompañado de telorrea y signos similares al de cáncer de mama de diferente histología, que va desde alteraciones de la piel hasta dolor, ulceración e infección, para definir el diagnóstico se requiere un muestreo adecuado de la pieza quirúrgica. (Buehler *et al.*, 2014; Ramia *et al.*, 2000)

26.1. EPIDEMIOLOGÍA.

La incidencia anual según SEER. (Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales) fue de 4,6 casos por millón de mujeres. (Sandoval, s.f.). Representan menos del 1 por ciento de todos los tumores malignos de mama y menos del 5 por ciento de todos los sarcomas de tejidos blandos. Los sarcomas de mama se presentan principalmente en mujeres, aunque los hombres representaron el 1,5 por ciento de los casos de sarcoma de mama, la edad promedio de presentación es de 45 a 50 años. (rango 17 a 89) (5National Cancer Institute, 2018)

El angiosarcoma es el subtipo de sarcoma específico que se asocia más fuertemente con el tratamiento de un cáncer de mama anterior, (6) especialmente si recibieron radioterapia, con un aumento de 9 a 16 veces el riesgo relativo. Tienden a ocurrir en mujeres jóvenes alrededor de 40 años de edad. (Puigserver *et al.*, 2011; Coronel-Brizio *et al.*, 2012)

26.2. FACTORES DE RIESGO.

De los sarcomas primarios no se ha logrado identificar un factor causante, sin embargo, en los sarcomas de mama secundarios su principal causa se asocia a la radioterapia no solo como tratamiento de cáncer de mama sino también radioterapia para otras neoplasias malignas cuando la mama y/o la pared torácica se incluyen en el campo irradiado. (p. Ej., Linfoma) y linfedema crónico. (Buehler *et al.*, 2014).

- **Radiación ionizante:** es un factor de riesgo importante para un sarcoma de mama secundario y su riesgo generalmente aumenta con dosis más altas. Para reconocer un sarcoma inducido por radiación requiere que el tumor maligno inicial sea de histología diferente del supuesto sarcoma inducido por radiación, su desarrollo es en un campo irradiado y su período de latencia es prolongado. (típicamente > 4 años) (9) El período de latencia promedio para los sarcomas secundarios después de la RT para el carcinoma de mama es de aproximadamente 10 a 11 años, pero puede ser de hasta 44 años y de seis meses. El riesgo de la RT para desarrollo de sarcoma de mama es real, pero el beneficio indiscutible en el tratamiento de carcinoma de mama supera ampliamente el pequeño riesgo de un sarcoma. (Edge, 2010)
- **Linfedema:** Stewart y Treves describieron inicialmente los linfangiosarcomas de la extremidad superior, el seno y la axila en mujeres con linfedema crónico después de la mastectomía y la disección de los ganglios linfáticos axilares, aunque puede ocurrir después de la radioterapia sola. (debido a la esclerosis de los ganglios linfáticos

axilares), el edema crónico de los brazos o las mamas aumenta el riesgo de sarcoma, especialmente el angiosarcoma. (Farma, 2016)

- **Factores ambientales:** los compuestos de arsénico, cloruro de vinilo, herbicidas, agentes inmunosupresores son factores ambientales relacionados con los sarcomas. La quimioterapia con agentes alquilantes no presenta riesgo para el desarrollo de un sarcoma de mama inducido por radiación, al menos en adultos. (Coronel-Brizio *et al.*, 2012)

26.3. HISTOLOGÍA.

El grado histológico es un factor pronóstico importante para los sarcomas de tejidos blandos incluyendo el de mama, las características que se utilizan para asignar el grado de diferenciación histológica son la extensión de la diferenciación tisular, el recuento mitótico, la presencia o ausencia de necrosis, la celularidad y el pleomorfismo. (Confraveux, *et al.*, 2006). Los subtipos principales comprenden fibrosarcomas, angiosarcomas y sarcomas pleomórficos indiferenciados. Los angiosarcomas son el tipo de tumor más común y comprenden más del 50 % de los subtipos histológicos en el sarcoma de mama secundario, (Macías, 2009) tienen mal pronóstico debido a que se comportan de forma agresiva a nivel local y hacen metástasis en sitios distantes. Otros subtipos como el leiomiosarcoma, liposarcoma, rhabdomyosarcoma, osteosarcoma y sarcoma sinovial, han sido descritos en pequeñas series de casos o casos aislados. (Berg *et al.*, 1962; Ramia *et al.*, 2000)

26.4. DIAGNÓSTICO.

Clínicamente al sarcoma de seno se presenta como una masa unilateral, bien definida, grande (tamaño medio de 5 a 6 cm), indolora y firme; no suelen ser bilaterales y rara vez afectan la piel de la mama y el complejo pezón-areola. Los angiosarcomas primarios pueden asociarse con engrosamiento de la piel, eritema o decoloración de la piel con un tinte azulado suprayacente. (Cebrián-García *et al.*, 2006;) En cambio, los

secundarios a terapia se presentan como lesiones cutáneas papulares purulentas simples o múltiples en la mama o extremidades superiores edematosas. El diagnóstico preciso del tejido requiere una biopsia.

Biopsia: puede proporcionar un diagnóstico definitivo ya sea por incisión, por escisión o con aguja gruesa, el procedimiento de elección es la biopsia del núcleo, no se recomienda en sospecha de sarcoma la aspiración con aguja fina. (FNA) por su baja precisión diagnóstica que puede llevar a un retraso en el diagnóstico. En el angiosarcoma las biopsias de las lesiones cutáneas asociadas pueden proporcionar un diagnóstico. (Cebrián-García *et al.*, 2006)

Estudios de laboratorio: los marcadores tumorales y la química del suero no tienen ningún valor para el diagnóstico de sarcoma de mama. (Macías, 2009)

Exámenes de Imagen: la mamografía puede ser negativa incluso en el contexto de una gran masa palpable o cambios en la piel, puede haber confusión con lesiones benignas como fibroadenomas, incluso es aún más difícil detectar sarcomas secundarios al tratamiento de seno debido a los cambios posquirúrgicos y posradiación. Se muestra como una masa ovalada con márgenes poco definidos sin calcificaciones. (Confavreux *et al.*, 2006). Una vez que el tumor se diagnostica como un sarcoma de mama la resonancia magnética puede proporcionar información sobre la extensión de la enfermedad dentro de la piel, así como la presencia o ausencia de afectación de la fascia profunda y el músculo pectoral, lo cual es importante para planificar el abordaje quirúrgico particularmente en tumores localmente avanzados cerca de la pared torácica. La aparición de un angiosarcoma en resonancia magnética es característica; con baja intensidad de señal en imágenes ponderadas en T1, pero alta intensidad de señal en imágenes con ponderación en T2, lo que sugiere la presencia de canales vasculares que contienen sangre de flujo lento. (Berg *et al.*, 1962)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL. – incluye tumores de mama primarios, como el cáncer de mama inflamatorio, el adenocarcinoma ductal recurrente, el tumor phyloides de mama, el linfoma de mama, las metástasis mamarias en otros sitios primarios y otros trastornos mamarios benignos, como adenosis o fibroadenoma esclerosante. Los angiosarcomas con decoloración de la piel pueden confundirse con celulitis o un hematoma de mama. Los pacientes con hallazgos sospechosos de decoloración deben someterse a una evaluación clínica de seguimiento dentro de las dos semanas. Se debe realizar una biopsia de punción inmediata si los hallazgos en la piel no han mejorado o han empeorado.

26.5. ESTADIFICACIÓN.

Proporciona un medio para asignar formalmente categorías de pronóstico y es de enorme valor para los tratamientos. El sistema de estadificación más utilizado para los sarcomas de mama es el mismo que se usa para los sarcomas que surgen en otros sitios, del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) / Unión Internacional contra el Cáncer. (UICC). El estadio TNM incorpora el grado histológico. (G), el tamaño del tumor. (T), la profundidad del tumor. (superficial o profundo), las metástasis a los ganglios linfáticos. (N) y la presencia o ausencia de metástasis a distancia. (M) para caracterizar los grupos de cuatro estadios, I a través de IV. (NCCN, 2020)

26.6. TRATAMIENTO.

La elección del tratamiento depende de la etapa, el grado histológico y el tamaño del tumor.

- **Cirugía:** el tamaño del tumor, el tamaño de la mama y la histología guían el tipo y la extensión de la cirugía siendo esta la única modalidad potencialmente curativa para los sarcomas de mama.

- Sarcoma de mama: el margen de resección adecuado es el determinante más importante para la supervivencia. (Reyes *et al.*, 2018), depende del tamaño y su profundidad, en tumores grandes mayores de 5 cm, se prefiere mastectomía y reconstrucción que con una lumpectomía. La resección en bloque de la pared torácica se prefiere en los tumores profundos, que están cerca o que afectan a la pared torácica.
- Angiosarcomas mamarios: la mastectomía es el tratamiento estándar tanto para los primarios o relacionados con la terapia porque afectan un campo mucho mayor de la mama o la pared torácica. En consecuencia, se debe garantizar que el margen de la piel esté claro y se hayan propuesto márgenes de 3 cm por su asociación con una enfermedad cutánea infiltrativa que se extiende mucho más allá del tumor visible. (Domínguez, 2017)
- **Manejo de los ganglios linfáticos:** La linfadenectomía no parece mejorar los resultados porque la incidencia de diseminación linfática es del 5 por ciento o menos. Los angiosarcomas en general tienen una tasa más alta de metástasis en los ganglios linfáticos hasta un 13 por ciento en comparación con otros subtipos de sarcoma. (21) Algunas indicaciones sugeridas para tratamiento de ganglios axilares son:
 - La biopsia del ganglio linfático centinela o la disección de ganglio linfático axilar no se indica de forma rutinaria en pacientes con axila clínicamente negativa.
 - La aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido de los nodos agrandados puede documentar con precisión las metástasis regionales en el paciente con nodos clínicamente sospechosos.

– **Terapia de radiación adyuvante:**

- **Sarcomas de mama primarios:** la radioterapia posoperatoria es fundamental por la alta tasa de recidiva local después de la cirugía, el beneficio de la RT adyuvante para el tratamiento de los sarcomas de

mama primarios es controvertido, la mayor parte del beneficio parece estar en la reducción de las tasas de recurrencia locoregional; el impacto en la supervivencia global sigue siendo incierto. (Reyes *et al.*, 2018)

- **Sarcomas mamarios relacionados con la radioterapia:** el beneficio de la radioterapia adyuvante para los sarcomas mamarios secundarios no está definido, la re-irradiación, a menudo con un programa de administración de tratamiento hiperfraccionado, se ha utilizado en el entorno neoadyuvante o adyuvante con resultados favorables. (4). Los angiosarcomas relacionados con radioterapia se caracterizan por una alta tasa de recurrencias con cirugía sola, por lo que los efectos secundarios tardíos. (fractura de costilla, neumonitis, necrosis del tejido blando) deben contrarrestarse. (Domínguez, 2017)

– **Quimioterapia adyuvante:** el papel de la quimioterapia sistémica en sarcoma mamario no está definida. No hay ensayos que aborden específicamente el beneficio de la quimioterapia adyuvante para los sarcomas de mama. Estos principios de tratamiento general se ajustan a las directrices basadas en el consenso de la Red Nacional Integral del Cáncer. (NCCN) y la Sociedad Europea de Oncología Médica. (ESMO), que sugieren que la adecuación de la quimioterapia adyuvante se aborde particularmente en cada caso, teniendo en cuenta el estado de rendimiento del paciente, los factores comórbidos. (incluida la edad), la ubicación de la enfermedad, el tamaño del tumor y el subtipo histológico. (Voutsadakis *et al.*, 2011)

En los angiosarcomas su mal pronóstico y el tamaño de tumor. (3 a 5 cm) es razonable la quimioterapia adyuvante, con un régimen basado en taxanos, pero solo después de una discusión franca de los riesgos y beneficios. Aquellos sarcomas asociados a la radiación no son candidatos para recibir radiación adicional. (Coronel-Brizio *et al.*, 2012)

Referencias Bibliográficas

- Berg, J. W., Decrosse, J. J., Fracchia, A. A., & Farrow, J. (1962). Stromal sarcomas of the breast. A unified approach to connective tissue sarcomas other than cystosarcoma phyllodes. *Cancer*, 15(2), 418-424.
- Buehler, D., Rice, S. R., Moody, J. S., Rush, P., Hafez, G. R., Attia, S., ... & Kozak, K. R. (2014). Angiosarcoma outcomes and prognostic factors: a 25-year single institution experience. *American journal of clinical oncology*, 37(5), 473.
- Busquets, J. V., González, S. B., García, J. N., Sanjuan, X., Obregón, J. B., & Ordiz, M. B. (2014, May). Nueva clasificación de la OMS de los tumores de partes blandas: Una guía para el radiólogo. European Congress of Radiology-SERAM 2014.
- Cebrián-García, C., & Jimeno-Sainz, A. (2006). Sarcoma osteogénico de mama. VIII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. *Actas Hispanoamericanas de Patología*, 1-7.
- Confavreux, C., Lurkin, A., Mitton, N., Blondet, R., Saba, C., Ranchère, D., ... & Ray-Coquard, I. (2006). Sarcomas and malignant phyllodes tumours of the breast—a retrospective study. *European journal of cancer*, 42(16), 2715-2721.
- Coronel-Brizio, P. G., Navarrete, F. Q., García, R. E. G., & Espinosa, B. V. (2012). Sarcoma primario de la glándula mamaria. *Ginecología y Obstetricia de Mexico*, 80(12), 777-782.
- Domínguez, F. (2017). Cirugía de la mama. Guías Clínicas de la Asociación Española.
- Edge, S. B. (2010). AJCC cancer staging manual. *Springer*, 7, 97-10
- Farma, J. M., & Porpiglia, A. S. (2016). *New Trends in the Treatment of Sarcoma, An issue of Surgical Clinics of North America* (Vol. 96, No. 5). Elsevier Health Sciences.
- Macías, R. M. (Ed.). (2009). *Fundamentos de Oncología: Fundamentos de Oncología*. Dr. Efraín A. Medina Villaseñor.
- Manual de Práctica Clínica en Senología. (2015). Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria.

- National Cancer Institute. (2018). Annual Report to the Nation on the Status of Cancer. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, Cancer Statistics.
- National Comprehensive Cancer Network. (NCCN). (2020). Breast Cancer During Pregnancy. Clinical Practice Guidelines in Oncology.
- Puigserver, M. C., Puchades, A. M., Mallebrera, L. T., Ebri, M. P., & Vila, A. M. (2011). Angiosarcoma cutáneo: a propósito de 4 casos. *Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana*, 39(6), 255-259.
- Ramia, J., Pardo, R., Padilla, D., Ortega, G., López, Cubo, T., y Hernández (2000). Sarcoma estromal de mama. *Cirujía Española*, 67(3).
- Reyes Rodríguez, M. I., Cazorla Betancor, M., Jiménez Medina, C., Pavcovich Ruíz, M., & García Hernández, J. A. (2018). Angiosarcoma de mama radioinducido. *Prog. obstet. ginecol. (Ed. impr.)*, 476-480.
- Sandoval, V. L. A. Osteosarcoma de la mama: Presentación de un caso.
- Sociedad Española de Oncología Médica. (2020). Cáncer de Mama. Febrero.
- Voutsadakis, I. A., Zaman, K., & Leyvraz, S. (2011). Breast sarcomas: current and future perspectives. *The Breast*, 20(3), 199-204.
- Zamudio, J. L., Lemus, D. Z., & Soto, P. A. O. (2017). Mixofibrosarcoma de la mama. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Revista Mexicana de Mastología*, 7(1), 11-14.

Capítulo 27

Protocolo de Diagnóstico y Seguimiento del Cáncer de Mama

Dra. Alicia Rebeca González Guarnizo

Dr. Antonio Guillermo Jurado Bambino.

27.1. Introducción

La detección temprana del cáncer de mama, mediante los estudios de Imagen, permitirá el diagnóstico precoz que cambiará radicalmente el pronóstico, incrementando la supervivencia y la calidad de vida de la mujer.

El desarrollo tecnológico de estas últimas décadas nos permite hacer detección y caracterización de las lesiones mamarias pequeñas sutiles, no palpables predecir su probabilidad de malignidad y confirmar la misma a través de los procedimientos mínimamente invasivos. (Vainio *et al.*, 2002). Para este desempeño entre las modalidades de imagen más usadas tenemos:

27.2. Mamografía. (MG)

Es un estudio que utiliza radiación ionizante en muy bajas dosis.

Tenemos la convencional. (Mamografía 2D), consta de un tubo estacionario que genera rayos X que son absorbidos por una pantalla de fósforo que emite luz y se expone en una placa, creando una imagen. (análoga), o por un detector digital. (digital directa) La tomosíntesis. (Mamografía 3D), es una herramienta complementaria de la mamografía digital directa de campo completo y se diferencia de la MG convencional básicamente por el tubo móvil de rayos X que hace múltiples disparos de bajas dosis de radiación, los cuales son reconstruidos en cortes de 1 mm con algoritmos similares a los de la tomografía lineal. (Ho *et al.*, 2002)

Indicaciones:

Mamografía. (MG 2D)

- Como estudio de tamizaje a partir de los 40 años en mujeres asintomáticas.
- Como estudio diagnóstico en mujeres sintomáticas, a partir de los 30 años, que presenten bulto, cambios de coloración de piel, retracción, telorrea sospechosa.

27.3. Mamografía. (MG 3D).

Se puede utilizar en las pacientes de más de 40 años, asintomáticas dentro de los programas de cribado que presente mama densa, distorsión o asimetrías.

27.4. Ecografía. (US)

Es el método más utilizado en la valoración de la patología mamaria por ser carente de radiación ionizante su amplia disponibilidad y bajo costo.

Las mejoras técnicas en los últimos años permiten obtener imágenes de gran calidad con capacidad para detectar lesiones muy pequeñas, hasta micro calcificaciones. Su desventaja radica en que es un estudio operador dependiente y requiere una larga curva de aprendizaje.

Indicaciones:

Sin restricción a cualquier edad como complemento de los estudios de mamografía o en la valoración de las pacientes jóvenes menores de 40 años, embarazadas y niñas

27.5. Resonancia Magnética. (RM)

Actualmente es el método más sensible para el diagnóstico del cáncer de mama, permitiendo el diagnóstico de lesiones no detectadas por exploración física o por métodos convencionales. Requiere administrarse medio de contraste intravenoso paramagnético, el mismo que será captado por las lesiones tumorales con potencial de angiogénesis.

Indicaciones

Son amplias y como nemotecnia las describimos así:

- A quien se le indicara una RM de mama:
- A la paciente que tiene Cáncer de mama. -Estatificación loco regional
- A la paciente que tuvo Cáncer de mama –Recidiva de cáncer de mama.
- A la paciente que tendrá cáncer de mama- Estudio de pacientes con alto riesgo para cáncer de mama.

27.6. Programa de tamizaje cáncer mama

Detección oportuna.

La detección se puede realizar por autoexploración y examen clínico, siendo ambas de poca utilidad ya que de esta forma se estarían detectando lesiones de más de un centímetro, (Smith *et al.*, 2004)

Que es un programa de tamizaje.

El Colegio Americano de Radiología, la Sociedad Estadounidense del Cáncer recomiendan un estudio de “Mamografía” en forma anual a partir de los 40 años en pacientes asintomáticas. El objetivo de estos programas es hacer una detección precoz cuando las lesiones no son palpables, reduciendo de

esa manera la mortalidad y los altos costos quirúrgicos, así como de radio y quimioterapia que se indican en estos casos.

27.7. Técnicas del Tamizaje

La **MAMOGRAFIA**: Los signos como se manifiesta el cáncer son:

- **Microcalcificaciones**, las que se valoraran de acuerdo a su morfología y distribución, permiten la detección del carcinoma In Situ. Son sospechosas si son de morfología amorfa, groseras heterogéneas, finas pleomórficas lineales finas o ramificadas. En cuanto a distribución la de mayor VPP serán las de distribución segmentaria y lineal.
- **Nódulos**, lesión ocupante de espacio se valora la morfología, sus márgenes y su densidad. Son sospechosos si muestran morfología irregular, si sus márgenes son micro lobulados, indefinidos o espiculados.
- **Asimetrías** y distorsión de la arquitectura, que podrían representar un signo sutil inicial de cáncer. Una asimetría se define como conglomerado de tejido fibroglandular, que no se evidencia en la mama contralateral, tienen bajo VPP, ya que comúnmente se trata de artefacto por sobreposición de tejido.

La distorsión se define como presencia de finas líneas rectas radiopacas que se dirigen a un centro, distorsionando el tejido adyacente. El Colegio Americano de Radiología ACR, ha elaborado el sistema de datos y reportes BI-RADS. (Breast Imaging Reporting and Data System) que permite al Médico Radiólogo elaborar un reporte estandarizado expresado en un lenguaje unificado en el que se incluye además la sugerencia con respecto al nuevo control y/o a la toma de decisión de biopsias para la confirmación del diagnóstico si hubiera la sospecha de cáncer. La última actualización 5ta Edición se realizó en el 2013, en el que se incluyeron

nuevas modalidades de imagen, para el estudio de la mama.

27.8. Control de calidad

Se debe producir imágenes detalladas de la mama que permitan la detección de signos sutiles que nos permitan detectar el cáncer de mama, en forma precoz.

- Si se trabaja con equipo analógico-digitalizado las películas y pantallas, así como la reveladora serán específicas para mamografía.
- Cuarto de interpretación adecuado con poca iluminación, negatoscopios de alta luminosidad, monitores digitales de alta resolución 5 giga pixeles

27.9. Participación Femenina en el Programa

Protocolo de petición.

- Petición de Mamografía en **Mujeres Asintomáticas** comprendidas entre los 40 y 70 años de edad.
- Frecuencia de la exploración: Anual en las de 40-60 años y bienal en las de 60-70 años.
- Petición de Mamografías en **Pacientes Sintomáticas**. Las pacientes con sintomatología de patología mamaria que precise estudio de imagen, deben ser remitidas a la consulta de Ginecología-Oncología para atención Especializada y subsecuentemente remitidas a departamento de imagen para mamografía y demás estudios de imagen.

27.10. Manejo de los resultados del tamizaje

BI-RADS 0, Significa ESTUDIO NO CONCLUYENTE, requiere de otras proyecciones adicionales, comparase con estudios anteriores o ultrasonido.

La paciente deberá obtener nueva cita, para complementar el estudio en el departamento de imagen-mamografía.

BI-RADS 1, ESTUDIO NEGATIVO PARA MALIGNIDAD

Los controles mamografías se realizarán cada 1 o 2 años dependiendo de la edad de la paciente.

Bi-RADS 2, HALLAZGOS BENIGNOS, los controles mamografías se realizarán cada 1 o 2 años dependiendo de la edad de la paciente.

BI-RADS 3, HALLAZGOS PROBABLEMENTE BENIGNOS. (menos del 2 % de estas pacientes tienen riesgo de tener Ca) cita en el departamento de mamografía en 6 meses para un nuevo estudio aportando estudio previo para su comparación.

BI-RADS 4, HALLAZGOS CON SOSPECHA DE MALIGNIDAD. (probabilidad de Ca de 3-94 %)

Cita para consulta de especialidad Ginecología -Oncología.

BI-RADS 5, HALLAZGOS ALTAMENTE SUGERENTES DE MALIGNIDAD, (probabilidad de más del 95 % de Ca) cita para consulta de especialidad Ginecología- Oncología. (4)

Algoritmos para manejo de pacientes en las categorías B-3-4-5-

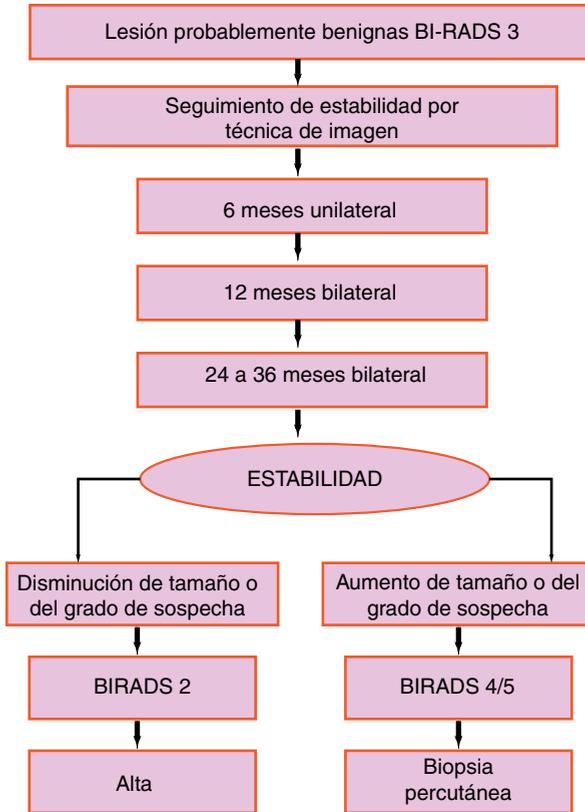


Figura 1. Algoritmos para manejo de pacientes en las categorías B-3-4-5

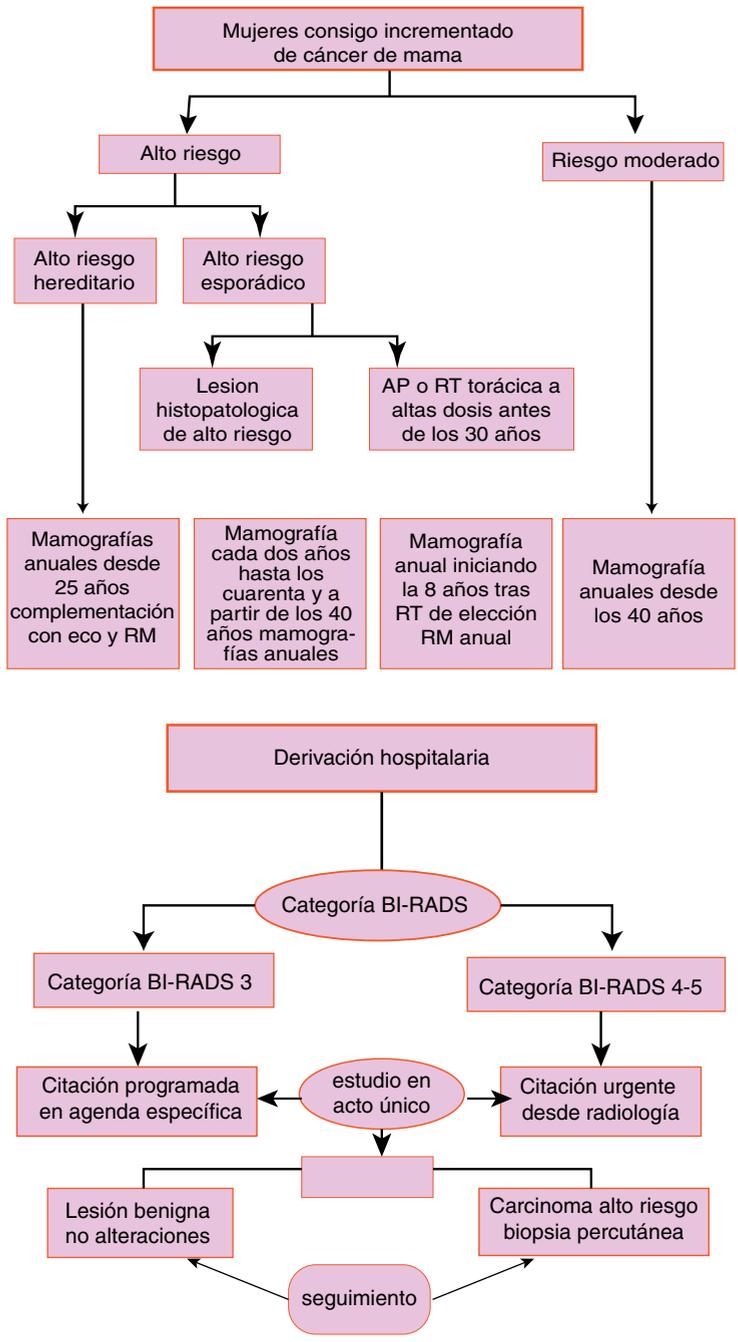


Figura 2. Algoritmos para mujeres con incremento de cáncer de mama y derivación hospitalaria.

27.11 Biopsias de Mínima Invasión Guiadas por Imagen

El objetivo principal de las biopsias de mínima invasión, es disminuir biopsias quirúrgicas escisionales para la confirmación diagnóstica, bajando costos y morbilidad, más aún si se tiene en cuenta que el 80 % de las lesiones tumorales de la mama resultan corresponder a patología benigna. En el caso de las lesiones que resulten malignas, un diagnóstico, histopatológico pre quirúrgico permitirá al cirujano programar una cirugía amplia con bordes negativos en caso de realizar una cirugía conservadora, así como la planeación de disección de axila en el Ca invasor con ganglios positivos.

27.12. Guía ultrasonografía.

Entre sus ventajas esta la ausencia de radiación ionizante, alta disponibilidad en todos los servicios de radiología de los equipos de ultrasonido, posibilidad de acceder a regiones anatómicas como axila, región supraclavicular a las que no se puede acceder con otras técnicas y finalmente son procedimientos de bajo costo.

Mediante guía ecográfica se podrán realizar punción aspiración con aguja fina. (PAAF), biopsias con aguja gruesa, tipo Tru-cut. (BAG) y biopsias con sistema de vacío. (BAV) (Figuras 3, 4, 5)

27.13. Guía estereotaxica.

A los Equipos de mamografía digital se les acopla, un ordenador el mismo que con la información que le proporciona dos proyecciones mamográficas oblicuas de más y menos 15 grados, calculara coordenadas X-Y-Z, permitiendo así localizar el sitio exacto de la lesión sospechosa al que podemos acceder con cualquier tipo de aguja de corte o preferentemente con sistema de vacío. (Figuras 6, 7)



Figura 3. Biopsia con aguja de corte tipo tru-cut con pistola BARD, guiada por ultrasonido, técnica de manos libres.



Figura 4. Biopsia con aguja tipo tru-cut 14 G, guiada por ultrasonido en una paciente de 41 años con lesión solida lobulada menor de 1cm, sospechosa BI-RADS 4. Reporte histopatológico fibroadenoma esclerosante.



Figura 5. Nódulo hipoeico morfología irregular, contornos indefinidos en una paciente de 52 años, biopsia con aguja de corte tru-cut 14 G, guía ultrasonografía con reporte de Ca túbulo-lobulillar.



Figura 6. Localización mediante estereotaxia, para biopsia con pistola Vacora con aguja con sistema de vacío -BAV

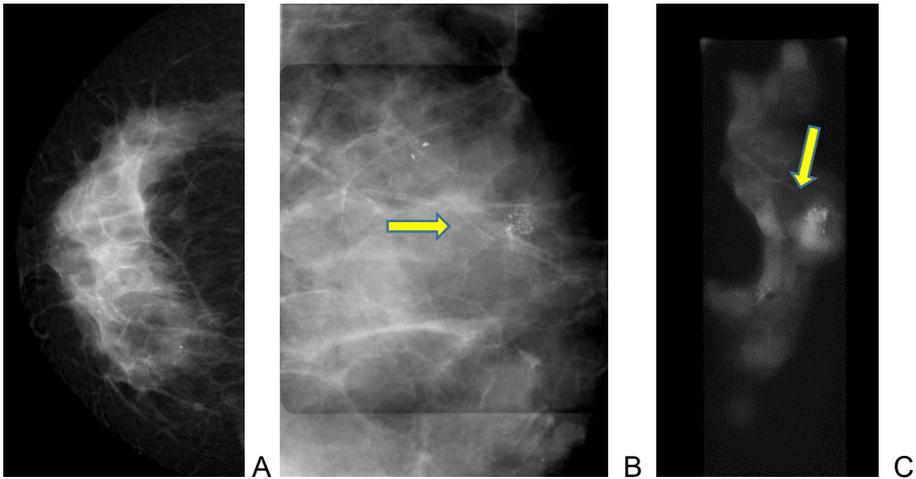


Figura 7. Paciente de 57 años estudio de cribado. No antecedentes personales ni familiares de riesgo.

A-Proyección CC derecha micro calcificaciones puntiformes agrupadas en cuadrante interno.

B-Proyección adicional como de magnificación de CC, mejor visualización de las micros.

C-Biopsia Asistida por Vacío. (BAV). Reporte Histopatológico CDIS bajo grado.

27.14. Efectos Adversos del Tamizaje.

Se ha escrito sobre el riesgo de radio-inducir un cáncer en mujeres con una predisposición genética se ha reconocido a nivel de estudios científicos, el riesgo sería de 0,01-0,1 % vs al riesgo espontáneo del 8 % (Tabar *et al.*, 2000)

27.15 Sobre diagnóstico-falsos positivos.

Actualmente, gracias a los programas de cribado se está diagnosticando más Carcinomas Ductales in Situ. (CDIS), de los que menos del 1 % nunca progresaran, frente a un 50 % de los que si derivaran en un Carcinoma Ductal Invasor. (CDI) (Groen, s.f.)

27.16. Cáncer de intervalo.

Es el cáncer que aparece , en una mujer que previamente tenía un estudio normal y en el intermedio del tamizaje es decir antes del año de control se desarrolla un Ca, es inevitable sin embargo, estadísticas señalan que hasta en un 30 % de pacientes que se diagnosticaron como Ca de intervalo en los estudios de control previo , ya estaban presentes signos sutiles no percibidos o interpretados incorrectamente por el Medico Radiólogo, constituyendo entonces un resultado mamografía falso negativo en vez de un Ca de intervalo.

27.17. Protocolo de Seguimiento por Imagen- Mama Tratada.

Las Guías Clínicas Oncológicas actuales, no recomiendan de manera rutinaria realizar pruebas de imagen en pacientes con cáncer de mama tratada. El seguimiento es clínico, sin embargo, podemos aportar desde la imagen con signos de alerta de recidiva o tumor residual. Nuestra principal atención enfocada en el lecho quirúrgico en donde se registran más del 80 % de las recidivas, en la piel, en la pared torácica, y ganglios axilares. (ESR, 2013)

27.18. Mamografía

Teniendo en cuenta que el 43 % de recidivas cursan con microcalcificaciones, el seguimiento con MX, cada 6 meses por 3 años, nos ayudara a distinguir si las mismas corresponden por sus características a necrosis grasa o recidiva. (Croshaw *et al.*, 2011)

27.19. Resonancia magnética

La RM tiene alta sensibilidad y un alto VPN de tumores residuales o recidivantes. Si se sospecha de tumor residual se solicitará el estudio

antes de las 2-3 semanas de la cirugía, ya que el tejido de granulación se forma a partir de este tiempo. Normalmente el tejido de granulación capta medio de contraste signo que nos podría confundir con tumor residual. La RM con medio de contraste intravenoso, para valorar recidivas se pedirá a partir de los 12 meses del acto quirúrgico y a los 18 meses de la Radioterapia. La necrosis grasa, es causa de falsos positivos, porque muestra captaciones que podrían considerarse como de sospecha.

27.20. Ecografía.

Importante herramienta, la de elección para valorar adenopatías sospechosas, se buscarán a nivel axilar en los diferentes niveles, en la cadena mamaria interna y los supra claviculares. Características de sospecha, pérdida de la morfología reniforme, marcada hipoecogenicidad de la cortical, engrosamiento cortical mayor de 3 mm, focal o difuso, desplazamiento o pérdida del hilio graso.

Referencia Bibliográfica

- Andrieu N et al., Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study: A report from the EMBRACE, GENESPO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborator's Group. *J. Clinical Oncology* 2006; 24: 3361-3366
- Croshaw, R., Shapiro-Wright, H., Svensson, E., Erb, K., & Julian, T. (2011). Accuracy of clinical examination, digital mammogram, ultrasound, and MRI in determining postneoadjuvant pathologic tumor response in operable breast cancer patients. *Annals of Surgical Oncology*, 18(11), 3160–3163.
- D Orsi, Carl J. BI-RADS Breast Imaging Reporting and Data System, 5th Edition 2013.
- European Society of Radiology (ESR) (2013). ESR statement on the stepwise development of imaging biomarkers. *Insights Into Imaging*, 4(2), 147–152.
- Groen JE, Elshof LE, Visser LL, Finding the balance between over- and under-treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS).
- Ho C, Hailey D, Warburton R, MacGregor JH, Pisano ED, Joyce J. Digital Mammography versus Film-Screen Mammography: Technical, Clinical and Economic Assessments. 2002. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Ottawa. Canada
- Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 909–919
- Park JM, Franken EA Jr, Garg M, et al. Breast tomosynthesis: present considerations and future applications. *Radiographics*. 2007; 27: S231-40.
- Rodríguez-Cuevas S, Macías CG, Franceschi D, and Labastida S, Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican Women than in Women in the United States or European countries. *Cancer* 2001; 91(4): 863-868
- Senn H. Adjuvant therapy of breast cancer IV. Berlin: Springer-Verlag; 1993.

- Séradour B, Heid P, Estève J. Comparison of direct digital mammography, computed radiography, and film-screen in the French national breast cancer screening program. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202:229-36
- Smith RA, Duffy SW, Gabe R, Tabar L, Yen AM, Chen TH. The randomized trials of breast cancer screening: what have we learned? *Radiol Clin North Am* 2004;42:793–806, v.
- Tabar L, Vitak B, Chen HH, et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am* 2000;38:625–651
- Tabar L, Vitak B, Chen HH, et al. The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North Am* 2000;38:625–651
- Tabár László, Vitak Bedrich, Chen Hsiu-His, Duffy Stephen W y cols: The swedish two-county trial twenty years later. *Radiol Clin North Am* 2000; 38(4): 625-52.
- Toman R, Pike MC, King MC, Henderson BE. Practical guide for estimating risk for familial breast cancer. *Lancet* 1983;2 p.556-580
- Vainio H, Bianchini F. IARC handbooks of cancer prevention. Lyon: IARC Press; 2002.

Capítulo 28

Tomografía por emisión de positrones. (Pet Scan)

Dra. Melba Mercedes Luzuriaga Freire.

A nivel mundial el cáncer de mama constituye uno de los tumores más frecuentes en las mujeres. Para el diagnóstico como ya se ha expuesto en capítulos anteriores la mamografía, la ecografía y la resonancia magnética son los estudios de elección; en nuestro medio debido a la disponibilidad de equipos y de costos la tomografía por emisión de positrones no es considerada para el diagnóstico primario.

Se han desarrollado muchos avances en el tratamiento del Ca de mama tanto en las técnicas quirúrgicas orientadas cada vez más en ser conservadoras, de igual forma en los tratamientos asociados de quimioterapia y radioterapia, a pesar de esto puede existir recurrencia tumoral y metástasis que pueden ser valoradas de mejor manera con una técnica de imagen como es la tomografía por emisión de positrones o PET por su nombre en inglés. (positron emission tomography) con una imagen de tomografía computarizada permitiendo evaluar la respuesta al tratamiento y la detección de recurrencias y en caso necesario re – etapificar. Esta técnica fusiona la tomografía computarizada con la medicina nuclear obteniendo imágenes de cuerpo completo visualizando la distribución tridimensional de un radiofármaco emisor de positrones que debe ser administrado por vía intravenosa; se utiliza fluorodesoxiglucosa F-18 (FDG), una molécula similar a la glucosa. Las células cancerosas son metabólicamente más activas por lo que absorben el radiofármaco con respecto al tejido mamario normal. (NOM, 2011).

La identificación de patología es directamente proporcional al tamaño del tumor, por lo que las lesiones menores a un centímetro no son visualizadas con esta técnica; también está relacionado con el tipo y grado histológico.

En procesos infecciosos y/o inflamatorios incluyendo los secundarios a procedimientos de biopsia o cirugías pueden reportarse falsos positivos, pero estos hallazgos al asociarse con la clínica se puede determinar su benignidad.

Entre el 7 y el 30 % de las pacientes con cáncer de mama pueden cursar con recurrencia locorregional. Para un adecuado re estadificación sistémica el PET CT es de suma importancia porque permite identificar compromiso tanto visceral como ósea en una sola exploración. (Ferrer-Rebolleda, 2015).

28.1. PET/CT en la evaluación de la respuesta al tratamiento

Cuando una paciente ha sido sometida a tratamientos de quimioterapia es importante una evaluación para conocer la respuesta al tratamiento, como sabemos estos medicamentos son muy costosos, por lo que al determinar su eficacia o en caso contrario la falta de efectividad, puede evitarse gastos innecesarios, de igual forma disminuir los efectos adversos que estos conllevan. La valoración del PET CT de la captación del radio fármaco es directamente proporcional al número de células malignas, por lo que cuando disminuyen ante una favorable respuesta al tratamiento también lo hará la captación, esto se refleja con un mejor pronóstico para pacientes que cursan con Ca de mama metastásico. (Vercher-Conejero, 2014).

Aunque por situación de costos no se puede realizar en todas las pacientes con Ca de mama un estudio de PET CT, es importante tener presente que en pacientes que recibirán neoadyuvancia. (usado en Ca de mama localmente avanzado con el objetivo de reducir el tumor y disminuir el estadio clínico antes de la cirugía), con otros métodos de imagen es difícil diferenciar con exactitud entre tumor residual o fibrosis, lo que claramente demuestra la captación de células neoplásicas del radiofármaco debido a que continúan metabólicamente activas, esta técnica de imagen da una clara muestra de la respuesta favorable o no, en caso de tener acceso a hacerla se la recomienda

luego del primer ciclo, las pacientes que sí responden tendrán un mejor pronóstico y mayor supervivencia, lo que probablemente no ocurrirá en las que la captación del radio fármaco no ha variado a pesar de la terapia recibida. (Sher *et al.*, 2014).

En los estudios comparativos entre las técnicas aisladas de medicina nuclear. (PET) y radiológica. (CT), con la fusión de ellos PET CT, se ha demostrado que valora con mayor especificidad la respuesta ósea al tratamiento, especialmente determina de mejor manera entre lesiones blásticas y esclerosas. (Fujimoto, 2006).

Se puede sospechar en recurrencia cuando la paciente muestra deterioro clínico o cuando los marcadores tumorales se elevan. Determinar esta recurrencia y la localización es difícil, con otras técnicas de imagen puede ser necesario exploraciones repetidas hasta lograr un diagnóstico definitivo, en cambio el PET TC proporciona de forma rápida la confirmación de recurrencia, diferenciando de forma efectiva con la radionecrosis en caso de haber recibido radioterapia en cirugías conservadoras. (Altamirano, 2005).

Por todo lo manifestado, a pesar de lo poco accesible debido al costo y falta de equipos, el estudio PET/CT es una herramienta diagnóstica que al detectar los cambios a nivel molecular y morfológicos, no invasiva, es muy útil en pacientes con Ca de mama para la estadificación de enfermedad localmente avanzada; y posterior a tratamientos valora la recurrencia tumoral locorregional, la metástasis a distancia, y realizar reestadificación. (Álvarez, 2015).

Referencias Bibliográficas

- Altamirano Javier. PET CT. Fundamentos e indicaciones. Acta Médica Grupo Ángeles. Volumen 3, No. 3, julio-septiembre 2005. <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2005/am053e.pdf>
- Álvarez Benito, Marina. Radiología Básica de la Mama. SERAM. 2014. http://www.sedim.es/nueva/wpcontent/uploads/2015/01/Cap%C3%ADtulo_1_Introduccion.pdf
- Ferrer-Rebolleda J, Sánchez-Jurado R, Cózar-Santiago, GonzálezSanchís A et al. Valoración de la eficacia de la tomografía por emisión de positrones en el diagnóstico inicial del cáncer de mama. Rev Esp Med Nucl. 2013; 32 Supl 1: 95.
- Fujimoto R, et al. Diagnostic accuracy of bone metastases detection in cancer patients: comparison between bone scintigraphy and whole – body FDG-PET. Ann Nucl Med 2006; 20: 399-408.
- Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. <https://www.medigraphic.com/odfs/actmed/am-2016/ams161c.pdf>
- Sher A, Vercher-Conejero JL, Muzic RF Jr, Avril N, Plecha D. Positron emission tomography/magnetic resonance imaging of the breast. Semin Roentgenol. 2014; 49 (4): 304-312.
- Vercher-Conejero JL, Pelegrí-Martínez L, López-Aznar D, Cózar Santiago Mdel P. Positron emission tomography in breast cancer. DiagnosticS. (Basel). 2015; 5 (1): 61-83.

Capítulo 29

Técnicas de medicina nuclear en el cáncer de mama

Dra. Fanny Augusta Poma Capa.

Dra. Gabriela Elizabeth Guarnizo Poma.

Dra. Ximena Thalia Guarnizo Poma.

La medicina nuclear aporta con dos técnicas que son útiles para la estadificación; establecer el pronóstico y en el seguimiento del cáncer de mama, las mismas que se realizan con bastante frecuencia en nuestro medio, estas son:

1. Detección del ganglio centinela
2. Gammagrafía ósea

29.1. Detección del Ganglio Centinela

El estudio del ganglio centinela en cáncer de mama actualmente tiene mucha importancia debido a que la mamografía de screening ha llevado al diagnóstico de lesiones primarias pequeñas con un incremento importante de cánceres invasores menores a un 1 cm. La morbilidad significativa asociada a la disección axilar en relación a la presencia de linfedema y la presencia de micrometastasis al diagnóstico como elemento predictor de mal pronóstico ha llevado a buscar otros métodos para detección de metástasis en ganglios linfáticos.

Dentro del tratamiento de cáncer de mama, la disección axilar cumple una doble función: control loco regional de la enfermedad y al mismo tiempo proporciona información pronostica que sirve para decidir el tratamiento adyuvante. En los pacientes con carcinoma de mama temprano, con axila clínicamente negativa mediante el estudio histopatológico se encuentra

que por lo menos un tercio de estos, presenta metástasis axilares, por lo tanto, este grupo de pacientes tiene un alto porcentaje de riesgo de morbilidad frente al beneficio de esta técnica quirúrgica. Con el estudio del ganglio centinela solo el tercio de pacientes positivas serian sometidas a disección axilar.

El concepto de ganglio centinela fue introducido por Cabañas y Morton en cáncer de pene y melanoma. (Cabañas, 1999; Morton, 1992) fue aplicado por Crag y Giuliano en el cáncer de mama. (Krag *et al.*, 1993) y consiste que el ganglio centinela. (GC) es el primer ganglio que recibe la circulación linfática aferente de un determinado tumor primario. Su detección para estudio permite determinar la presencia de células malignas o descartarlas. El GC refleja el estado del grupo ganglionar estudiado; es decir si el GC tiene celular malignas todo el grupo ganglionar está afectado, si el GC no tiene células malignas todo el grupo ganglionar está libre de afectación neoplásica.

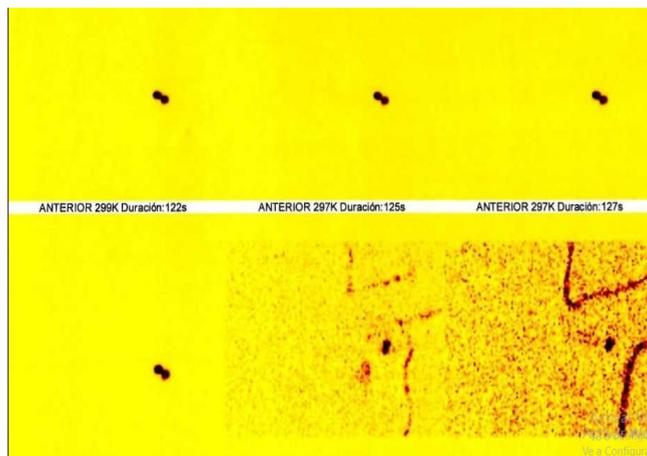


Figura 1. Estudio de Ganglio Centinela en una paciente con cáncer de mama izquierda, en la imagen se muestra los sitios de inyección y luego la migración de radiofármaco al ganglio centinela localizado en axila izquierda

La biopsia del GC es una técnica reconocida y ya estandarizada en la estadificación ganglionar del cáncer de mama en estadios iniciales. (T1 y T2 menor a 3 cm) permitiendo seleccionar a las pacientes en las que la linfadenectomía axilar podría ser omitida, con una elevada exactitud diagnóstica.

La biopsia del ganglio centinela es un método con una morbilidad menor que tiene una precisión similar a la del vaciamiento estándar.

29.2. Indicaciones para la detección de ganglio centinela en cáncer de mama

- Tumor de hasta 2 cm de diámetro. (T1) (relativo)
- Cáncer de mama microinvasor
- Axila clínicamente negativa
- Tumores de cuadrantes externos y centrales
- Posibilidad de seguimiento correcto
- Tumorectomía primaria para lesión subclínica

Las contraindicaciones son:

- Axila clínicamente positiva
- Tumor multicéntricos
- Microcalcificaciones sospechosas multicéntricos
- Embarazo
- Paciente mayor de 80 años
- Radioterapia y quimioterapia previas

29.3. Técnica de Localización de Ganglio Centinela

En nuestro centro se utiliza la técnica del radio coloide que son sustancias coloidales constituidas por partículas biológicamente inactivas marcadas con ^{99m}Tc , las cuales luego de ser inyectadas en el espacio intersticial

peritumoral son absorbidas en pequeña proporción por los vasos linfáticos y alcanzan rápidamente los ganglios linfáticos donde son atrapados por los macrófagos mediante fagocitosis. Forma de administración del radio coloide puede ser intradérmica, peritumoral, intratumoral y pericicatrizal. Cody y otros preconizaron el abordaje intradérmico sobre la base de que el drenaje cutáneo reproduce el tumor. (Linchan *et al.*, 1999; Hill *et al.*, 1999) comunicaron identificación axilar del 97 % con este abordaje en tanto que fue solo el 70 % con la inyección peritumoral. Si se complementa con el uso de colorante azul vital la identificación es cercana al 100 %.

El tamaño de la partícula es uno de los factores muy importantes el mismo que debe ser muy pequeño para que permita su paso a la circulación linfática y lo suficientemente grande para ser atrapado y retenido por el ganglio linfático.

Utilizamos nanos coloides pequeños con diámetros entre 2 y 30 nm. Este presenta gran difusión son aclarados del sitio de inyección con mayor velocidad, lo que permite la rápida visualización de los canales linfáticos.

El radioisótopo utilizado para el marcaje de estos coloides es el ^{99m}Tc que tiene características idóneas como su vida media corta. (6h), ser emisor gamma puro y baja exposición a radiación al paciente y al personal sanitario además luego de su localización permanece en el GC hasta 24 horas después lo cual permite su localización posterior en el acto quirúrgico.

29.4. Detección Gammgráfica del Ganglio Centinela

Luego de la administración peritumoral subdérmica del radio trazador se realiza la obtención de una imagen dinámica en la que generalmente se visualiza el vaso linfático aferente y posteriormente el ganglio centinela a nivel axilar dentro de los primeros 30 minutos. (Aizenet *et al.*, 2007)

Por lo general se requieren imágenes planares en proyección anterior, lateral y/u oblicua con la paciente en decúbito supino y con el brazo elevado de igual forma que en el acto quirúrgico. Realizamos un contorno anatómico con una fuente puntual que facilita la interpretación de la localización del ganglio centinela.

Cuando la linfogammagrafía es negativa se puede realizar un estudio tomográfico (SPECT- TC) para identificar y localizar de forma precisa el ganglio centinela en territorio extra axilar como en la mama interna o bien ayudar a interpretar los pasos dudosos de la imagen planar. (Coleman, 1997)

29.5. Sonda de Detección Quirúrgica

Son detectores de radiaciones portátiles de gran utilidad para las cirugías radioguiadas. Se componen de dos elementos: el analizador y la sonda detectora.

29.6. Detección Quirúrgica del Ganglio Centinela

Durante el acto quirúrgico la misión del médico nuclear es dirigir con la sonda al cirujano indicándole la zona de mayor radioactividad inicialmente en la piel que es la que se toma como referencia para realizar la incisión quirúrgica y posteriormente en la cavidad axilar para localizar de forma exacta al GC. Se realiza una pequeña incisión de 2 a 3 cm sobre el área de mayor captación. (9) mediante disección roma con la ayuda línea de sonido dado por el equipo, una vez que la sonda localiza el ganglio centinela se procede a su extirpación de forma completa y se comprueba in vivo la radioactividad del GC a continuación se realiza un rastreo con la sonda del lecho quirúrgico con la sonda en todas las direcciones a fin de detectar otros ganglios radioactivos. Se extirpa todos los ganglios radioactivos hasta que el conteo de actividad radioactiva sea menos del 10 % de la actividad inicial. Se considera GC aquel con mayor radioactividad que debe ser superior al 10 % a la máxima detectada. (regla del 10 %).

29.7. Gammagrafía Ósea en Cáncer de Mama

La presencia de metástasis óseas representa una complicación grave en los pacientes con cáncer de mama, ya que producen dolores refractarios a analgésicos convencionales, osteólisis que conlleva en ocasiones compresión medular, fracturas patológicas y trastornos metabólicos

Se ha estimado que anualmente mueren 350.000 personas con metástasis óseas en EEUU. (Mundy *et al.*, 2001). El hueso es el tejido diana de metástasis en el 95 % de los paciente con mieloma múltiple, 75 % de los paciente con cáncer de mama y próstata y en un 30-40 % en los paciente con cáncer el pulmón. (Bogenrieder y Heryl 2003)

El diagnóstico de metástasis ósea conlleva una valoración pronóstica, así se ha determinado una supervivencia del paciente con metástasis óseas en cáncer de mama es de 24 meses con una supervivencia de 5 años del 20 %. Esta apetencia por el tejido óseo se debe a la irrigación propia de los huesos, especialmente del compartimiento medular donde las células quedan retenidas fácilmente en los amplios sinusoides vasculares. (Kahn *et al.*, 1994) además por albergar gran variedad de tipo celulares y un medio rico en factores de crecimiento como; IGF-1, GFG, PDGF Y TGF- β que son el medio adecuado para el crecimiento celular. (Haushka *et al.*, 1988)

Las metástasis pueden ser osteolíticas que son mediadas por células tumorales que actúan sobre el microentorno celular, activando la diferenciación y liberación de factores osteoclastogénicos, las metástasis osteoblásticas. (Mundy, 2002; Taube *et al.*, 1992); histológicamente es la más frecuente al producir formación de hueso ectópico y la consiguiente osteoesclerosis. (Taube *et al.*, 1992). Las técnicas diagnósticas más utilizadas incluyen: radiografía, gammagrafía con tecnecio-99, tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear. La gammagrafía

ósea permite diagnosticar metástasis óseas de manera temprana, antes que sean visibles a la Rx y presenten síntomas. Además, se obtiene una imagen esquelética total, con una exposición a radiación a la paciente y personal salud mínima. La gammagrafía ósea en el cáncer de mama sirve para la estadificación y seguimiento de la respuesta al tratamiento. La gammagrafía ósea con ^{99m}Tc -difosfonatoS. (GO) es la técnica más comúnmente utilizada por disponibilidad, sensibilidad y visualización total del esqueleto en un tiempo y con costo razonable, la sensibilidad global de la GO es del 62 al 100 % con una especificidad del 78 al 100 % (nivel de evidencia II –III) (Tsuyoshi *et al.*, 2004)

La técnica del estudio de gammagrafía ósea consiste en la administración intravenosa de ^{99m}Tc -difosfonatos, estos fármacos van a fijarse en el hueso mediante un mecanismo de absorción, para lo cual se necesita un tiempo mínimo de 2 horas, tiempo en el cual el paciente debe tomar líquidos para evitar la acumulación del radiofármaco en la vejiga

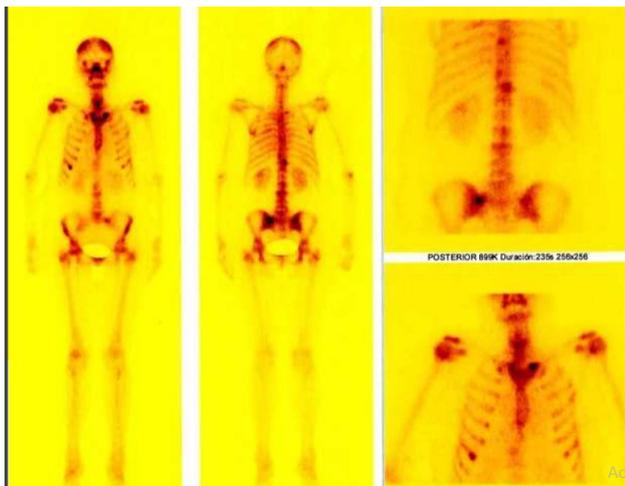


Figura 2. Gammagrafía ósea con MDP marcado con ^{99m}Tc . Se observa múltiples focos hipercaptantes compatibles con metástasis Oseas blásticas en una paciente con cáncer de mama en las siguientes localizaciones; región occipital, 1era unión costovertebral izquierda, arco posterior de 5ta costilla derecha, arco anterior de 7ma costilla derecha, D7 y D12,

sacroiliaca izquierda.

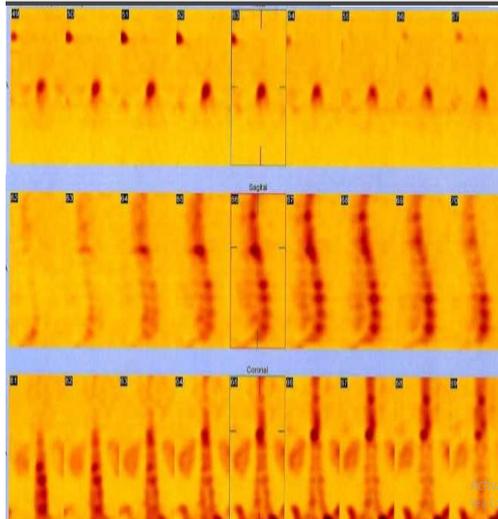


Figura 3. SPECT de columna dorso lumbar realizado a la misma paciente en donde se observa con mayor claridad la localización de las lesiones hipercaptantes a nivel de cuerpos vertebrales.

Transcurrido este tiempo se realiza un rastreo óseo completo en posición anterior y posterior y luego se realizan imágenes estáticas del área de interés para tener una mejor visualización, ya que generalmente éstas presentan mejor definición de las lesiones. Además, se puede realizar SPECT. (tomografía por emisión de fotón único), que permite realizar cortes tomoFigura para mejor localización de las lesiones especialmente útil en columna vertebral. El uso del SPECT incrementa los valores de sensibilidad de 87 a 92 % y de especificada de 91 a 93 %.

Del 15 al 20 % presentan lesiones blásticas, la mayoría de pacientes presentan lesiones osteolíticaS. (Woodhouse, 1997).La prevalencia de metástasis óseas en los estadios I y II es inferior al 10 % por lo tanto no se recomienda la utilización de GO en estos estadios. Las vértebras son las zonas de afectación más frecuente, aunque también pueden verse lesiones costales, en calota y huesos largos, el esternón es afectado relativamente frecuente debido a invasión local a partir de los ganglios de la cadena mamaria interna.

Referencia Bibliográfica

- Aizen , Lago G, Ardao , Horvath J, Simonet , Rodriguez. Biopsia del ganglio centinela en el tratamiento del carcinoma mamario: desarrollo, metodología, técnica, aprendizaje , acreditación y resultados. In Muñoz GH, editor. Ganglio Centinela en Mastología. Buenos Aires: Medica Panamericana; 2007. p. 75-94.
- Bogenrieder T, Herlyn M. Eje del mal: mecanismos moleculares de la metástasis del cáncer. *Oncogenes*. 2003 Septiembre; 22(42).
- Cabañas R. Un abordaje para el tratamiento del carcinoma de pene. *Cancer*. 1999 Febrero; no.2(1).
- Coleman RE. Complicaciones esqueléticas de la malignidad. *Cancer*. 1997 Octubre; 80(8).
- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Annals of surgery*. 1994 Septiembre; 220(3).
- Hauschka P, Chen , Mavrakos A. Factores de crecimiento de polipéptidos en matriz ósea. *Ciba Found Symp*. 1988; 136.
- Hauschka P, Mavrakos A, Lafrati M, Doleman S, Klagsbrun M. Factores de crecimiento en la matriz ósea. Aislamiento de múltiples tipos mediante cromatografía de afinidad en heparina-sefaraosa. *El diario de la química biológica*. 1986 Septiembre; 25(261).
- Hill A, Tran K, Akhurst T. Lessons learned from 500 cases of lymphatic mapping for breast cancer. *Annals of Surgery*. 1999 abril; 229(4).
- Kahn D, Weiner G, Ben Haim S, Ponto L, Madsen MT, Bushnell D. Medición tomográfica por emisión de positrones del flujo sanguíneo de la médula ósea a la pelvis y las vértebras lumbares en adultos jóvenes normales. *Blood*. 1994 Noviembre; 84(10).
- Krag D, Weaver D, Aex JC. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using gamma-probe. *Surgical Oncology*. 1993 Diciembre; 2(6).
- Linchan DC, Hill A, Trank K. Sentinel lymph node biopsy in breast

- cancer: unfiltered radioisotope is superior to filtered. *Diario del colegio Americano de Cirujanos*. 1999 abril; 188(4).
- Mitjavilla Casanova M, Garcia Cañamaque L. Patología Ósea Metastásica y tumores óseos primarios. In Castrejon Soriano A, Martin Comin A, Garcia vicente J. *Medicina Nuclear en la practica clinica*. Madrid: Grupo aula medica; 2012. p. 101- 119.
- Mohla S, Weilbacher KN, Cher ML, Oyajobi BO, Poznak C, Clohisy D. Tercer simposio norteamericano sobre las complicaciones esqueléticas de la malignidad: resumen de las sesiones científicas. *Cancer*. 2003 Febrero; 97(3).
- Morton D, Wen D, Wong J. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Archiv Surgical*. 1992 abril; 4(127).
- Mundy GR, Chen D, Zhao M, Xu C, Dallas S, Harris S. Factores reguladores del crecimiento y del hueso. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2001 Enero; 2(1).
- Mundy GR. Metástasis a los huesos: causas, consecuencias y oportunidades terapéuticas. *Nature Reviews Cáncer*. 2002 Agosto; 2(8).
- Roodman G. Mecanismos de la metástasis ósea. *New England Journal Medical*. 2004 Abril; 16(350).
- Taube T, Beneton M, McCloskey E, Rogers S, Greaves M, kanis J. Remodelación ósea anormal en pacientes con mielomatosis e índices bioquímicos normales de reabsorción ósea. *European Journal of Haematology*. 1992 Octubre; 49(4).
- Tsuyoshi H, John E, Madewell D, Podolof. Imagen ósea en el cancer de mama metastásico. *JOURNAL CLINICAL ONCOLOGY*. 2004 julio; 22(14).
- Woodhouse E, Chuaqui R, Liotta L. General mechanisms of metastasis. *Cancer*. 1997 Octubre; 80(8).

Capítulo 30

Tratamiento inicial del Dolor Mamario

Dr. Alex Xavier Espinosa Mora.

Dra. Clara Inés Sigcho Chambs

El dolor de mama. (mastalgia) se presenta como una molestia frecuente entre las mujeres, caracterizada por sensibilidad, dolor agudo, ardor o rigidez en el tejido mamario. (Pinheiro, 2015); lo cual indica una señal de enfermedad mamaria benigna o en raras ocasiones malignidad. (Madrigal, 2018).

Este dolor se presenta en épocas fisiológicas de la vida sexual de la mujer.

Clasificación:

- Mastalgia fisiológica
- Mastalgia secundaria
- Mastalgia idiopática. (Paikovsky, 2014).

30.1. Mastalgia fisiológica

La frecuencia de presentación es alta, durante los períodos normales de la vida sexual de la mujer, que son: la telarquia. (inicio del desarrollo de la glándula mamaria) y el embarazo; poniendo énfasis en que se trata de un cambio natural y pasajero. (Nirhale *et al*, 2018).

30.2. Mastalgia secundaria

Se presenta como un síntoma más a consecuencia de una afección reconocible de la mama o de estructuras vecinas, el diagnóstico se basa

en una historia clínica detallada, examen físico y exámenes de gabinete. Se presenta una gran variedad de afecciones. (19).

Tabla 1. Causas de mastalgia secundaria

<i>Mamaria</i>	<i>Extramamaria</i>
- Traumática	- Síndrome de Tietze
- Inflamatoria	- Afecciones pleuropulmonares
- Displasia	- Afecciones cardíacas
- Tumoral	- Dolores referidos
- Iatrogénica	

30.3. Mastalgia idiopática o mastodinia

De presentación cíclica y relacionada con los cambios hormonales del ciclo menstrual. (Madrigal, 2018); presenta un dolor leve, difuso, bilateral, durante el ciclo menstrual y que ocurren en casi todas las mujeres en edad fértil. (Pinheiro, 2018); se presenta en la segunda mitad del ciclo menstrual, se exagera días antes de la menstruación y desaparece en el inicio del periodo menstrual. (Madrigal, 2018).

Existe presencia de nódulos quísticos benignos que pueden surgir a lo largo de la vida, debido a los estímulos hormonales. (Pinheiro, 2018).

La presentación **no cíclica** es constante o intermitente que no tiene relación al ciclo menstrual, unilateral, sin relación a cambios hormonales y su frecuencia es menor que la del dolor cíclico. (Escobar, 2017), la edad de presentación esta entre la cuarta y quinta década de la vida, siendo el porcentaje mayor en mujeres menopáusicas, su duración es variable de minutos a varios días y no se acompaña tan a menudo de nodularidades, el dolor es inferior a la de la mastalgia cíclica. (Madrigal, 2018).

30.4. Valoración del Dolor

La evaluación del dolor puede ser realizada por un analógico visual.

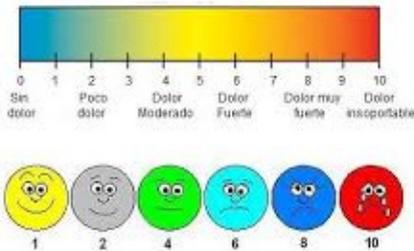


Figura 1 Escala del dolor

EscalaA. (VAS). Un instrumento de medida que trata de valorar una característica o actitud que se cree que abarca un continuo de valores, y que no puede ser fácilmente medida de forma directa. (Breast Cancer Org, 2014). Es una regla numérica de 10 centímetros, cuyos extremos indican o determinan la intensidad del dolor;

La valoración será:

- Leve, dolor menor de 3.
- Moderado, dolor situado entre 4 y 7.
- Severo, dolor es igual o superior a 8 (Sánchez *et al.*, 2018).

30.5. Tratamiento

30.5.1. Educación

Compone parte del manejo integral, considerándose a la vez como la primera línea de tratamiento, se recomienda: uso de sostén apropiado para el tamaño, de copa completa, sin varillaS. (Piérat *et al*, 2019) (Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación B), actividad física. (Nivel de evidencia II-3B), excluir posibles factores asociados como los anticonceptivos orales, el tabaquismoO. (13), adecuación de la dieta, reduciendo nutrientesS.

(las metilxantinas en los grupos con ingesta excesiva de café, té, colas y chocolate) o aumentando la proporción en determinados. (suplementos de vitaminas E, B1 y B6) (Nivel de evidencia II-3, Grado de recomendación E).

En fitoterapia, existen dos alternativas: el aceite de Onagra y el Extracto de Vitex; El aceite de Onagra puede cambiar el equilibrio de ácidos grasos en las células, lo cual puede reducir el dolor en las mamas; sin embargo, no se recomienda usarlo en pacientes epilépticas, pues puede disminuir el umbral de las convulsiones. El extracto de Sauzgatillo. (Vitex agnus castus) que genera su efecto sobre el síndrome premenstrual, utilizado por la escuela alemana desde los años 1950 y lo sigue recomendando ampliamente. (Madrigal, 2018) (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación I); además el uso de Fitoestrógenos 25 mg diariamente que mejora los síntomas y debe ser considerado como primera línea del tratamiento de la mastalgia cíclica. (Piérat *et al.*, 2019).

30.5.2. Terapia Hormonal de Reemplazo.

Usado en mastalgia leve, temporal y hasta severa para lo cual se modifica la dosis, formulación, cambio del esquema, o a su vez suspenderse de considerarse necesario. (5) (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C).

30.5.3. Terapia con Evidencia

Antiinflamatorios no Esteroideos y Acetaminofén

Uso tópico

El diclofenaco 2 % y el piroxicam son efectivos para el tratamiento de la mastalgia cíclica y no cíclica. La cual es una alternativa de terapia local versus sistémica. (2) (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A).

Vía oral

El acetaminofén y los antiinflamatorios no esteroideos también. (AINES) han demostrado reducir los síntomas; siendo considerados como la primera línea de tratamiento. (Piérat *et al.*, 2019).

Ejemplo:

- Medicamento: Nimesulide
- Dosis: 100 mg dos veces al día durante
- Duración: 7 días. (Mainero *et al.*, 2014) (Nivel de evidencia II, Grado de recomendación C).

Progesterona

Constituye uno de los tratamientos clásicos de la escuela francesa, considerándose un exceso de estrógenos a nivel local como causa del dolor; sin embargo, la evidencia no es suficiente para recomendar su uso en el tratamiento de la mastalgia. (Breast Cancer Org, 2014) (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación I).

Tamoxifeno

Los SERMs, en especial el tamoxifeno; han demostrado efectividad en el control del dolor mamario, con la ventaja de disminuir el riesgo de desarrollo de cáncer de mama en mujeres con antecedentes. (historia familiar de cáncer); y un perfil de reacciones secundarias más tolerables. (6); a dosis de 10 mg al día es ideal en el tratamiento de la mastalgia, y de bajo costo, pudiendo ser usado como primer medicamento, excluyendo a pacientes con enfermedad tromboembólica. (Orozco, Serrano y Rueda, 2018). Efectos secundarios frecuentes: bochornos e irregularidad menstrual/ amenorrea. (10 %); aumento de peso, náusea, resequedad vaginal y

edemA. (5 % o menos) (Astudillo, 2014).

Efectos secundarios poco frecuentes: tromboembolismo y el cáncer de endometrio, por lo que su uso debe reservarse tras el fracaso de terapias menos tóxicas. (Ardila, 2017) (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A).

Danazol

El danazol es el único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de mastalgia, actúa bloqueando la secreción de gonadotropinas, evita el pico de LH e impide a nivel ovárico la síntesis de esteroides; a dosis de 200 mg al día es ideal en el tratamiento de la mastalgia; para reducir sus efectos secundarios debe ser utilizado en la fase lútea. (9), considerando su elevada tasa de efectos secundarios como el acné, aumento de peso, cambios en la voz, cefalea, alteraciones psicológicas y su potencial teratogénico, que obliga a emplear métodos anticonceptivos fiables. (Pinheiro, 2018) (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A).

Agonistas Dopaminérgicos

Se menciona la bromocriptina y más recientemente la quinagolida y la lisurida. (Madrigal, 2018).

Su acción es la regulación de secreción de prolactina.

La bromocriptina a dosis de 5 mg al día, es efectiva en el tratamiento de la mastalgia cíclica; sin embargo, se asocia a menor eficacia terapéutica que el tamoxifeno o danazol y a más reacciones secundarias. (náusea, mareo, hipotensión postural y cefalea) (Astudillo, 2014) (Nivel de evidencia I, Grado de recomendación A)

Antihistamínicos

Usados en casos de componente vascular congestivo Clorfeniramina y dexclorfeniramina. (Madrigal, 2018) (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación D).

Agonistas de la GnRH

Son un método de alta efectividad, pero con importantes efectos adversos ya que bloquean completamente el eje hipofiso-gonadal, con disminución de todos los niveles hormonales, causando una menopausia química; la Goserelina, Buserelina demuestran una efectividad del 100 % en el dolor mamario crónico y hasta un 56 % de efectividad tras el fracaso de otros tratamientos como danazol, tamoxifen. (Cardona *et al.*, 2018). Estos medicamentos se usan para casos refractarios y con gran alteración de la calidad de vida por el dolor. (Breast Cancer Org, 2014).

30.6. Intervenciones Quirúrgicas

Hay que realizar un diagnóstico excluyente para determinar la verdadera mastalgia de otras causas de dolor, básicamente el dolor músculo-esquelético y el dolor referido. (Astudillo, 2014). La cirugía debe ser considerada como tratamiento, solo en una minoría de pacientes y que son refractarios a todos los demás tratamientos; exceptuando patologías focales que cursan con dolor y que mejoran tras la extirpación, como: placas fibroquísticas, granulomas postquirúrgicos dolorosos, etc. (Ariza *et al.*, 2014). Se debe informar las posibles complicaciones quirúrgicas, así como el dolor que puede persistir en 50 % de casos. (Astudillo, 2014), (Nivel de evidencia III, Grado de recomendación E).

30.7. Bloqueos Ecoguiados para Analgesia en Cirugía de Mama

El bloqueo interfascialL. (BRILMA) se puntualizó por primera vez en el año 2012 como analgesia en pacientes sometidas a cirugía de mama no reconstructiva, esta técnica bloquea las ramas cutáneas laterales y anteriores de los nervios intercostales que proporcionan inervación a la mama. (González *et al.*, 2018).

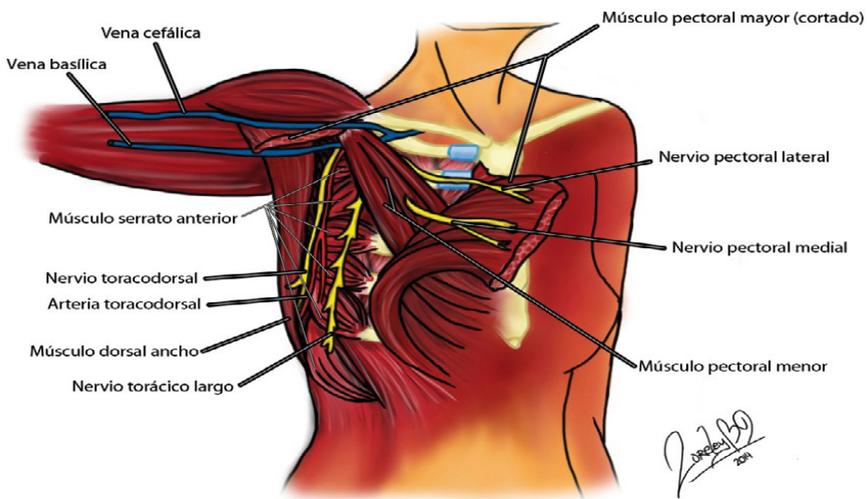


Figura 2. Inervación cara anterior del tórax

Técnica: Bajo guía ecográfica el anestésico local se coloca en el plano entre la cara medial del músculo serrato anterior y el músculo intercostal externo, bloqueando la inervación de la piel de la pared torácica anterolateral. (Madrigal, 2018).



Figura 3. Posición transductor y ecografía del bloqueo pectoral I, abordaje coracoideO. (flecha indica fascia clavipectoral)

Las técnicas regionales son consideradas actualmente como el gold standaR. (analgésia peridural torácica y el bloqueo paravertebral); descritas desde la década de los 90, como útiles en el bloqueo paravertebral en cirugía de mama e incluso como técnica anestésicA. (Rivas *et al.*, 2018).

Los bloqueos nerviosos periféricos bajo visión ecográfica directa dan seguridad; por ende, las disponibilidades de los equipos permiten una visualización precisa de las estructuras; el uso de agujas ecorrefringentes, reducen las complicaciones y aumentan la tasa de éxito del desarrollo de los procedimientosS. (González, *et al.*, 2018).

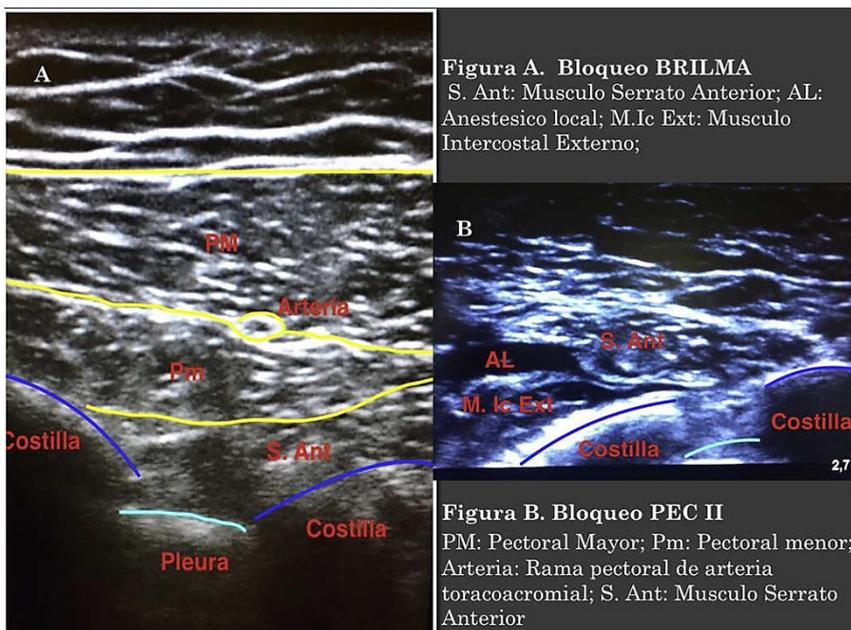


Figura 4. Bloqueo de la pared anterior del tórax

Complicaciones: punción vascular, neumotórax y difusión peridural e intratecal; esta técnica debe ser realizado con el paciente despierto para mantener una posición adecuada y requiere más de una punción lo que produce discomfort y mayor ansiedad. (Lafarge y Barranger, 2015).

Siempre hay que descartar un proceso maligno y todo dolor focal debe ser estudiado por ecografía. En todo proceso doloroso hay que seguir las recomendaciones de la OMS, siguiendo un tratamiento escalonado para el dolor. (Breast Cancer Org, 2014).

Referencia bibliográfica

- Ardila DJ. Mastalgia: diagnóstico y manejo clínico. Mastalgia: diagnóstico y manejo clínico. 2017 octubre; vol. 20(2): 4-6.
- Ariza Y., Briceño I., Ancízar F. Treatment of breast cancer and pharmacogenetics. Rev. Colombiana. Enero-junio 2016; Vol. 18 (1): 1-4.
- Astudillo ML., Rigo D. Bloqueos de Pared Torácica Bajo Visión Ecográfica Directa en Cirugía de Mama. Revista Chilena de Anestesia. 2014: Vol. 1 (43): 1-4.
- Breastcancer.Org. Tamoxifeno. 2014 septiembre; vol. 34 (26):1-3.
- Cardona M., Estrella D., Rubio H. El exceso de peso y la malignidad de los tumores mamarios. Revista Biomédica. 2018; Vol. 29 (1): 5-11.
- Escobar A. Mastalgia: causas y tratamiento. Ginecología y Obstetricia. 2017 marzo; Vol. 14 (1): 1.
- González AC., Jiménez A., & et al. Correlación entre las escalas unidimensionales utilizadas en la medición de dolor. Revista Mexicana de Anestesiología. 2018 enero: vol 41 (1); 3-5.
- Lafarge B., Barranger B. Patología benigna de la mama. MC Ginecología-Obstetricia. Junio 2015; Vol. 51 (2): 1.
- Madrigal A, Mora B. Breast cancer overview for general practitioner. Medicina Legal de Costa Rica Edición Virtual. 2018 marzo; Vol. 35 (1): 6-7.
- Mainero F., Aguilar U., Ayala L. Tratamiento De La Mastalgia. Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, A.C. 2014 marzo: vol. 77(12); 13-18
- Nirhale D.S., Dhende M., Shingade P., Shahaji Ch., Tejas S. Gaurav Kulkarni, et al. A study on clinical profile and management of mastalgia. International Surgery Journal. 2018 mayo; vol. 5(5): 1-2.
- Orozco E., Serrano R., Rueda V. Bloqueo del elevador de la espina (ESP) para analgesia posoperatoria en mastectomía radical total. Rev. Colo mb. anestesiología. 2018; Vol. 46(1):1.
- Paikovsky S. Qué es la mastalgia. Newsletter. 2014 junio; Vol. 10 (1):1.

- Piérart J., Piérart C & Schalper k. Eficacia de la Nimesulida en el tratamiento de la mastalgia. MASTALGIA. 2019 febrero: vol. 12 (21); 1.
- Pina L. Intervencionismo mamario guiado por imagen. Revista de Senología y Patología Mamaria. Diciembre 2018: Vol. 31 (4): 1-2.
- Pinheiro P. Dolor de los senos. MD.SAÚDE. 2018 agosto; vol. 10 (1): Perou Ch M. Manual de Práctica Clínica en Senología. Sociedad Española de Senología y patología Mamaria.2015; vol. 23(14): 96 – 100.
- Rivas B., Culebradas A., Sanchez J., Cuenca J. Bloqueos de pared anterior de tórax en cirugía de cáncer de mama: estudio comparativo retrospectivo de casos y controles. Elsevier Revista de Senología y Patología Mamaria. 2018 Diciembre; Vol. 31 (4): 2-4.
- Sánchez C., Valenzuela Y., Pérez A, & el al. Cáncer de mama avanzado receptor de estrógeno positivo: Manejo sistémico actual. Revista Chilena. 2018 diciembre: vol 70 (5);464-473.
- Vázquez C. Cirugía del cáncer de mama: técnicas quirúrgicas de tratamiento y de reconstrucción, momento y tiempos de recuperación. Revista Scielo España. 2016; VoL. (62): 1-3.

Capítulo 31

Patrones dietéticos y riesgo de cáncer de mama

Dra. Dolores Margarita Rodríguez Veintimilla

Dra. Evelyn Paola Frías-Toral

Dr. Antonio Guillermo Jurado Bambino

31.1. Introducción

En el año 2018 se detectaron 2 millones de casos de cáncer de mama. (CM)(Bray *et al.*, 2018; Rodríguez *et al.*, 2018). Entre los cuales de los más frecuentes están los carcinoma ductal y lobular, y otros de menor prevalencia como la Enfermedad de Paget y el CM inflamatorio(Kotsopoulos *et al.*, 2010). Las recomendaciones dietéticas a menudo incluyen: Reducir la ingesta de licor, carnes rojas, grasas saturadas, no fumar e incrementar el consumo de fibra, aumentar consumo de vitamina D y Fito estrógenos de fuentes alimentariaS. (Kotepui, 2016).

31.2. Epidemiología

La Sociedad Estadounidense del Cáncer ha identificado varios factores de riesgo inmutables para el cáncer de mama ya descritos en capítulos previoS. (K|elsey y Berkowitz, 1998). Otros estudios han identificado factores de riesgo modificables para el CM, incluidos los Patrones DietéticoS. (PD). Existe una relación significativa entre los diferentes PD y el riesgo de CM, que al corregirlos se puede prevenir un tercio de la morbilidad y mortalidad por esta patología. (Edefonti *et al.*, 2009; Alim y Kiziltan, 2016). La mayoría de los enfoques utilizados para caracterizar estos PD se pueden clasificar como a posteriori o a prioriI. (Edefonti *et al.*, 2009). Los enfoques posteriori aplican métodos estadísticos multivariados como el análisis de componentes principales, el análisis factorial y el

análisis de conglomerados directamente a los datos alimentarios de un participante recopilados por el Cuestionario de Frecuencia Alimentaria. (FFQ del inglés Food Frequency Questionnaire), el recuerdo dietético o el registro de alimentos para derivar los PD. (Johnson y Wichern, 2002). A priori se refiere a enfoques en la cual se puntúa la ingesta real de un individuo en comparación con un índice dietético establecido, como el Índice de alimentación saludable. (USDA-USDHH, 2010).

Entre los diferentes factores dietéticos que se encuentran involucrados en la posibilidad de desarrollar CM se destacan:

31.2.1. Grasa:

Está reportado que las dietas altas en grasas aumentan la aparición de tumores mamarios en roedores. Sin embargo, la interpretación de los datos de estudios en animales es controversial. Como se conoce la grasa es el macronutriente más denso en energía; por lo tanto, a veces es difícil separar los efectos de la ingesta de grasas de los de la ingesta de energía en estudios de cáncer. (USDA-USDHH, 2010).

Se conoce que el alto consumo de grasas conduce a la acumulación de tejido adiposo, que es un sitio importante para la conversión de androstenediona a estrona. El ácido araquidónico, un metabolito de los Ácidos Grasos Poliinsaturados. (PUFA del inglés Polyunsaturated Fatty Acids), activa la aromatasa P450 que luego aumenta la conversión de androstenediona a estrona. Así se evidencia cómo a través de los factores dietéticos se ejerce un importante efecto en la carcinogénesis al modular una cascada de procesos intracelulares en ésta. (De Cicco *et al.*, 2019). Se ha encontrado que EPA. (del inglés Eicosapentaenoic Acid) y DHA. (del inglés Docosahexaenoic Acid) inhiben la producción de eicosanoides derivados del ácido araquidónico en tumores. (Sczanieka *et al.*, 2012). La peroxidación lipídica puede inducir apoptosis. (Pouchieu *et al.*, 2014).

El ácido Omega n3 PUFA puede unirse y activar los peroxisomas por acción del proliferador receptor gamma, que conduce a la activación del proteoglicano syndecan-1 en células de CM humano, promoviendo la apoptosis que conduce a la inhibición del crecimiento celular. (Sun, Berquin y Ewards, 200).

El ácido Linoleico puede generar ácido 13-hidroxi-linoleico. (13-HODE), que mejora la señal estimulante del crecimiento de péptidos como los factores de crecimiento epidérmico. (EGF del inglés Epidermal Growth Factor) y la insulina, que a su vez puede promover el crecimiento del cáncer. En una publicación de Anne Thiébaud. (Thiébaud *et al.*, 2009) realizada en 56,007 mujeres voluntarias de Francia entre 45 y 65 años de edad, encontrándose que el Ácido Linoleico, omega 6, fue el más consumido, en aceites de girasol, comidas procesadas, incluyendo nueces y carne. El ácido Linolénico, omega 3, fue consumido de preferencia en pescados con grasa. Durante 8 años de seguimiento, 1650 mujeres desarrollaron CM, y se determinó que el riesgo de CM en general no estuvo relacionado a una dieta específica de ácidos grasos poliinsaturados.

Sin embargo, se vieron asociaciones opuestas de acuerdo con las fuentes de alimentos, lo que sugiere otros posibles efectos de PUFA per se. El riesgo de CM se asoció inversamente con la ingesta de Ácido Alfa Linolénico. (ALA) de frutas y verduras [Intervalo de confianza del 95 % (CI) 0,63, 0,88; p tendencia <0.0001], y de aceites vegetales. (HR 0,83; IC 95 % 0.71, 0.97; tendencia p 0.017) (Thiébaud *et al.*, 2009).

Por el contrario, el riesgo de desarrollar CM estuvo positivamente relacionado con el consumo de ALA de las mezclas de nueces. (tendencia p 0.004) y alimentos procesados. (tendencia p 0.068). Estos resultados enfatizan la necesidad de considerar las fuentes de alimentos, así como las interacciones entre ácidos grasos y antioxidantes, al evaluar asociaciones entre la ingesta de PUFA y el riesgo de CM. (Thiébaud *et al.*, 2009).

La asociación de la ingesta de grasas en la dieta infantil con el riesgo de CM se ha evaluado retrospectivamente debido a la dificultad para realizar estudios prospectivos. Un estudio de 1647 casos de CM en mujeres jóvenes. (Frazier *et al.*, 2004) encontró un riesgo ligeramente mayor de cáncer en relación con la ingesta de carnes altas en grasa en las adolescentes. En un estudio retrospectivo de cohorte de 47,355 mujeres en el Nurses Health Study II, se determinó que la ingesta de grasa total durante la escuela secundaria no estuvo asociada con riesgo de CM, pero la ingesta de grasa de tipo vegetal se asoció con una disminución del riesgo. (Chlebowski *et al.*, 2018)

En el estudio de Chlebowski *et al.* (Chlebowski *et al.*, 2018), las participantes fueron 48835 mujeres posmenopáusicas sin cáncer de mama previo y una ingesta de grasas en la dieta de más del 32 % según el FFQ. Las participantes fueron asignadas al azar a un grupo de intervención dietética. (40 %; n = 19541) con el objetivo de reducir la ingesta de grasas al 20 % de energía y aumentar la ingesta de frutas, verduras y granos y un grupo de comparación de dieta habitual. (60 %; n = 29294). Las participantes del grupo de la dieta con CM continuaron participando en actividades posteriores de intervención dietética. De 1764 mujeres diagnosticadas con CM durante el período de intervención dietética, la edad media. (DE) al momento del examen fue de 62,7 años. (Seiler *et al.*, 2018; Alim y Kiziltan, 2016) y la edad al diagnóstico fue de 67,6 años. (Seiler *et al.*, 2018; Johnson y Wichern, 2002) . Con 516 muertes totales, la supervivencia general del CM fue significativamente mayor para las mujeres en el grupo de intervención dietética que en el grupo de comparación de dieta habitual. (supervivencia a 10 años del 82 % y 78 %, respectivamente; razón de riesgo [HR], 0,78; 95 % CI, 0,65-0,94; P = .01). En el grupo de la dieta hubo menos muertes por CM. (68 frente a 120; FC: 0,86; IC del 95 %, 0,64 a 1,17), otros cánceres. (36 frente a 65; FC: 0,76; IC del 95 %, 0,50 a 1,17) y enfermedad cardiovascular. (27 vs 64; HR, 0,62; IC 95 %, 0,39-0,99).

En las mujeres que recibieron un diagnóstico de CM durante el período de intervención dietética, las del grupo de la dieta habían aumentado la supervivencia general. (Figura 1). El aumento se debe, en parte, a una mejor supervivencia para diferentes causas de mortalidad. (Cuparencu *et al.*, 2019).

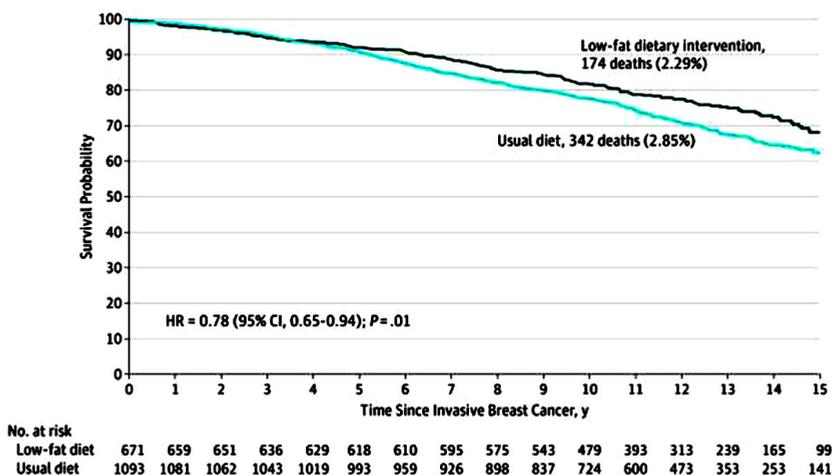


Figura 1: Relación entre Tiempo de Ca de mama invasivo y probabilidad de sobrevivida Fuente: Chlebowski, *et al.*, 2018.

31.2.2. Consumo de carne y CM

Existe controversia entre estudios que han dado resultados positivos para el consumo de carne cocinada a altas temperaturas y la producción consiguiente de Aminas Heterocíclicas. (HCA del inglés Heterocyclic Amine) que estarían involucradas en el riesgo de desarrollar CM. Las HCA son un grupo de compuestos mutagénicos que se encuentran en las carnes cocidas, particularmente las carnes bien cocidas. Estos compuestos se forman durante la cocción de la carne a alta temperatura a partir de la reacción de creatina o creatinina, aminoácidos y azúcar. (Koshiyama, 2019). Las HCA son algunos de los mutágenos más potentes detectados mediante las pruebas de Ames / salmonella y se ha demostrado claramente

que inducen tumores en modelos animales experimentales. En los últimos 10 años, un número creciente de estudios epidemiológicos han evaluado la asociación de la ingesta de carne bien hecha y la exposición a carcinógenos en la carne con el riesgo de desarrollarlo en mama, colon, recto y próstata. (Knize y Felton, 2005).

La evidencia acumulada de estudios recientes en animales y algunos estudios en humanos implicando ciertos carcinógenos de carne, como las HCA, en la patogénesis del cáncer humano, han demostrado la presencia de 2-amino-1-metil-6-fenilimidazo. (4,5-b) piridina. (PhIP) y 2-amino-3,8-dimetilimidazo(4,5-f) quinoxalina. (MeIQx) son los HCA más abundantes detectados en carne cocida. (23). Otros carcinógenos también detectables en ciertas carnes cocidas incluyen 2-amino-3, 4,8-trimetilimidazo. (4,5-f) quinoxalina. (DiMeIQx) y aminas aromáticas policíclicas. (HAP), como el benzO. (a) pirenO. (BaP).

Tres estudios han publicado resultados sobre las asociaciones entre la ingesta de carne cocida a alta temperatura y/o la exposición a HCA y el riesgo de CM. (Zheng y Lee, 2009). Con la excepción de un pequeño estudio de casos y controles en el hospital, en el que se incluyeron pacientes con enfermedad mamaria benigna como controles, otros dos estudios reportaron asociaciones positivas con la ingesta de carne bien hecha y la exposición a HCA. Las mujeres que constantemente comieron carne bien hecha tenían un riesgo elevado de 4.6 veces. (IC 95 % 1.4-15.7) de CM.

Se ha demostrado que el alto consumo de carne bien hecha y la alta exposición a los carcinógenos de la carne, en particular los HCA, pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer. (Zheng y Lee, 2009; Lo *et al.*, 2019). En el denominado “Sister Study” se examinó la asociación entre el consumo de diferentes tipos de carne, mutágenos de carne y desarrollo de CM invasivo. La información sobre el consumo de diferentes categorías de carne y los comportamientos de la práctica de cocción de carne se

obtuvo de 42,012 participantes del Syster Study que completaron el FFQ de 1998 al momento del reclutamiento. (2003–2009) y cumplieron con los criterios de elegibilidad. Se calculó la exposición al tipo de carne y mutágenos de carne, y se estimaron las asociaciones con el riesgo invasivo de CM mediante la regresión multivariable de riesgos proporcionales de Cox (Tao *et al.*, 2012) Durante el seguimiento. (media de 7,6 años), se diagnosticaron 1.536 cánceres de mama invasivos al menos 1 año después del reclutamiento.

El aumento del consumo de carne roja se asoció con un mayor riesgo de CM invasivo. (HR cuartil más alto vs. más bajo: 1.23, IC 95 %: 1.02–1.48, tendencia = 0.01). Por el contrario, el aumento del consumo de aves de corral se asoció con una disminución del riesgo de CM invasivo. (HR más alto vs. el cuartil más bajo: 0,85; IC del 95 %: 0,72–1,00; p trend = 0,03). En un modelo de sustitución con un consumo combinado de carne roja y aves de corral mantenido constante, la sustitución de carne roja por aves de corral se asoció con una disminución del riesgo invasivo de CM. (HR más alto vs menor cuartil de consumo de aves de corral: 0,72, IC 95 %: 0,58–0,89). No se observaron asociaciones para las prácticas de cocción, HCA estimadas o hierro hemo del consumo de carne roja con riesgo de CM. El consumo de carne roja puede aumentar el riesgo de CM invasivo, mientras que el consumo de aves de corral puede estar asociado con un riesgo reducido. El estudio concluye que la sustitución de carne roja por aves de corral podría reducir el riesgo de CM. (Tao *et al.*, 2012).

El mecanismo propuesto para explicar la asociación entre el consumo de carne y el riesgo de cáncer de mama es la activación metabólica de los HCA que involucran al citocromo P450 N-con hidroxilación mediada en hígado y transportación de los metabolitos de HCA a la mama, en la cual el incremento de la N-acetil transferasa hace que las HCA sean más reactivas. Estos metabolitos altamente reactivos se ligan al DNA en la cual se generan productos del DNA. Estos denominados DNA adducts pueden inducir

mutaciones las cuales resultan en carcinogénesis de la glándula mamaria. (Kotepui, 2016).

Varios estudios también han sugerido que la ingesta de carne bien cocinada y el riesgo de CM puede estar asociado con polimorfismos genéticos como los de los genes NAT1, NAT2, GSTM1, GSTT1 y SULT1A1 que codifican enzimas para la activación o desintoxicación de HCA. (Tao *et al.*, 2012).

Evaluar la asociación de la ingesta de carne ahumada con el polimorfismo genético SULT1A1, así como sus efectos combinados con el riesgo de cáncer de mama, es un estudio que fue realizado por el Profesor Tao en 400 mujeres con diagnóstico reciente de cáncer mamario y encontró que el alto consumo de carne ahumada contribuye al alto riesgo de cáncer de seno y que el alelo variante SULT1A1 aumenta el riesgo de cáncer de seno entre los sujetos que estuvieron expuestos a un alto consumo de carne ahumada. (Tao *et al.*, 2012).

31.2.3. Consumo de Carbohidratos y CM

Al definir los factores de un estilo de vida saludable que apunta a prevenir una enfermedad como el cáncer, un enfoque lógico es comparar a las personas que contraen la enfermedad con las que no. Se ha informado que el cáncer, que podría considerarse una enfermedad de la civilización, es muy poco frecuente entre las sociedades cazadoras-recolectoras no civilizadas. (30). Esta observación tiene sentido desde una perspectiva evolutiva desde la cual es razonable suponer que los factores de estilo de vida que protegen nuestro genoma contra la tumorigénesis se han seleccionado para principios de la historia del género homo cuando los humanos vivían como cazadores-recolectores. (31). Es destacable resaltar que la revolución neolítica, que significó la transición del forrajeo y el nomadismo a la agricultura y los asentamientos, constituye menos del 1

% de la historia humana. Por lo tanto, el cambio de la “dieta del hombre de las cavernas” que consiste en grasa, carne y solo ocasionalmente raíces, bayas y otras fuentes de carbohidratos (CHO) a una nutrición dominada por CHO fácilmente digeribles derivados principalmente de granos como alimento básico habría ocurrido muy recientemente para inducir adopciones importantes en nuestros genes que codifican las rutas metabólicas.

Se sabe que existe una conexión íntima entre los CHO y el cáncer desde los estudios realizados por diferentes fisiólogos en la década de 1920. Al tratar a pacientes diabéticos, A. Braunstein observó en 1921 que en aquellos que desarrollaron cáncer, la secreción de glucosa en la orina desapareció. Además, cultivando tejido de origen benigno y maligno en soluciones que contienen glucosa, cuantificó el consumo mucho mayor por el tejido canceroso en comparación con el músculo y el hígado (Braunstein, 1921). Un año después, R. Bierich describió la notable acumulación de lactato en el micromedio de los tejidos tumorales (Bierich, 1922) y demostró que el lactato es esencial para la invasión de las células de melanoma en el tejido circundante. Otto Warburg y sus colegas publicaron los experimentos más precisos y conocidos desde 1923 (Warburg, 1925). Warburg observó que el tejido tumoral convertía grandes cantidades de glucosa en lactato incluso en presencia de oxígeno (glucólisis aeróbica), un fenotipo metabólico que ahora se conoce como el efecto Warburg. Esto contrastaba marcadamente con el tejido normal que exhibía el efecto Pasteur, es decir, una reducción de la absorción de glucosa e inhibición de la producción de lactato en condiciones aeróbicas. Hoy, el efecto Warburg es un sello distintivo establecido del cáncer, es decir, una capacidad patológica común a la mayoría, si no a todas, las células cancerosas. Inicialmente, la hipótesis de que muchos tipos de cáncer funcionen preferentemente con glucosa para producir energía parece contradictoria: los libros de texto básicos de bioquímica que nos dicen que el glucólisis oxida parcialmente el esqueleto de carbono de una mol de glucosa, a dos moles de piruvato, produciendo dos moles de ATP y NADH. En células normales en condiciones normoxicas, el piruvato se

oxida en las mitocondrias por la enzima piruvato deshidrogenasa, creando acetil-CoA, que se utiliza en el ciclo del ácido tricarbóxico. (TCA del inglés Tricarboxylic acid), también conocido como ciclo de Krebs, para producir un total de más de 32 moles de ATP. Por lo tanto, la oxidación del piruvato en las mitocondrias suministra más de 30 moles adicionales de ATP en comparación con su reducción a lactato a través del lactato deshidrogenasa A. (LDHA del inglés Lactate Dehydrogenase), que ocurre en caso de niveles insuficientes de oxígeno o, en el caso de células cancerosas, debido al efecto Warburg. Se ha mencionado a la Glucosa como promotor del crecimiento del cáncer. Además de administrar más glucosa al tejido tumoral, la hiperglucemia tiene otros efectos negativos importantes para el huésped:

Primero, como señalaron Seyfried et al, incluso las elevaciones moderadas de glucosa en sangre, como ocurren típicamente después de una comida de dieta occidental, perjudican el transporte de ácido ascórbico en células inmunes. (Seyfried *et al.*, 2020). El ácido ascórbico es necesario para la fagocitosis y la mitosis efectiva. (Rodríguez *et al.*, 2014), de modo que la respuesta inmune a las células malignas disminuye.

En segundo lugar, se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* que la hiperglucemia activa los monocitos y los macrófagos para producir citocinas inflamatorias que juegan un papel importante también en la progresión del cáncer. (Liu y Nikolajczyk, 2019)

En tercer lugar, las altas concentraciones de glucosa en plasma elevan los niveles de insulina circulante y de IGF1 (del inglés Insulin-like Growth Factor) libre, dos potentes factores antiapoptóticos y de crecimiento para la mayoría de las células cancerosas. (Boone *et al.*, 2020). El IGF1 libre está elevado debido a una transcripción disminuida de la proteína de unión a IGF. (IGFBP)-1 en el hígado mediada por insulina. (Duan y Allard, 2020). Debido a la expresión de GLUT2, las células β del páncreas son muy sensibles a la concentración de glucosa en sangre y aumentan abruptamente

su secreción de insulina cuando esta última supera el nivel normal de ~ 5 mM. En la dieta occidental típica que consiste en tres comidas al día. (más los bocadillos y bebidas ocasionales ricos en CHO), esto implica que los niveles de insulina están elevados por encima de la línea de base en ayunas durante la mayor parte del día. Tanto la insulina como el IGF1 activan la vía PI3K / Akt / mTOR / HIF-1 α uniéndose al receptor IGF1 (IGF1R) y al receptor de insulina (IR), respectivamente.

Además, la insulina estimula la liberación de la citocina proinflamatoria interleucina (IL) -6 de los adipocitos humanos. (Coughlin y Kapuku, 2018). ¿Por lo tanto, podría plantearse la hipótesis de que una dieta que eleva repetidamente los niveles de glucosa en sangre debido a un alto GL?? proporciona estímulos de crecimiento adicionales para las células neoplásicas. A este respecto, Venkateswaran et al., en un modelo de xenoinjerto de cáncer de próstata humano, se demostró que una dieta alta en CHO estimulaba la expresión de IR y la fosforilación de Akt en el tejido tumoral en comparación con una dieta baja en CHO. (Venkateswaran *et al.*, 2007). En pacientes colorrectales. (Meyerhardt *et al.*, 2019), de próstata. (Lam *et al.*, 2020) y de CM. (Wang *et al.*, 2019) en estadio temprano, la insulina alta y los niveles bajos de IGFBP-1 se han asociado con un pronóstico desfavorable. Estos hallazgos subrayan nuevamente la importancia de controlar el azúcar en la sangre y, por lo tanto, los niveles de insulina en pacientes con cáncer. La restricción dietética y / o una ingesta reducida de CHO son estrategias sencillas para lograr este objetivo.

31.3. ¿Existe o no un rol de los Carbohidratos en la prevención del Cáncer?

La “prevención del cáncer” puede referirse a la inhibición de la carcinogénesis per se o, una vez que las células hicieron la transición a la neoplasia maligna, al retraso suficiente del crecimiento tumoral, de modo que permanezca sin ser detectado y asintomático durante la vida

útil de un sujeto. Hay evidencia de que incluso la restricción moderada de CHO puede influir positivamente en ambos mecanismos a través de varias vías. La vía IGF1R-IR ya se ha discutido: una vez que se ha producido una mutación somática potencialmente cancerígena, la probabilidad de carcinogénesis de una célula que está en el límite entre la apoptosis y la malignidad podría aumentar por los altos niveles de insulina e IGF1 en el microambiente. Una vez que una célula se vuelve maligna, los niveles altos de insulina e IGF1 pueden acelerar la proliferación y la progresión hacia un fenotipo glucolítico más agresivo. (Makarem *et al.*, 2018)

Se ha expuesto progresivamente el consumo de la carne, azúcar y grasas en el desarrollo del CM, es importante revisar ahora el impacto de la Dieta Mediterránea en la prevención del CM.

31.4. Epigenética y Dieta Mediterránea. (DM)

Abarcar una visión general de la nutrigenómica, el papel de los polimorfismos de un solo nucleótido. (SNP del inglés Single-Nucleotide Polymorphism) en las interacciones dieta-gen y cómo los componentes de la DM pueden influir en la epigenética y, por lo tanto, modificar la expresión génica y el riesgo de CM es muy importante.

La dieta es un pilar importante de cualquier estilo de vida y puede usarse como un factor beneficioso para ayudar a prevenir el cáncer en general, especialmente el CM. (Murphy, 2020). Además, también puede reducir el riesgo de progresión del cáncer y así mejorar los resultados del tratamiento y disminuir el sufrimiento humano. La disminución del riesgo de CM requiere un enfoque integral, pero para obtener evidencia científica de buena calidad, se necesita abordar los diversos componentes individualmente. Es por ello, que resulta fundamental comprender la interacción entre numerosos alimentos y la expresión del genotipo, y su influencia potencial sobre el CM. El genotipo puede predisponer el riesgo de CM y también

influye en el comportamiento nutricional de un individuo, así como en la respuesta a nutrientes específicos. Por ejemplo, algunas variaciones genéticas relacionadas con la adiposidad podrían afectar la ingesta de energía al influir en la saciedad / apetito. (47). Se ha asociado hasta un 48 % de la variación genética como predisponente para el consumo de azúcar. (Treur *et al.*, 2016).

Adicionalmente, en algunos casos, hay interacciones entre los patrones / nutrientes de la dieta y el genotipo, y esta interacción podría impedir o acelerar el riesgo y / o la progresión del CM. (Shaikh, Braakhuis y Bishop, 2019). El genotipo (CC vs. CT / TT) del gen de la catalasa, que ayuda a determinar el funcionamiento de la enzima antioxidante de la catalasa, también puede influir en el beneficio recibido al consumir cantidades adecuadas de frutas y verduras. El genotipo CC resultó en una reducción del 17 % en el riesgo de desarrollo de CM. (Shaikh, Braakhuis y Bishop, 2019).

El CM es una enfermedad que puede desarrollarse y / o progresar debido a varias razones posibles, incluidos factores no modificables como el aumento de la edad y el genotipo, así como factores modificables como el tabaquismo, el consumo de alcohol, la falta de actividad física, una dieta deficiente y obesidad. La obesidad y el sobrepeso juegan un papel fundamental en el aumento del riesgo de recurrencia del cáncer de mama y surge debido a un desequilibrio energético. En un metaanálisis de 43 estudios realizados por Protani *et al.*, el riesgo de recurrencia fue marcadamente mayor entre las sobrevivientes de cáncer de mama obesas que las que no eran obesas. (50). Un estudio reciente reveló una interacción entre la predisposición dieta-gen y los cambios a largo plazo en el índice de masa corporal (IMC) y el peso corporal en dos cohortes prospectivas independientes de hombres y mujeres estadounidenses. (Wang *et al.*, 2018).

Además del desequilibrio energético, la interacción entre varios nutrientes dietéticos y la expresión génica son de interés en el campo de la tumorigénesis. Por ejemplo, los niveles de proteína del gen supresor de tumores p53, disminuyeron debido a una alta ingesta de ácido linoleico. (que se encuentra comúnmente en los aceites vegetales) (Jung *et al.*, 2016). Sin embargo, la expresión de p53 estaba regulada por el DHA. (Makarem, Chandran y Bandera, 2013), que se encuentra comúnmente en el pescado azul. Otro ejemplo de tal interacción es demostrado por el folato en la dieta. (comúnmente encontrado en vegetales y legumbres de color verde oscuro), cuyo consumo puede influir en el estado de hipermetilación de los promotores de genes en el Receptor de Ácido Retinoico Beta. (RARβ) o en el BRCA1 (del inglés Breast Cancer 1). Esta interacción se demostró entre 146 mujeres iraníes con CM de forma dependiente de la edad. (Pirouzpanah *et al.*, 2015). Los estudios mencionados ilustraron el notable impacto de la ingesta alimentaria en la expresión génica y, por lo tanto, un impacto potencial en la incidencia y recurrencia del CM.

La DM es uno de los patrones dietéticos más populares que se están examinando actualmente en el campo de la prevención del cáncer y los resultados del tratamiento. El patrón dietético de estilo mediterráneo es un estilo dietético seguido por las poblaciones que viven alrededor del mar Mediterráneo. El patrón dietético se basa en el consumo de cereales sin refinar, frutas y verduras frescas. (puerros, malva, tomate, lechuga, achicoria, brócoli y champiñones, entre otros), agua fresca, vino y productos de oliva, y complementado con queso de oveja, muy poca ingesta de carne roja y una fuerte propensión a los pescados y mariscos. (Shayoun y Sankavaram, 2016). Sin embargo, existen variaciones en la dieta basadas en el cultivo y los productos disponibles localmente y, por lo tanto, lo hemos descrito como un patrón dietético.

Van den y Schulpen investigaron el impacto de la adherencia a una dieta de estilo mediterráneo en más de 2000 casos de CM en los Países Bajos, y descubrieron que la adherencia al patrón dietético en el Receptor de Estrógeno Negativo. (ER-) y el receptor de ER / Progesterona Negativo. (PR-) del CM posmenopáusico disminuyó el riesgo de incidenteS. (Van den Brandt y Schulpen, 2017).

Estos resultados fueron confirmados por un metaanálisis, en el cual se excluyeron el alcohol, ya que existe un mayor riesgo conocido entre el consumo de alcohol y el CM. Estos hallazgos respaldan una asociación inversa entre la adherencia a la DM y, en particular, el CM receptor negativo. Esto puede tener implicaciones importantes para la prevención debido al peor pronóstico de estos subtipos de CM.

El alto consumo de alcohol está asociado con efectos nocivos para la salud, algunos de los cuales incluyen la mayor incidencia de cáncereS. (Figura 2), daño hepático y deterioro cognitivo. Sin embargo, la toxicidad del alcohol afecta el metabolismo de un carbono, que se ve exacerbado por la deficiencia de folatO. (el folato se encuentra comúnmente en las verduras de hoja verde). Está documentado que las Especies Reactivas de Oxígeno. (ROS del inglés Reactive Oxygen Species) liberadas durante el metabolismo del etanol inducen cambios epigenéticos perjudiciales que pueden promover la incidencia de neoplasias al reducir la expresión de genes supresores de tumores. Estos cambios epigenéticos incluyen la metilación de regiones promotoras de geneS. (de genes supresores de tumores) y modificaciones de histonas. Existen ciertos patrones dietéticos / alimentos / nutrientes pueden modificar el epigenoma y aumentar el riesgo de cáncereS. (Shaikh, Braakhuis y Bishop, 2019).

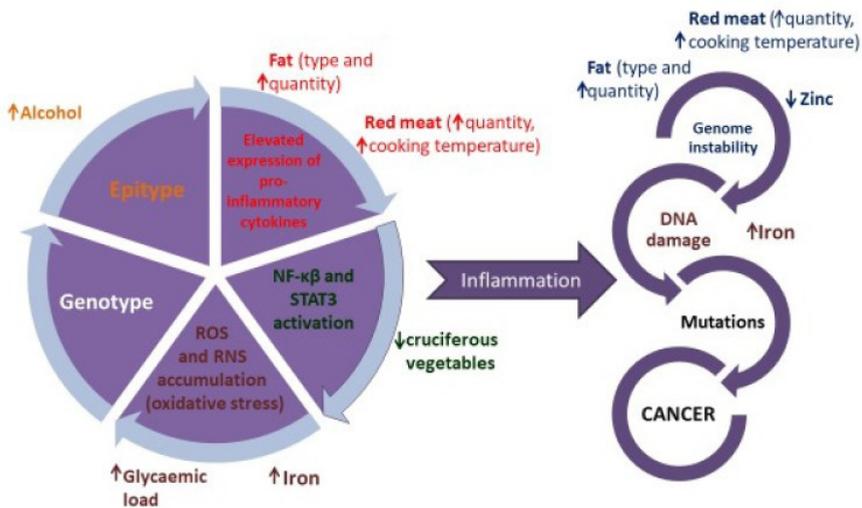


Figura 2: La influencia de la dieta en la serie de eventos que median el inicio del cáncer inducido por inflamación. El color del texto vincula el nutriente / alimento con el mecanismo de acción. ↑ = la ingesta alta puede ser dañina y ↓ = la ingesta baja puede ser dañina. Abreviaturas: NF- κ B: factor nuclear kappa-potenciador de la cadena ligera de células B activadas; RNS: especies reactivas de nitrógeno; ROS: especies reactivas de oxígeno; STAT3 - Transductores de señal y activadores de transcripción 3.

Fuente: Shaikh, Braakhuis y Bishop, 2019

La implementación de una intervención dietética saludable no solo podría disminuir la incidencia, sino también indirectamente mejorar el resultado en las sobrevivientes de CM al promover la pérdida de peso y reducir la obesidad (Teras *et al.*, 2019). En este contexto, en varios estudios nutricionales se informa que seguir un patrón dietético que consiste en los principios básicos de la dieta de estilo mediterráneo está relacionado con mejores resultados de salud y se ha sugerido como un estándar de calidad nutricional debido a sus principales componentes (Grosso *et al.*, 2017). Sin embargo, hasta la fecha, no hay pruebas suficientes para apoyar la nutrición personalizada (basada en genes) para el tratamiento de la obesidad (Drabsch y Holzapfel, 2019).

31.5. Conclusiones

Hay una clara asociación entre consumo de carnes cocinadas a altas temperaturas, carnes procesadas, consumo de grasa saturadas y poliinsaturadas de tipo omega 6, así como de azúcares refinados, sobrepeso y obesidad con el desarrollo de CM y su recidiva.

De los estudios presentados, se puede ver claramente que seguir una dieta Mediterránea podría ser beneficioso para la salud en general y ayudar a proteger contra el riesgo de CM y la recurrencia en particular. Para respaldar aún más esta noción, los nutrientes contenidos en una DM típica mostraron un impacto positivo en los biomarcadores de inflamación, daño en el ADN, estrés oxidativo y alteraciones genéticas, todo lo cual puede influir en los resultados del CM.

El genotipo del huésped también juega un papel importante, no solo en la susceptibilidad al CM, sino también con respecto a los beneficios obtenidos de los alimentos y nutrientes típicos que conforman la DM. Para potenciar el efecto de los nutrientes en el genotipo, se requiere más estudios que evidencien interacciones adicionales entre la dieta y los genes, las concentraciones de nutrientes y los efectos sinérgicos con los nutrientes, y entre nutrientes y medicamentos contra el cáncer.

Se necesita generar más evidencia para abordar la importancia de la dieta en el paciente con CM, especialmente en relación con el efecto de los PD seleccionados sobre los factores que influyen en el riesgo de recurrencia individual. (por ejemplo, niveles hormonales, metabolismo de fármacos y estrés oxidativo), así como factores que influyen en el riesgo de morbilidad por cáncer no mamario y las causas de muerte en la población sobreviviente.

Referencias Bibliográficas

- Alim N, Kiziltan G. Assessment of risk factors of obesity and diet on breast cancer in Ankara, Turkey. *Pak J Med Sci.* 2016; 32:1537–1542.
- Bierich R. Über die Beteiligung des Bindegewebes an der experimentellen Krebsbildung. *Virchows Archiv f Pathol Anatom und Physiol.* 1922; 23:1–19.
- Blair C, Wiggins C, Nibbe A, et al. Obesity and survival among a cohort of breast cancer patients is partially mediated by tumor characteristics. *NPJ Breast Cancer.* 2019 Oct 2;5:33. doi: 10.1038/s41523-019-0128-4.
- Boone D, Warburton A, Som S, et al. SNHG7 is a lncRNA oncogene controlled by Insulin-like Growth Factor signaling through a negative feedback loop to tightly regulate proliferation. *Sci Rep.* 2020 May 22;10(1):8583. doi: 10.1038/s41598-020-65109-7.
- Braunstein A. *Wratschebnaje obosrnije.* 1921. 7: p. 291
- Bray F, Ferly J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492
- Chlebowski R. Association of Low-Fat Dietary Pattern with Breast Cancer Overall Survival: A Secondary Analysis of the Women’s Health Initiative Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 Oct 1; 4(10):e181212. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.1212. Epub 2018 Oct 11.
- Coughlin S, Kapuku G. Physical Activity, Weight Control, and Biomarkers of Prognosis and Survival among Breast Cancer Survivors. *Arch Epidemiol.* 2018;3(4):10.29011/2257-2252.100027. doi: 10.29011/2257-2252.100027.
- Cuparencu C, Praticó G, Hemeryck L, et al. Biomarkers of meat and seafood intake: an extensive literature review. *Genes Nutr.* 2019; 14:35. Published 2019 Dec 30. doi:10.1186/s12263-019-0656-4

- De Cicco P, Catani M, Gasperi V, et al. Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. *Nutrients*. 2019 Jul 3;11(7):1514. doi: 10.3390/nu11071514.
- Drabsch T, Holzapfel C. A Scientific Perspective of Personalised Gene-Based Dietary Recommendations for Weight Management. *Nutrients*. 2019; 11:617. doi: 10.3390/nu11030617.
- Duan C, Allard J. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-5 in Physiology and Disease. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2020 Mar 3;11:100. doi: 10.3389/fendo.2020.00100.
- Dunneram Y, Greenwood D, Cade J. Diet and risk of breast, endometrial and ovarian cancer: UK Women's Cohort Study. *Br J Nutr*. 2019;122(5):564-574. doi:10.1017/S0007114518003665
- Eaton S, Konner M, Shostak M, et al. Stone agers in the fast lane: chronic degenerative diseases in evolutionary perspective. *Am J Med*. 1988; 84: 739-749. doi: 10.1016/0002-9343(88)90113-1.
- Edefonti V, Randi G, Vecchia C, et al. Dietary patterns and breast cancer: a review with focus on methodological issues. *Nutr Rev*. 2009; 67(6): 297-314.
- Frazier A, Li L, Cho E, et al. Adolescent diet and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control*. 2004; 15:73-82.
- Grosso G, Marventano S, D'Urso M, et al. The Mediterranean healthy Eating, Ageing, and Lifestyle (MEAL) study: Rationale and study design. *Int J Food Sci Nutr*. 2017;68:577-586. doi: 10.1080/09637486.2016.1262335
- Holmes M, Willett W. Does diet affect breast cancer risk? *Breast Cancer Res*. 2004; 6:170-178 (DOI 10.1186/bcr909)
- Johnson R, Wichern D. *Applied Multivariate statistical analysis*. 2nd ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice-Hall; 2002.
- Jung S, Goloubeva O, Klifa C, et al. Dietary Fat Intake During Adolescence and Breast Density Among Young Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016 Jun;25(6):918-26. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-1146
- Kelsey J, Berkowitz G. Breast cancer epidemiology. *Cancer Res*. 1988; 48:5615-5623.

- Kilpeläinen T, Carli J, Skowronski A, et al. Genome-wide meta-analysis uncovers novel loci influencing circulating leptin levels. *Nat. Commun.* 2016;7:10494. doi: 10.1038/ncomms10494.
- Knize M, Felton J. Formation and human risk of carcinogenic heterocyclic amines formed from natural precursors in meat. *Nutrition Rev.* 2005;63(5):158–165.
- Koshiyama M. The Effects of the Dietary and Nutrient Intake on Gynecologic Cancers. *HealthcarE.* (Basel). 2019;7(3):88. Published 2019 Jul 7. doi:10.3390/healthcare7030088
- Kotepui M. Diet and risk of breast cancer. *Contemp OncoL.* (Pozn). 2016; 20(1): 13–19.
- Kotsopoulos J, Chen W, Gates M, et al. Risk factors for ductal and lobular breast cancer: results from the nurses' health study. *Breast Cancer Res* 12 (6): R106, 2010.
- Lam T, Birzniece V, McLean M, et al. The Adverse Effects of Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer and the Benefits and Potential Anti-oncogenic Mechanisms of Progressive Resistance Training. *Sports Med Open.* 2020 Feb 13;6(1):13. doi: 10.1186/s40798-020-0242-8.
- Levine I. Cancer among the American Indians and its bearing upon the ethnological distribution of the disease. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1910; 9: 422–435.
- Liu R, Nikolajczyk B. Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond. *Front Immunol.* 2019 Jul 17;10:1587. doi: 10.3389/fimmu.2019.01587.
- Lo J, Park Y, Sinha R, et al. Association between meat consumption and risk of breast cancer: Findings from the Sister Study. *Cancer Epidemiology.* 2019, <https://doi.org/10.1002/ijc.32547>.
- Makarem N, Bandera E, Lin Y, et al. Consumption of Sugars, Sugary Foods, and Sugary Beverages in Relation to Adiposity-Related Cancer Risk in the Framingham Offspring Cohort. (1991-2013). *Cancer Prev ReS.* (Phila). 2018 Jun;11(6):347-358. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-17-0218.

- Makarem N, Chandran U, Bandera E, et al. Dietary fat in breast cancer survival. *Annu Rev Nutr.* 2013;33:319-48. doi: 10.1146/annu-rev-nutr-112912-095300. Epub 2013 May 22. PMID: 23701588; PMCID: PMC3853119.
- Meyerhardt J, Irwin M, Jones L, et al. Randomized Phase II Trial of Exercise, Metformin, or Both on Metabolic Biomarkers in Colorectal and Breast Cancer Survivors. Version 2. *JNCI Cancer Spectr.* 2019 Nov 20;4(1):pkz096. doi: 10.1093/jncics/pkz096
- Murphy R. An Integrative Approach to Assessing Diet-Cancer Relationships. *Metabolites.* 2020 Mar 25;10(4):123. doi: 10.3390/metabo10040123
- Parada H, Steck S, Bradshaw P, et al. Grilled, Barbecued, and Smoked Meat Intake and Survival Following Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(6):djw299. Published 2017 Jan 5. doi:10.10
- Pirouzpanah S, Taleban F, Mehdipour P, et al. Association of folate and other one-carbon related nutrients with hypermethylation status and expression of RARB. *J. Mol. Med.* 2015;93:917–934. doi: 10.1007/s00109-015-1268-0
- Pluchino L, Wang H. Chronic exposure to combined carcinogens enhances breast cell carcinogenesis with mesenchymal and stem-like cell properties. *PLoS One.* 2014;9(11):e108698. Published 2014 Nov 5. doi: 10.1371/journal.pone.0108698
- Potischman N, Weiss H, Swanson C, et al. Diet during adolescence and risk of breast cancer among young women. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90:226-233.
- Pouchieu C, Chajès V, Laporte F, et al. Prospective associations between plasma saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids and overall and breast cancer risk - modulation by antioxidants: a nested case-control study. *PLoS One.* 2014 Feb 27;9(2):e90442. doi: 10.1371/journal.pone.0090442.
- Rodríguez D, Frías-Toral E, Santana S. Diagnóstico nutricional en el paciente oncológico: Importancia y Herramientas para realizarla. *Rev Oncol Ecu.* 2018;28(3): 168-180. DOI: <https://doi.org/10.33821/271>

- Rodríguez D, Guerrero M, Frías-Toral E, et al. Vitamina C: Una posibilidad terapéutica para el paciente oncológico. *Rev Oncol Ecu.* 2014 Jul – Dic; 24(2): 7-13.
- Sczaniecka A, Brasky T, Lampe J, et al. Dietary intake of specific fatty acids and breast cancer risk among postmenopausal women in the VITAL cohort. *Nutr Cancer.* 2012; 64: 1131-4.
- Seiler A, Chen M, Brown R, et al. Obesity, Dietary Factors, Nutrition, and Breast Cancer Risk. *Curr Breast Cancer Rep.* 2018 Jan 19; 10(1): 14-27.
- Seyfried T, Mukherjee P, Iyikesici M, et al. Consideration of Ketogenic Metabolic Therapy as a Complementary or Alternative Approach for Managing Breast Cancer. *Front Nutr.* 2020 Mar 11; 7:21. doi: 10.3389/fnut.2020.00021.
- Shaikh A, Braakhuis A, Bishop K. The Mediterranean Diet and Breast Cancer: A Personalised Approach. *HealthcarE.* (Basel). 2019 Sep 9;7(3):104. doi: 10.3390/healthcare7030104.
- Shayoun N, Sankavaram K. Historical origins of the Mediterranean Diet, Regional Dietary Profiles, and the Development of the Dietary Guidelines. In: Donato R., Ornella S., editors. *Mediterranean Diet, Nutrition and Health.* Humana Press; Cham, Germany: 2016. pp. 43–56
- Sun H, Berquin I, Edwards I. Omega-3 polyunsaturated fatty acids regulate syndecan-1 expression in human breast cancer cells. *Cancer Res.* 2005; 65: 4442-7.
- Tao P, Li H, Wang Q, et al. A case-control study on association of SUL-T1A1 polymorphism, smoked meat intake with breast cancer risk. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2012; 46: 831-5.
- Teras L, Patel A, Wang M, et al. Sustained weight loss and risk of breast cancer in women ≥ 50 years: a pooled analysis of prospective data. *J Natl Cancer Inst.* 2019 Dec 13:djz226. doi: 10.1093/jnci/djz226.
- Thiébaud A, Chajès V, Gerber M, et al. Dietary intakes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of breast cancer. *Int J Cancer.* 2009 Feb 15;124(4):924-31. doi: 10.1002/ijc.23980.
- Treur J, Boomsma D, Ligthart L, et al. Heritability of high sugar con-

- sumption through drinks and the genetic correlation with substance use 2. *Am J Clin Nutr.* 2016; 104:1144–1150. doi: 10.3945/ajcn.115.127324.
- U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. *Dietary Guidelines for Americans*. 7th ed. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 2010.
- Van den Brandt P, Schulpen M. Mediterranean diet adherence and risk of postmenopausal breast cancer: Results of a cohort study and meta-analysis. *Int. J. Cancer.* 2017;140:2220–2231. doi: 10.1002/ijc.30654
- Venkateswaran V, Haddad A, Fleshner N, et al. Association of diet-induced hyperinsulinemia with accelerated growth of prostate cancer (LNCaP) xenografts. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99: 1793–1800. doi: 10.1093/jnci/djm231
- Wang J, Luo X, Tang Y, et al. The prognostic values of insulin-like growth factor binding protein in breast cancer. *Medicine*. (Baltimore). 2019 May;98(19):e15561. doi: 10.1097/MD.00000000000015561.
- Wang T, Heianza Y, Sun D, et al. Improving adherence to healthy dietary patterns, genetic risk, and long term weight gain: Gene-diet interaction analysis in two prospective cohort studies. *BMJ.* 2018;360:5644. doi: 10.1136/bmj.j5644.
- Warburg O. Über den Stoffwechsel der Carzinomzelle. *Klinische Wochenschrift.* 1925. pp. 534–536.
- Zheng W, Lee S. Well-done Meat Intake, Heterocyclic Amine Exposure, and Cancer Risk. *Nutr Cancer.* 2009; 61(4): 437–446.

Capítulo 32

Aspectos Psicooncológicos y Psiquiátricos del Cáncer de Mama

Dr. Byron Marcelo Salazar Paredes

32.1. La psicooncología del cáncer de mama

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, tiene una tasa de incidencia de 43,3 casos por 100 000 mujeres. (Icaza, Núñez y Bugueño, 2017); afecta negativamente al estado de ánimo provocando cuadros de ansiedad y depresión hasta en un 50 % de los casos. (Arraras, 2007), el cáncer de mama no es solo una enfermedad que requiere de complejos tratamientos clínicos sino, es un acontecimiento devastador y traumático que tiene implicaciones físicas, emocionales, interpersonales y sociales. (Grassi y Michelle, 2012). El abordaje de la psicooncología como subespecialidad de la oncología se enfoca en la persona y su entorno psicosocial, en las conductas preventivas del cáncer, en el manejo psicológico y psiquiátrico, y en el transcurso de la enfermedad desde el diagnóstico hasta el final de vida Tabla 1. (Rojas-May, 2006; Malca, 2005).

Tabla 1. Intervención del Psicooncología en el paciente con cáncer.

<i>Fase</i>	<i>Intervención</i>
Diagnóstico	Conocer las necesidades sociales, emocionales, psicológicas y espirituales con un enfoque de orientación.
Tratamiento	Adaptación psicológica, física y emocional a los tratamientos y procedimientos oncológicos para mejorar la adherencia.
Intervalo libre de enfermedad	Manejar los cambios emocionales que se presentan en relación al miedo de recidiva de la enfermedad.
Supervivencia	Adaptación a las secuelas físicas, psicológicas y sociales del cáncer y asistencia para la reincorporación a la vida cotidiana.
Recidiva	Manejo de los estados depresivos y adaptación a la nueva enfermedad.
Final de la vida	Dar una mejor calidad de vida, buscar dificultades psicológicas y sociales, ofrecer estrategias de afrontamiento y apoyo emocional.

Conociendo estos antecedentes, la psicooncología debe formar parte del equipo multidisciplinario que maneja a la persona con cáncer de mama, ya que se ha demostrado que contribuye significativamente al incremento subjetivo de calidad de vida. (Pearman, McKinnon y Roy, 2002; Shahidi, 2007).

32.2. Estrés y psiconeuroinmunología del cáncer mamario

La psiconeuroinmunología estudia la interacción del sistema nervioso central, endocrino e inmunitario estableciendo una relación de modulación bidireccional del sistema inmune con el sistema nervioso central a través del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal. (HHA) (Sirera, Sánchez y Camps, 2006).

Los factores estresantes interactúan con los factores biológicos alterando: el eje HHA, los mediadores neuroendocrinos y el sistema nervioso autónomo, estos cambios a su vez influyen en la respuesta inmune, en los factores angiogénicos, en las metaloproteinasas de matriz, etc.; con efectos posteriores en el inicio, progresión y supervivencia del cáncer. (Susan, Erin y Scott, 2007).

Una gran cantidad de estudios a corto y a largo plazo han demostrado la relación entre el estrés y la progresión o recurrencia del cáncer; por otro lado se ha demostrado los efectos positivos de las intervenciones psicosociales a nivel de las hormonas del estrés, de la inmunidad y en la mejora de la calidad de vida. (Skřivanová *et al.*, 2014).

Los hallazgos de la psiconeuroinmunología en el desarrollo del cáncer se basan en dos aspectos principales que son la reparación deficiente del ADN celular dañado y la modulación de la apoptosis; además existe una desregulación inmune en relación al estrés que provoca una proliferación decreciente de linfocitos y la reducción de la citotoxicidad de las células natural killer. (Kiecolt-Glaser *et al.*, 2002).

Un estudio que evaluó los efectos del estrés en 116 pacientes tratados quirúrgicamente por cáncer de mama invasivo dieron como resultado: aparición de cambios inhibitorios en el sistema inmunológico, menor capacidad lítica y de respuesta a interferones de las células natural killer y, un nivel disminuido de respuesta proliferativa de los linfocitos. (Anderson *et al.*, 1998).

La asociación entre los estresores psicosociales, los cambios endocrinos y la proliferación tumoral ha sido bien establecida en estudios animales, indicando que aquellos animales criados en situación de estrés tenían progresión tumoral más rápida que aquellos criados en ambientes menos estresantes. (Stein y Spiegel, 2000).

Además, el estrés prolongado provoca una liberación continua de cortisol por el eje HHA dando como resultado niveles elevados de cortisol circulante en los pacientes con cáncer de mama, provocando una desensibilización y resistencia de los receptores a glucocorticoides por parte de las células inmunes incrementando la síntesis de citoquinas y favoreciendo al crecimiento neoplásico. (Amiel *et al.*, 2016).

32.3. Factores Psicosociales

Los resultados de algunos estudios indican que los factores de riesgo psicosociales están relacionados al estrés y asociados a una mayor incidencia de cáncer en la población sana. (Chida *et al.*, 2008). Entre los factores de alto riesgo psicosocial se pueden mencionar una edad más joven, antecedentes de enfermedad mental o trastorno psicológico, afecciones comorbidas y pobre apoyo social. (Ganz, 2008).

El efecto de las intervenciones psicosociales para disminuir el estrés se demuestra a través de un estudio aleatorizado en un grupo de mujeres con cáncer de mama metastásico intervenidas con ayuda psicosocial contra un grupo de control sin tratamiento; el grupo intervenido con

tratamiento vivió el doble de tiempo que los controles. (Spiegel *et al.*, 1989), otro estudio encontró que las mujeres con cáncer de mama sometidas a cirugía y que se aplicaron intervenciones de psicoterapia individual y psicofarmacológicas presentaron una evolución más lenta del tumor, mejoría en la depresión y una mejora en las mediciones inmunológicas en comparación con el grupo control. (La Raja *et al.*, 1997).

Las intervenciones psicosociales disminuyen la actividad del eje HHA y mejora el funcionamiento inmunitario. (Chida *et al.*, 2008), lo que conlleva a efectos positivos en la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama, de su estado de ánimo, la tolerancia al dolor y al curso de la enfermedad neoplásica. (Sirera, Sánchez y Camps, 2006).

32.3. Personalidad y Cáncer

La relación entre la personalidad y enfermedad existe desde hace varios siglos con las observaciones de Galeno al hacer referencia que las mujeres melancólicas eran propensas a tener cáncer; en 1962 Kissen y Eysenck asociaron la personalidad y el cáncer, estableciendo que la personalidad y las tensiones emocionales influyen en el plano etiológico multicausal de esta enfermedad, teorizando que así como existe un alto riesgo biológico para el cáncer también existe un alto riesgo psicológico a padecer esta enfermedad. (Junceda, 1988; Chida *et al.*, 2018).

Los estudios sobre un tipo de personalidad predispuesta al cáncer no son concluyentes o no encuentran relación alguna. (Chida *et al.*, 2018), sin embargo, algunos estudios demuestran que las personas que presentan susceptibilidad a la depresión, ira, hostilidad, actitud pesimista, reacciones adversas en la vida, como la personalidad “tipo C” de Temoshok, tienen predisposición al cáncer y a las enfermedades en general. (Eskelinen y Ollonen, 2011; Shahidi, 2017).

Un estudio sobre la influencia psicológica sobre la supervivencia de cáncer de mama a los 5 años representada en una población de 578 mujeres con cáncer de mama en etapa temprana dio como resultado que las mujeres con depresión, impotencia y desesperanza tienen mayor riesgo de recaída y muerte por cáncer de mama. (Watso, 1999).

Hay que tener en cuenta que al momento de dar el diagnóstico de cáncer de mama se debe identificar la vulnerabilidad personal y psicológica de cada paciente para poder realizar una intervención psicooncológica adecuada que mejore los planes de tratamiento, la tolerancia al dolor, menor tiempo de rehabilitación, mayor expectativa de supervivencia y mejoras en la calidad de vida. (Härtl *et al.*, 2009; Bryant *et al.*, 2016).

32.4 Información e Impacto Psicológico del cáncer de mama

Las personas que son diagnosticadas con cáncer transforman el sentido de sí mismas, del tiempo, del espacio y de la existencia. (Grassi y Michelle, 2012); el impacto psicológico del diagnóstico de cáncer de mama desencadena sentimientos de ansiedad, miedo, depresión y asociación inevitable a la muerte. (Correa, 2017).

Hasta hace algunas décadas la información a los pacientes acerca del cáncer era escasa y no se informaba sobre su diagnóstico por temor a la respuesta emocional que tendría. (Ganz, 2008); actualmente esto ha cambiado, la información que se brinda es más amplia; sin embargo, no está exenta de dilemas como en la forma de comunicar al paciente sobre su diagnóstico, apareciendo interrogantes: qué se debe informar, quién debe ser informado, quien ha de informar y cuándo se ha de informar. (Olivares, 2006). En este sentido la manera de informar al paciente sobre su diagnóstico de cáncer de manera específica o no específica va a depender en mayor medida de variables personales como el nivel de educación, económico y de apoyo psicosocial, y no tanto de las características de

la enfermedad en sí, motivo por el cual se ha evidenciado que hasta en la mitad de los diagnósticos de cáncer la información que se brinda al paciente es poco específica. (Labrador, 2004).

Es importante una buena relación médico-paciente y que la información sobre el diagnóstico de cáncer de mama sea clara, ya que los pacientes menos informados presentan malestar psicológico que conlleva a cuadros de ansiedad y depresión. (Pintado, 2011).

32.5. Impacto Psicológico de la Mastectomía

En comparación a los años ochenta y noventa en los que la mastectomía era estigmatizada; en el nuevo milenio a través de nuevos estudios que comparan los cambios emocionales con respecto al diagnóstico de cáncer se ha evidenciado un cambio hacia una mejor respuesta psicológica por parte de las mujeres que se les ha realizado mastectomía, debido en parte a la menor estigmatización de la enfermedad, mejor educación e información a las pacientes sobre su enfermedad y una mejor representación social. (Sánchez, 2015).

En muchos casos la secuela física de la mastectomía da la impresión de una mutilación corporal que causa malestar psicológico en vista que los senos son concebidos como símbolo de femineidad, capacidad reproductora, expresión de erotismo, sensualidad, sexualidad, belleza y maternidad. (Martínez, *et al.*, 2014; Koçan y Gürsoy, 2016); como resultado estos cambios físicos afectan la sexualidad, las relaciones sociales, las relaciones de pareja, la manera de vestir y el autoestima. (Morales *et al.*, 2010; Koçan y Gürsoy, 2016) ocasionando que hasta un 22 % de sobrevivientes de cáncer de mama presenten cuadros de depresión crónica. (Louise de Raaff *et al.*, 2016).

No obstante, la relación en la mejoría del estado de ánimo por la reconstrucción mamaria ha demostrado que el beneficio de disminuir los síntomas depresivos no es significativo. (Louise de Raaff *et al.*, 2016); pues algunos estudios han demostrado que las mujeres que eligen la cirugía para reconstrucción mamaria disminuyen el impacto psicológico, mejoran la autoimagen corporal, la actividad sexual, la feminidad, disminuyen la ansiedad y mejoran la calidad de vida en comparación a grupos de mujeres con mastectomía sin reconstrucción mamaria. (Agarwal *et al.*, 2011; Chen *et al.*, 2018).

32.6. Trastornos psiquiátricos en pacientes con cáncer de mama

Los trastornos psiquiátricos más frecuente en las personas con cáncer de mamá son los trastornos del estado del ánimo como la depresión y la ansiedad, pudiendo presentarse hasta en la mitad de los casos sobre todo durante el primer año del diagnóstico y en pacientes jóvenes. (Kamran y Hamid, 2016).

Otras complicaciones psiquiátricas suele ser la disfunción sexual, trastornos en el sueño y cambios cognitivos como deterioro en la memoria y en la atención. (Ízci *et al.*, 2016); un estudio evaluó los antecedentes del estado de ánimo en 236 pacientes con cáncer de mama antes de la mastectomía, encontrando que casi la mitad de los pacientes presentaba niveles altos de angustia, seguido de cuadros depresivos, estrés postraumático, trastorno de ansiedad generalizada y abuso de sustancia. (Hegel *et al.*, 2006).

Ante la aparición de un cáncer de mama recurrente, el trastorno depresivo mayor, el trastorno de adaptación y la ansiedad suelen ser los más frecuente. (Okamura *et al.*, 2019) y en relación al suicidio, este suele ocurrir en etapas finales de la enfermedad, cuando el dolor es incontrolable, la depresión no es tratada y existe escaso apoyo social. (Izci *et al.*, 2016). Como complicación en las últimas etapas del cáncer es frecuente la aparición del delirium, un trastorno neuropsiquiátrico caracterizado por un cuadro confusional agudo acompañado de agitación o inhibición

motriz, que suele exacerbar los síntomas de dolor, ansiedad, náuseas, disnea y pérdida de apetito; el tratamiento está enfocado en tratar la causa subyacente y los episodios de agitación psicomotriz con el uso de antipsicóticos como el haloperidol. (Marcadante *et al.*, 2018; Okuyama *et al.*, 2019).

32.7 Intervenciones psicooncológicas en el cáncer de mama

La mejora en la supervivencia del cáncer ha hecho que emerjan intervenciones psicológicas para tratar el malestar emocional en los pacientes con cáncer de mama. (Barreto y Rodríguez, 2015), las intervenciones psicooncológicas tienen la combinación de métodos psicopedagógicos, métodos psicoterapéuticos. (terapia cognitivo conductual, terapias de manejo del estrés, grupos de apoyo) y métodos psicofarmacológicos. (Fagundez, 2014; Vidal, 2012). Sin embargo las intervenciones psicooncológicas suelen ser tardías y muy alejadas en el tiempo tras el diagnóstico de cáncer. (Fernández, *et al.*, 2016).

Los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama necesitan un mejor apoyo educativo. (Matzuda *et al.*, 2014), por ello las intervenciones psicoeducativas. (Bostanci y Buzlu, 2012) informan adecuadamente al paciente sobre su enfermedad, abordando las preocupaciones emocionales con el objetivo de mejorar la conciencia de la enfermedad, mejorar la adherencia al tratamiento y al manejo de síntomas; provocando cambios cognitivos y emocionales positivos en relación a la reducción de la ira, la depresión y la fatiga, con mejoraría en las relaciones interpersonales y el bienestar emocional. (Matzuda *et al.*, 2014; Dolbeault *et al.*, 2009). Por su parte las terapias cognitivo conductuales. (TCC) buscan reducir el estrés psicológico mejorando el comportamiento y los pensamientos inadecuados a través de nuevas habilidades de manejo del estrés; un ejemplo es la terapia de aceptación y compromiso basada en controlar los pensamientos y emociones negativas como el miedo a la recurrencia o el progreso del cáncer, observar

y aceptar los problemas reales tal como son y dirigir esa energía hacia logros personales. (Tatrow y Montgomery, 2006).

Los resultados de las TCC han mostrado eficacia en pacientes con altos niveles de estrés que presentan angustia, depresión y ansiedad grave. (Tatrow y Montgomery, 2006), además la TCC es eficaz en mejorar síntomas comunes al cáncer como la fatiga, el insomnio y las alteraciones cognitivas que suelen afectar en gran porcentaje a los pacientes en tratamiento y sobrevivientes de cáncer de mama. (Moorey *et al.*, 2015; Bower, 2008).

Las intervenciones tempranas con TCC en los pacientes con cáncer de mama, provoca beneficios a largo plazo en relación a disminución de los síntomas depresivos, mejoramiento en la calidad de vida y mejoramiento en la supervivencia. (54). Asimismo, desde los últimos años se vienen realizando con resultados favorables intervenciones de TCC en combinación con mindfulness que han permitido mejorar la ansiedad, la depresión y el estrés, así como mejorías en la fatiga y el sueño. (Calero y Cruzado, 2017).

En cuanto a las intervenciones psicofarmacológicas, estas han demostrado ser efectivas en los síntomas psiquiátricos de los pacientes con cáncer de mama. (36), el uso de psicofármacos para los síntomas depresivos y de primera elección son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. (sertralina, paroxetina, escitalopram), los inhibidores selectivos de serotonina y noradrenalina. (venlafaxina) y agentes atípicos como mirtazapina y bupropión; el uso de antidepresivos tricíclicos no son de primera elección por la toxicidad y efectos adversos que presentan. (56); de igual forma hay que tener en consideración las interacciones farmacológicas en los pacientes que toman Tamoxifeno ya que los antidepresivos disminuyen la potencia de éste fármaco. (Kamram y Hamid, 2017).

Referencias Bibliográficas

- Agarwal P, Patel A, Saxena A, Mishra A. Assessment of Quality of life after Breast Reconstructive Surgery Following Mastectomy for Carcinoma Breast. *Journal Of Surgery PakistaN. (International)*. 2011 April-June; 16(2).
- Amiel C, Fisher H, Carver C, Antoni M. The importance of stress management among postresection breast cancer patients. *Future Oncology*. 2016 October; 12(24).
- Anderson B, Farrar W, Golden-Kreutz D, Kutz L, MacCallum R, Courtney M, et al. Stress and immune responses after surgical treatment for regional breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998; 90(1): p. 30-36.
- Arraras J, Illarramendi J, Manterola A, Salgado E, Domínguez M. Progresos en la evaluación de la calidad de vida e el cáncer de mama. El sistema de medida de la EORTC. *Psicooncología*. 2007; 4(2-3): p. 367-384.
- Barreto P, Rodríguez E. Actualización de las intervenciones psicológicas en cáncer de mama. In *Mamaria SEdSyP. Manual de Práctica Clínica en Senología 2015*. España: Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, 2015; 2015. p. 286-891.
- Betan E, Larsen H, Someret W, Stout S, Bowling A, Musselman D. Breast Cancer: the Impact of Depression and its Treatment. In Piccart M, Wood W, Hung CM, Solin L, Cardoso F, editors. *Breast Cancer Management and Molecular Medicine: Towards Tailored Approaches*. Berlin: Springer Science & Business; 2007. p. 945-975.
- Bostanci N, Buzlu S. Psychoeducation intervention to improve adjustment to cancer among Turkish stage I-II breast cancer patients: a randomized controlled trial. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2012 October; 13(10): p. 5313-5318.
- Bower J. Behavioral symptoms in breast cancer patients and survivors: Fatigue, insomnia, depression, and cognitive disturbance. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 February; 26(5): p. 768-777.

- Bryant J, Collen Silva H, Mapp G, Terrell D. Implementation of distress screening for breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 January; 34(3).
- Calero R, Cruzado J. La intervención psicológica en mindfulness con pacientes supervivientes de cáncer de mama. Revisión sistemática. *Psicooncología*. 2017 Diciembre; 15(1): p. 75-88.
- Chen W, Lv X, Xu X, Gao X, Wang B. Meta-analysis for Psychological impact of breast reconstruction in patients with breast cancer. *Breast Cancer*. 2018 July; 25(4).
- Chida Y, Hamer M, Wardle J, Steptoe A. Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? *Nature Clinical Practice. Oncology*. 2008; 5(8): p. 466-475.
- Chida Y, Hamer M, Wardle J, Steptoe A. Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? *Nature Clinical Practice. Oncology*. 2008; 5(8): p. 466-475.
- Colom F. Psicoeducación, el litio de las psicoterapias. Algunas consideraciones sobre la eficacia y su implementación en la práctica diaria. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2011 Septiembre; 40(5): p. 147S-165S.
- Correa Rodríguez M. Impacto psicológico frente al diagnóstico de cáncer de mama: primeras reacciones emocionales. *Index de Enfermería*. 2017; 26(4).
- de Vries M, Stiefel F. Psychotherapy in the Oncology Setting. In Goerling U, Mehnert A, editors. *Psycho-Oncology*. Cham: Springer; 2018. p. 145-162.
- Dolbeault S, Cayrou S, Brédart A, Viala A, Desclaux B, Saltel P, et al. The effectiveness of a psycho-educational group after early-stage breast cancer treatment: results of a randomized French study. *Psycho-Oncology*. 2009 May; 18(6): p. 647-656.
- Eskelinen M, Ollonen P. Assessment of "Cancer Personality" Characteristics in Healthy Study and in Patients with Breast Disease and Breast Cancer Using the Commitment Questionnaire: A Prospective Case-Control Study in Finland. *Anticancer Research*. 2011 November; 31(11).

- Fagundes C, Lindgren M, Kiecolt-Glaser J. Psychoneuroimmunology and Cancer: Incidence, Progression and Quality of Life. In Steel J, editor. *Psychological Aspects of Cancer*. New York: Springer; 2013. p. 1-11.
- Fernández B, Jorge V, Sánchez C, Bejar E. Atención psicológica para pacientes con cáncer y sus familiares: ¿Qué nos encontraremos en la práctica clínica? *Psicooncología*. 2016; 13(2-3): p. 191-204.
- Ganz PA. Psychological and Social Aspects of Breast Cancer. *Oncology Journal, Breast Cancer*. 2008 May; 22(6).
- Ganz PA. Psychological and Social Aspects of Breast Cancer. *Oncology Journal, Breast Cancer*. 2008 May; 22(6).
- Grassi L, Michelle R. Introducing Multicultural Psycho-oncology. In Grassi L, Michelle R. *Clinical Psycho-Oncology An International Perspective*. United Kingdom: Wiley-Blackwell; 2012. p. 3-10.
- Härtl K, Engel J, Herschbach P, Reinecker H, Sommer H, Friese K. Personality traits and psychosocial stress: quality of life over 2 years following breast cancer diagnosis and psychological impact factors. *Psycho-Oncology*. 2009 February; 19(2).
- Hegel M, Moore C, Dale C, Kearing S, Gillock K, Riggs R, et al. Distress, psychiatric syndromes, and impairment of function in women with newly diagnosed breast cancer. *Cancer*. 2006 December 15; 107(12): p. 2924-2931.
- Icaza G, Núñez L, Bugeño H. Descripción epidemiológica del mortalidad por cáncer de mama en mujeres en Chile. *Rev Med Chile*. 2017;; p. 106-114.
- İzci İ, Serkan İlgün A, Fındıklı E, Özmen V. Psychiatric Symptoms and Psychosocial Problems in Patients with Breast Cancer. *Journal Breast Health*. 2016 July; 12(3): p. 94-101.
- Junceda E. *Cáncer de mama Asturias: Universidad de Oviedo. Servicio de Publicaciones; 1988.*
- Junceda E. *Cáncer de mama Asturias: Universidad de Oviedo. Servicio de Publicaciones; 1988.*
- Kamran M, Hamid M. Psychiatric and Psychosocial Aspects of Breast Cancer Diagnoses and Treatments. In Mehdipour P, editor. *Cancer Genetics and Psychotherapy*. Tehran: Springer; 2017. p. 45-77.

- Kiecolt-Glaser , Robles T, Heffner K, Loving T, Glaser R. Psycho-oncology and cancer: psychoneuroimmunology and cancer. *Annals of Oncology*. 2002 October; 13: p. 165-169.
- Kitano A, Yamauchi H, Hosaka T, Yagata H, Hosokawa K, Ohde S, et al. Psychological impact of breast cancer screening in Japan. *International Journal of Clinical Oncology*. 2015 December; 20(6).
- Koçan S, Gürsoy A. Body Image of Women with Breast Cancer After Mastectomy: A Qualitative Research. *The Journal of Breast Health*. 2016 October; 12(4): p. 145-150.
- La Raja M, Virno F, Mechella M, D'Andrea M, D'Alessio A, Ranieri E, et al. Depression secondary to tumors in patients who underwent surgery for mammary carcinoma: psycho-pharmaceutical and psychotherapeutic care. *Journal of experimental & clinical cancer research*. 1997; 16(2): p. 209-216.
- La Raja M, Virno F, Mechella M, D'Andrea M, D'Alessio A, Ranieri E, et al. Depression secondary to tumors in patients who underwent surgery for mammary carcinoma: psycho-pharmaceutical and psychotherapeutic care. *Journal of experimental & clinical cancer research*. 1997; 16(2): p. 209-216.
- Labrador F, Bara E. La información del diagnóstico a pacientes con cáncer. *Psicooncología*. 2004; 1(1): p. 51-66.
- Louise de Raaff C, Anne-Jet Derks E, Torensma B, Honig A, Cornelius B. Breast reconstruction after mastectomy: does it decrease depression at the long-term? *Gland Surg*. 2016 August; 5(4): p. 377-384.
- Malca B. Psicooncología: Abordaje Emocional en Oncología. *Persona y Bioética*. 2005 Julio-diciembre; 2(25): p. 64-67.
- Martínez A, Lozano A, Rodríguez A, Galindo Ó, Alvarado S. Impacto psicológico del cáncer de mama y la mastectomía. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2014 Enero; 13(1): p. 53-58.
- Matsuda A, Yamaoka K, Tango T, Matsuda T, Nishimoto H. Effectiveness of psychoeducational support on quality of life in early-stage breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Quality of Life Research*. 2014 February; 23(1): p. 21-30.

- Mercadante S, Adile C, Ferrera P, Cortegiani A, Casuccio A. Symptom Expression in patients with advanced cancer admitted to an acute supportive/palliative care unit and without delirium. *The Oncologist*. 2018 October; 23: p. 1-7.
- Moorey S, Watson M. Cognitive Therapy. In Holland J, Breitbart W, Butow P, Jacobsen P, Loscalzo M, McCorkle R, editors. *Psycho-Oncology*. Oxford: Oxford University Press; 2015. p. 458-463.
- Morales J, Rodríguez A, Sosa F, Ruiz R. Determinación del impacto psicológico de la reconstrucción mamaria inmediata en pacientes postmastectomía por cáncer de mama. *Cirugía Plástica*. 2010 Mayo-Agosto; 20(2): p. 73-77.
- Nakaya N, Tsubono YHT, Nishino Y, Ohkubo T, Hozawa A, Shibuya DFS, et al. Personality and the Risk of Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003 June; 95(11).
- Okamura M, Yamawaki SAT, Taniguchi K, Uchitomi Y. Psychiatric disorders following first breast cancer recurrence: Prevalence, associated factors and relationship to quality of life. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2005 June; 35(6): p. 302-309.
- Okuyama T, Yoshiuchi K, Ogawa A, Iwase S, Yokomichi N, Sakashita , et al. Current Pharmacotherapy Does Not Improve Severity of Hypoactive Delirium in Patients with Advanced Cancer: Pharmacological Audit Study of Safety and Efficacy in Real World. (Phase-R). *The Oncologist*. 2019 January; 24: p. 1-9.
- Olivares M. Psicología en cáncer de mama. In Escudero M. *Avances en cáncer de mama*. Madrid: Real Academia Nacional de Medicina; 2006. p. 135-164.
- Pearman T, McKinnon W, Roy W. Psychooncology in Breast Cancer Treatment. *Journal of the American Colleges of Surgeons*. 2002; 194(4): p. 547.
- Pintado S. Información médica sobre el cáncer de mama y repercusiones psicológicas en pacientes oncológicos provenientes de España durante el año 2011. *Médicas UIS*. 2017; 30(3): p. 13-20.
- Rojas-May F. Estrategias de intervención psicológica en pacientes con cáncer de mama. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2006;: p. 194-197.

- Sánchez Sánchez T. Efectos psíquicos de la mastectomía. (preventiva y terapéutica). Cambios en la percepción de las mujeres con cáncer de mama. *Papeles del Psicólogo*. 2015 enero-abril; 36(1).
- Shahidi s. Psycho-oncology: The Relationship Between Psychology, Personality and Cancer. In Mehdipuor P, editor. *Cancer Genetics and Psychotherapy*. Tehran: Springer; 2017. p. 1-12.
- Sherman k, Woon S, French J, Elder E. Body image and psychological distress in nipple-sparing mastectomy: the roles of self-compassion and appearance investment. *Psycho-Oncology*. 2017 March; 26(3): p. 337-345.
- Sirera R, Sánchez P, Camps C. Inmunología, estrés, depresión y cáncer. *Psicooncología*. 2006; 3(1): p. 35-48.x
- Skřivanová K, Gregor J, Bendová M, Brančíková D, Elfmarková N, Svěrák T, et al. Psychoneuroimmunology in context of comprehensive breast cancer treatment. *Klinicka onkologie*. 2014; 27(2): p. 103-107.
- Spiegel D, Kraemer H, Bloom J, Gottheil E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *The Lancet*. 1989;: p. 888-891.
- Spiegel D, Kraemer H, Bloom J, Gottheil E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *The Lancet*. 1989;: p. 888-891.
- Stagl J, Bouchard L, Lechner S, Blomberg B, Gudenkauf L, Jutagir D, et al. Long-term psychological benefits of cognitive-behavioral stress management for women with breast cancer: 11 year follow-up of a randomized controlled trial. *Cancer*. 2015 March; 121(11): p. 1873-1881.
- Stein S, Spiegel D. Psychoneuroimmune and Endocrine Effects on Cancer Progression. In Goodkin K, Visser A. *Psychoneuroimmunology. Stress Mental Disorder and Health*. Washington D.C.: American Psychiatric Press; 2000. p. 105-152.
- Susan K, Erin S, Scott D. Psychosocial Influences in Oncology: An Expanded Model of Biobehavioral Mechanisms. In Ader R. *Psychoneuroimmunology*. Burlington: Elsevier Academic Press; 2007. p. 869-896.

- Tatrow K, Montgomery G. Cognitive behavioral therapy techniques for distress and pain in breast cancer patients: a meta-analysis. *Journal of Behavioral Medicine*. 2006 February; 29(1): p. 17-27.
- Vidal MdC. *Psiquiatría y Psicología del Paciente con Cáncer*. Segunda ed. Buenos Aires: Polemos; 2012.
- Vivar C. Impacto psicosocial del cáncer de mama en la etapa de larga supervivencia: propuesta de un plan de cuidados integral para supervivientes. *Atención Primaria*. 2012 Mayo; 44(5): p. 288-292.
- Watso M, JS. H, Greer S, Davidson J, Bliss J. Influence of psychological response on survival in breast cancer: a population-based cohort study. *The Lancet*. 1999 October; 354(9187).

Capítulo 33

Grado y Estadificación. (Tnm) de los Tumores de Mama

Dr. Pablo José Erráez Jaramillo.

Dr. Oscar Bladimir Aguilera León.

33.1. Introducción.

Existen diversos métodos para evaluar y cuantificar las características propias de cada neoplasia, su crecimiento y extensión, las que permiten establecer o predecir su agresividad y comportamiento, así como el pronóstico y la terapia o conducta más adecuada según el contexto clínico y molecular.

Dentro de los sistemas más ampliamente difundidos se encuentran el Grado histológico y el Estadio clínico / patológico. El primero valora el nivel de diferenciación del tumor, mientras el segundo permite determinar de forma precisa la extensión anatómica del tumor en el paciente.

33.2. Grado Histológico.

La gradación del cáncer es una evaluación semicuantitativa, histológica, basada en las características morfológicas microscópicas tumorales, que valora el grado de semejanza o diferenciación de las células del tumor respecto de las células que componen el tejido sano del cual se desarrollaron o derivaron. En el caso de mama miden la similitud con la estructura arquitectural y celular de la unidad terminal ducto- lobulillaR. (TDLU) (Kummar *et al.*, 2015, Raka y Ellis, 2017). En el carcinoma invasor de mama, existe un grupo amplio de tipos histológicos reconocidos por la Organización Mundial de la Salud. Si el tumor muestra un patrón histológico específico que lo constituye en más del 90 % se lo denominará

como un tumor de tipo especial, (ej. Tubular, mucinoso, micropapilar, etc.) sin embargo, si carece de características específicas se designa como Carcinoma Invasor sin tipo especial, NOS. (Tabla 1) (WHO, 2019).

Tabla 1. Tipos Histológicos de carcinomas invasores de mama reconocido por la OMS.

Carcinoma Invasor De La Mama
- Carcinoma invasor Sin tipo especial. (Ductal).
- Carcinoma micro invasor.
- Carcinoma lobulillar invasor.
- Carcinoma invasivo con características mixtas ductales y lobulillares.
- Carcinoma tubular.
- Carcinoma cribiforme invasivo.
- Carcinoma mucinoso.
- Carcinoma micropapilar invasivo.
- Adenocarcinoma apocrino.
- Carcinoma metaplásico.
Carcinomas Papilares
- Carcinoma papilar encapsulado con invasión.
- Carcinoma papilar sólido con invasión.
- Adenocarcinoma papilar intraductal con invasión.
Tumores Raros y de Tipo Glándula Salivar
- Carcinoma adenoide quístico.
- Carcinoma de células acinares.
-Carcinoma secretor.
-Carcinoma mucoepidermoide.
-Adenocarcinoma polimorfo
-Carcinoma de células altas con polaridad invertida.
Neoplasias Neuroendocrinas
-Tumor neuroendocrino.
-Carcinoma neuroendocrino.

Independientemente del tipo histológico, todos los carcinomas se deben gradar. (grado histológico) con el Índice Histológico de Nottingham, el cual es una modificación realizada por Elston- Ellis del original: Scarff-Bloom-Richardson. (SBR) (raka y Ellis, 2017)

El índice Histológico de Nottingham valora tres parámetros:

1. **Formación ductal / tubular:** Porcentaje de estructuras que forman áreas con luces centrales bien definidas, rodeadas por células neoplásicas. Se evalúa con lente de bajo aumento. (Figura 1 A, B, C).
2. **Pleomorfismo nuclear:** Valora la variación del tamaño y forma nuclear, la cromatina y nucléolos, con respecto a las células del parénquima normal. Se evalúa en las áreas del tumor con mayor pleomorfismo. (Figura 1 D, E, F).
3. **Tasa de mitosis:** Número de mitosis observadas en 10 campos de gran aumento. (40x). Se evalúa en el área identificada con mayor número de mitosis. (Hotspot). Este valor puede variar dependiendo del microscopio utilizado, en virtud del tamaño del área del campo de gran aumento. (WHO, 2019) (Figura 1 G, H).

Cada parámetro recibe una puntuación que oscila entre 1 y 3, que al final se suman, dando como resultado el Grado Histológico. El valor mínimo es de 3 (puntuación de 1 en cada parámetro) y el máximo de 9 (puntuación de 3 en cada parámetro) (Kummar *et al.*, 2015)

- **Grado I:** bien diferenciados tienen una suma de 3 a 5.
- **Grado II:** moderadamente diferenciado, tienen una suma de 6 a 7.
- **Grado III:** Poco o mal diferenciados, tienen una suma de 8 a 9.

Tabla 2. Índice Histológico de Nottingham

Índice Histológico de Nottingham	
Característica:	Score
1. Formación tubular / glandular	
- Más del 75 % del tumor.	1
- Entre el 10 y el 75 % del tumor.	2
- Menos del 10 % del tumor.	3
2. Pleomorfismo Nuclear	
- Células con núcleos uniformes, regulares, pequeñoS. (incremento de <1.5 veces el tamaño de una célula normal).	1
- Variación en el tamaño y formas celular y nucleaR. (incremento de 1.5 a 2 veces el tamaño de una célula normal).	2
- Variación marcadaA. (incremento de > 2 veces el tamaño de una célula normal).	3
3. Conteo De Mitosis	
- Depende del área del campo del microscopio.	1 – 3
Suma total y grado	
- 3-5	GRADO 1
- 6-7	GRADO 2
- 8-9	GRADO 3

33.3. Estadificación.

El estadio clínico - patológico estima la progresión anatómica del cáncer en el paciente. La estadificación de los cánceres sólidos está basado en la evaluación de tres parámetros a saber: el tamaño del tumor, la propagación a los ganglios linfáticos regionales y la presencia o ausencia de metástasis a distancia a través de la vía hematógenaA. (Kummar *et al.*, 2015).El sistema más ampliamente difundido y aceptado es el TNM: Tumor-nódulos-metástasis, de la American Joint Committee on Cancer StaginG. (AJCC) en colaboración con la Union for International Cancer ControlL. (UICC). Este sistema fue originalmente desarrollado en Francia por Pierre Denoix entre los años 1943 y 1952 (Fitzgibbons *et al.*, 2020; Ellis, 2016)

El estadio clínico refleja la tasa de crecimiento de la lesión, así como la relación entre el tumor y el huésped, y permite entre otras cosas, ayudar al médico a elegir el tratamiento, dar un pronóstico, evaluar los resultados del tratamiento, y contribuir al entendimiento e investigación de esta enfermedad. (Kummar *et al.*, 2015; Rakha y Ellis, 2017)

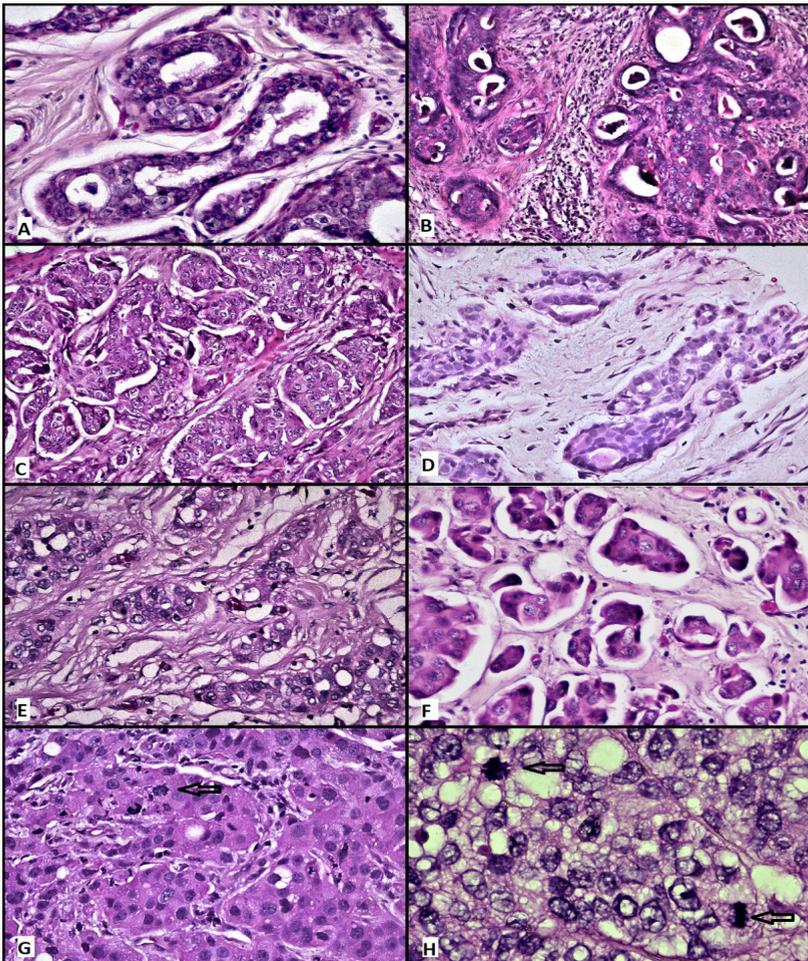


Figura 1. GRADO HISTOLÓGICO: A – C: FORMACIÓN TUBULAR / GLANDULAR. A: Score 1, Ductos neoplásicos bien formados, B: Score 2, Áreas tubulares y sólidas. C: Score 3, Nidos sólidos neoplásicos. D – F: PLEOMORFISMO NUCLEAR. D: Score 1, Núcleos pequeños. E: Score 2, Núcleos medianos, cromatina levemente vesiculosa. F: Score 3, Núcleos grandes, irregulares, con nucléolos. G y H: MITOSIS. (Técnica Hematoxilina – eosina).

El TNM estudia tres elementos:

- T: Tumor. La extensión del tumor primario.
- N: Nódulos / ganglios. Presencia o ausencia de metástasis en los ganglios regionales
- **M: Metástasis.** Presencia o ausencia de metástasis a distancia.

Existen dos clasificaciones por cada sitio tumoral, la clínica y la patológica. El estadio clínico (TNM o cTNM) es la clasificación pretratamiento o prequirúrgica, establecida con base en los hallazgos clínicos, imagenológicos, endoscópicos, etc. El estadio patológico (pTNM) es la clasificación postratamiento o postquirúrgica, se establece con la evidencia macro y microscópica obtenida del espécimen remitido al servicio de anatomía patológica (Fitzgibbons *et al.*, 2020; Ellis, 2016). Para dar un mejor entendimiento de ciertas características se utilizan los siguientes sufijos con letras minúsculas:

m: Indica la presencia de múltiples tumores primarios en un sitio. Este símbolo se utiliza entre paréntesis. **(m)pT.**

y: Indica casos que se administró terapia previa, ejemplo neoadyuvancia. **ypT.**

r: Indica que el tumor es recurrente. **rpT.**

a: Indica que la clasificación fue determinada en autopsia. **apT.**

Estadio Patológico en cáncer de Mama.

La clasificación patológica del cáncer de mama se basa en información previa al tratamiento, en conjunto con la adquirida posterior al tratamiento y cirugía fundamentalmente a partir del examen patológico de los tejidos resecados.

Tumor primario pT: Generalmente se obtiene de la evaluación del tumor primario en la resección, valora el tamaño y la invasión. (Tabla 3)

Tabla 3 Tumor primario pT

TX	El tumor primario no puede ser evaluado.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
Tis. (CDIS)	Carcinoma ductal in situ.
Tis. (CLIS)	Carcinoma lobulillar in situ.
Tis. (Pa- get)	Enfermedad de Paget.
T1	Tumor mide ≤ 20 mm en su dimensión mayor.
T1mi	Tumor mide ≤ 1 mm en su dimensión mayor.
T1a	El tumor mide >1 mm pero ≤ 5 mm en su dimensión mayor.
T1b	El tumor mide >5 mm pero ≤ 10 mm en su dimensión mayor.
T1c	El tumor mide >10 mm pero ≤ 20 mm en su dimensión mayor.
T2	El tumor mide >20 mm pero ≤ 50 mm en su dimensión mayor.
T3	El tumor mide >50 mm en su dimensión mayor.
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared del tórax y /o a la piel. (ulceración o nódulos).
T4a	Extensión directa a la pared del tórax. No incluye casos en que únicamente existe invasión o adherencia al músculo.
T4b	Ulceración y/o nódulos satélites ipsilaterales, y/o edema de la piel, incluido piel de naranja, que no cumple los criterios para carcinoma inflamatorio. (Figura 2)
T4c	Ambos, T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio.



Figura 2. Estadio patológico Tumoral pT4b, el tumor invade y ulcera la piel.

33.4. Nódulos / ganglios linfáticos pN:

La evaluación de los ganglios linfáticos regionales. (pN) requiere el estudio de un número mínimo de 8 - 10 ganglios axilares en mama, o a menudo más, para asegurar que haya un muestreo adecuado. Este número recomendado no aplica en los casos en que se ha realizado procedimiento de ganglio centinela, en este caso el número medio es de 2 – 3 posterior a la toma de ganglio centinela. Para establecer la categoría pN es necesario como mínimo un ganglio con presencia o ausencia de cáncer documentado por histopatología. (Weaver, 2011). Las cadenas ganglionares que usualmente se evalúan son:

- **Ganglios axilares:** Niveles I. (axila baja), II. (intermedio) y III. (axilar apical).
- **Ganglios intramamarios:** Estos se sitúan usualmente en el cuadrante superior externo de la glándula mamaria, son infrecuentes.
- Ganglios mamarios internos, supraclaviculares e infraclaviculares. (Fitzgibbons *et al.*, 2020; Ellis, 2016; Brieley, 2017)

33.5. Tamaño de las metástasis:

Se deben medir los ganglios con metástasis macroscópicamente evidente y remitir para estudio histopatológico, además de los ganglios macroscópicamente negativos en su totalidad. Su evaluación se debe realizar con tinción de Hematoxilina – Eosina y de ser necesario se pueden utilizar otras técnicas como inmunohistoquímica o PCR.

- **Macrometástasis:** Miden más de 2 mm.
- **Micrometástasis:** Miden más de 0.2 mm, pero no más de 2 mm y /o están constituidas por más de 200 células. Si únicamente se evidencian micrometástasis la clasificación será pN1mi.

- **Células Tumorales aisladas:** (ITC) Son grupos pequeños de células tumorales menores a 0.2 mm o a 200 células; o células aisladas. Los nódulos que contienen ITC no se incluyen en el total de nódulos positivos. (pN0) (Fitzgibbons *et al.*, 2020; Ellis, 2016; Brieley, 2017; AJCC, 2017).

Tabla 4. Nódulos/ganglios linfáticos

pNx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
pN0	No se identificó histológicamente metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
pN0 (i +)	Solo ITC. (grupos de células malignas no mayores de 0,2 mm) en los ganglios linfáticos regionales. (detectado por H&E o IHC incluyendo ITC).
pN0 (mol +)	Hallazgos moleculares positivos. (RT-PCR), pero sin detección de metástasis en los ganglios linfáticos regionales por histología o IHC.
pN1mi	Micrometástasis. (> 0,2 mm y / o > 200 células pero ninguna > 2,0 mm).
pN1a	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis > 2,0 mm.
pN1b	Metástasis en ganglio centinela de la cadena mamaria interna ipsilateral con micrometástasis o macrometástasis. (excluido ITC).
pN1c	pN1a y PN1b combinados.
pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares. (al menos 1 depósito > 2 mm).
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos detectados clínicamente en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares.
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares. (al menos 1 depósito tumoral mayor de 2,0 mm) o metástasis en los ganglios infraclaviculares. (linfáticos axilares de nivel III).
pN3b	pN1a o pN2a en presencia de cN2B. (ganglios mamarios internos positivos por formación de imágenes); o pN2a en presencia de pN1b.
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

33.6. Metástasis M:

Esta clasificación se reserva para presencia de metástasis a distancia con evidencia microscópica y se registra como pM1. La clasificación MX ha sido eliminada y M0 no se recomienda, pues es un concepto indefinido. (Ellis, 2016).

En general este ítem no es evidenciado por el médico patólogo sino por

el clínicoO. (cM), por lo que no se incluye usualmente en los reportes histopatológicoS. (Fitzgibbons *et al.*, 2020; Ellis, 2016).

Tabla 5. Metástasis M.

M0	No hay evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia.
cM0(i+)	No hay evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia, pero existen depósitos detectados de forma microscópica o molecular en la sangre, médula ósea o un tejido aparte de los ganglios regionales, de ≤ 0.2 mm en una paciente sin signos o síntomas de metástasis.
M1	Metástasis detectada a distancia por clínica o imagen, con confirmación histológica > 0.2 mm

33.7. Estadio clínico anatómico:

El estadio anatómico se establece tomando en cuenta los valores obtenidos del TNM, sin embargo, la AJCC en su octava edición sugiere que se realice estadificación con grupos pronósticos, los que incluyen el estadio anatómico con el grado del tumor y el estado de los receptores hormonales. (ER, PR) y del HER2. Se asigna una **etapa de pronóstico clínico** a todas las pacientes independientemente del tipo de terapia que recibieron, mientras que la **etapa de pronóstico patológico** se asigna a aquellas pacientes que recibieron cirugía como tratamiento inicial, excluyendo a las que recibieron quimioterapia neoadyuvante. (AJCC, 2017; Koh y Kim, 2018).

Tabla 6. Estadío anatómico.

<i>Estadio</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
0	Tis	N0	M0
IA	T1 (incluye T1mi)	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 (incluye T1mi)	N1mi	M0
IIA	T0	N1*	M0
	T1 (incluye T1mi)	N1*	M0
	T2	N0	M0

<i>Estadio</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 (incluye T1mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Referencias Bibliográficas

- AJCC Cancer Staging Manual. (8th edition). American Joint Commission on Cancer: Chicago Illinois; Springer International Publishing; 2017.
- Brierley J. Gospodarowicz M. Wittekind C. Union for International Cancer Control. (UICC) TNM Classification of Malignant Tumours, Eighth Edition John Wiley & Sons, Ltd. 2017.
- Ellis IO. The Royal College of Pathologist. Pathology reporting of breast disease in surgical excision specimens incorporating the dataset for histological reporting of breast cancer- Appendix D. TNM classification of tumours of the breast. (UICC TNM 8). London; 2016. Disponible en: https://www.rcpath.org/uploads/assets/7763be1c-d330-40e8-95d08f955752792a/G148_BreastDataset-hires-Jun16.pdf
- Fitzgibbons P., Connolly J., Bose S., Chen Y., de Baca M., Edgerton M. et al. College of American Pathologists, Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Invasive Carcinoma of the Breast. Version: Breast Invasive Resection 4.4.0.0 Protocol Posting Date: February 2020. Disponible en: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>
- Koh J, Kim MJ. Introduction of a New Staging System of Breast Cancer for Radiologists: An Emphasis on the Prognostic Stage. Korean J Radiol. 2019;20(1):69-82. doi:10.3348/kjr.2018.0231
- Kummar V. Abbas A. Askin J. Robbins y Cotran Patología estructural y funcional. 9na ed. Barcelona España: Elsevier 2015.
- Rakha E. Ellis I. Invasive Ductal Carcinoma of No Special Type and Histologic Grade. En Dabbs D. Breast pathology, second edition. Philadelphia, Elsevier, 2017. P 491 - 505

Weaver D. Sentinel Node Biopsy and Lymph Node Classification in the 7th Edition Staging Manual, En: O'Malley F., Pinder S., Mulligan A, editors. Breast pathology, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. P295 – 205.

WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon. (France): International Agency for Research on Cancer; 2019 (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2).



Universidad
Nacional
de Loja

Mastología Básica

Primera edición

El conocimiento fisiopatológico y la interpretación clínica de la patología mamaria tanto benigna como maligna es el soporte fundamental para un correcto diagnóstico y tratamiento de los pacientes con enfermedades de la glándula mamaria.

El libro de Mastología Básica es un compendio que resume la importancia del diagnóstico precoz de la patología mamaria, tratamiento adecuado y la necesidad del trabajo conjunto de nuestros diferentes especialistas en el área porque la Senología o Mastología nace como un estudio global e integrador de la mama tanto normal como patológica. La idea es crear un enfoque clínico quirúrgico diferente, basado en criterios universales, documentados científicamente y aplicables desde cualquier punto de vista en nuestro medio. Este libro contiene treinta y tres capítulos los mismos que están estructurados en una forma didáctica para la investigación básica y avanzada de la patología mamaria. Desde la epidemiología, embriología y la descripción anatómica hasta las patologías benignas y malignas que se describen desde un punto de vista multidisciplinario para su correcto diagnóstico y tratamiento. Sin duda se requiere una constante actualización para lo cual extendemos nuestro compromiso en bienestar de nuestros colegas y del principal objetivo de esta iniciativa que es el paciente para la realización de una futura nueva edición.

