

11201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL REGIONAL "1º DE OCTUBRE"

DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
DEPARTAMENTO DE POSGRADO

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN ANATOMIA PATOLOGICA

TESIS

CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA, EN EL HOSPITAL REGIONAL "1º DE OCTUBRE." REVISION DE 6 AÑOS.

PRESENTA

DR. MIGUEL ANGEL JUAREZ EZQUIVEL

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA

DIRECTOR DE TESIS

DR. HUGO ROBERTO MOLINA CARDENAS

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2009

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



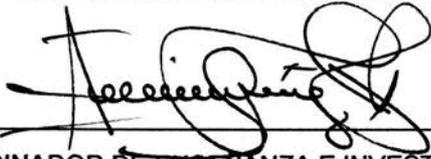
Vo. Bo.

DR. HUGO ROBERTO MOLINA CARDENAS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN ANATOMIA PATOLOGICA

Vo. Bo.

DR. ENRIQUE NUÑEZ GONZALEZ



COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

I.S.S.S.T.E.
SUBDIRECCION MEDICA

24 MAR 2003

Vo. Bo.

**COORDINACION DE CAPACITACION
DESARROLLO E INVESTIGACION**

M en C. JOSE VICENTE ROSAS BARRIENTOS



JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION

INDICE

I Introducción	1
II Marco teórico	2
2.1 Glándula mamaria	
III Anatomía patológica	5
3.1 Enfermedad fibroquística	
3.2 Lesiones benignas de mama	8
3.2.1 Fibroadenoma	
3.2.2 Tumor Phyloides	9
3.2.3 Papiloma intraductal	
IV Carcinoma de mama	10
4.1 Factores de riesgo	
V Métodos de diagnóstico	13
5.1 Exploración física	
5.2 Estudios de imagen	14
5.2.1 Mastografía	
5.2.2 Estudio citológico por punción con aguja fina	
5.2.3 Biopsia incisional	
5.2.4 Biopsia excisional y transoperatoria	

VI Variantes histológicas del cáncer de mama	15
6.1 Carcinoma "in situ"	16
6.2 Carcinoma lobulillar "in situ"	17
6.3 Carcinoma canalicular infiltrante	18
6.4 Carcinoma lobulillar invasor	
6.5 Carcinomas de muy alto grado de malignidad	
6.5.1 Carcinoma de células en "anillo de sello"	
6.5.2 Carcinoma metaplásico	
6.6 Carcinomas infiltrantes de pronóstico bueno	19
6.6.1 Carcinoma medular	
6.6.2 Carcinoma tubular	
6.6.3 Carcinoma mucinoso	
VII Etapas del cáncer de mama	20
VIII Tratamiento del cáncer de mama	21
IX Pronóstico del cáncer de mama	22
X Diagnóstico precoz del cáncer de mama	25
XI Coeficiente de correlación simple por rangos de Spearman	26
XII Objetivos	28

XIII Material y métodos	29
XIV Resultados	30
XV Discusión	32
XVI Conclusiones	35
XVII Anexo	36
XVIII Bibliografía	44

I INTRODUCCION.

El cáncer de mama ocupa el segundo lugar en frecuencia de las neoplasias malignas que se presentan en la mujer en México.

La incidencia del cáncer de mama se incrementa con la edad y es muy raro antes de los 25 años. La frecuencia de presentación por edad es del 5% en el grupo comprendido de 25 a 39 años; 19% de 40 a 49 años; 15.6% de los 50 a 59 años; 23% de 60 a 69 años y de 69 años o más 24%.

Durante 1997 en México, la tasa de mortalidad debida a neoplasias por 100 000 habitantes de 25 años o más fue de 11.9%, inmediatamente debajo de la registrada para el cáncer de cuello uterino.¹

En la población general, sólo 50% de los casos de cáncer de mama fue calificado como localizado y 41.1 % como diseminado con extensión a la región axilar y 8.9% con metástasis a distancia. En estas últimas etapas de la enfermedad, aun con el progreso de los tratamientos modernos, la supervivencia obtenida a los 5 años es del 69% si se ha diseminado regionalmente (a la axila); en caso de metástasis a distancia, el índice es del 18%. Esto contrasta con las cifras de control obtenidas de casos en que el tumor se confina a la glándula mamaria (localizado), en los que terapéuticas adecuadas aseguran supervivencias de 95% a cinco años, y de 82% a los 10 años.²

Aunque no se ha encontrado un modo de prevención del cáncer de mama, sí se ha identificado una serie de factores que mediante la evaluación juiciosa por parte del clínico permitirá determinar el riesgo probable de enfermedad mamaria maligna, tales como la edad, antecedentes familiares de cáncer de mama, nuliparidad, menopausia, tratamientos hormonales, diabetes y obesidad, etc., que al reconocerse en una mujer hacen que ésta sea objeto de vigilancia más estrecha por parte del médico, para que si llega a desarrollar un tumor de mama maligno, éste pueda detectarse en la etapa más temprana posible mediante la exploración física por parte de la misma paciente, del médico y mediante el empleo de auxiliares en el diagnóstico tales como la mastografía y la aspiración con aguja fina. Esto último tiene como propósito

ofrecer las mejores perspectivas de tratamiento y, por tanto, mejor pronóstico para las pacientes que sufren de esta terrible enfermedad.

II MARCO TEORICO.

2.1. GLANDULA MAMARIA (Características generales).

Las mamas son glándulas de secreción externa de tipo tubuloalveolar, cubiertas por una envoltura adiposa y se sitúan en la cara anterior del tórax. Su forma, límites y dimensiones sufren variaciones individuales que dependen de diferentes factores como estado hormonal, edad y raza. La glándula yace sobre el músculo pectoral mayor, separada de la aponeurosis de este músculo por una delgada capa de tejido adiposo. Los pezones están constituidos por piel más gruesa y de color diferente; alrededor de éstos se observan glándulas sebáceas o tubérculos de Morgagni.

En el pezón desembocan de 18 a 20 conductos galactóforos; la areola está constituida por fibras musculares circulares y radiadas, que se insertan en la cara profunda de la dermis areolar y del pezón; sus fibras rodean los conductos galactóforos terminales y su contracción produce la erección del pezón. El tejido glandular se encuentra inmediatamente debajo del músculo areolar, separado por tejido adiposo, el cual aumenta de espesor en la periferia; en este último transcurren arterias, venas, vasos linfáticos y nervios. El tejido adiposo, que configura la forma de la glándula, se dispone en cúmulos que ocupan celdillas constituidas por tabiques fibrosos denominados ligamentos suspensorios de Cooper que se originan de la envoltura glandular y se insertan en la cara profunda de la dermis. Histológicamente, la glándula mamaria tiene una estructura acinosa. Cada ácino o unidad secretora, está constituido por dos capas celulares. Una interna de células cuboides con función secretora y una externa de células fusiformes mioepiteliales con función contráctil. Varios ácinos forman un lobulillo y éstos a su vez originan entre 15 y 20 lóbulos. Cada lóbulo posee un conducto excretor que desemboca en el pezón y presenta una dilatación fusiforme terminal llamada seno galactóforo. A diferencia de los conductos de mediano y gran calibre, que no experimentan cambios morfológicos con los estímulos hormonales, los componentes de la unidad canaliculolobulillar son dinámicos, con grandes variaciones durante el embarazo y la lactancia, y modificaciones cíclicas durante las fases del periodo

menstrual. El epitelio de la unidad canaliculolobulillar tiene mayor actividad mitótica durante las fases progestacional del ciclo menstrual, que se inicia a partir de la ovulación; proliferan los conductillos en el interior de los lobulillos y las células de la capa basal adquieren vacuolas; de manera concomitante, el estroma se torna laxo. En contraste, durante la fase estrogénica, los conductillos están revestidos por dos capas de células y son escasos. Coincidiendo con la menstruación, hay necrosis del epitelio que se desprende hacia la luz del conducto y en el estroma progresivamente aparecen linfocitos. Este ciclo se repite, dependiendo de la concentración hormonal, de manera similar a lo que ocurre en el endometrio. Durante la gestación, hay un incremento progresivo de conductillos intralobulillares que progresivamente se dilatan y acumulan secreción intraluminal; al mismo tiempo, el estroma fibroso se atenúa y casi la totalidad de la glándula se torna parenquimatosa; este aspecto llega a su máximo al final del embarazo y persiste durante la lactancia; cuando ésta se suspende, las unidades canaliculolobulillares involucionan y adquieren un aspecto basal; el componente del estroma aumenta sobre todo a base de tejido adiposo, el cual predomina en las mujeres multíparas, lo que sugiere que el componente fibroso se pierde de modo progresivo con un mayor número de embarazos.

Después de la menopausia hay pérdida progresiva de unidad canaliculolobulillar, pero no de conductos grandes ni medianos, formados antes de la menarquia. Normalmente hay dilatación quística, disminución del estroma fibroso y aumento de la grasa.

III. ANATOMIA PATOLOGICA.

3.1 Enfermedad fibroquística.

Conocida también como enfermedad quística, mastopatía quística, hiperplasia quística, displasia mamaria, enfermedad de Reclus, enfermedad de Shimmelbusch, mazoplasia, mastitis quística crónica, etc. Recientemente, el College of American Pathologist ha recomendado el uso de términos alternativos como "cambios fibroquísticos" o "condición fibroquística", seguidos de la especificación de los componentes de la lesión, ya sea en el diagnóstico patológico o en el contenido del informe.⁷

La condición fibroquística de la mama es una lesión de extrema importancia por varios motivos: su alta frecuencia, la propiedad de algunos de sus subtipos de simular el aspecto clínico, radiológico, macroscópico y microscópico del carcinoma y por la posible relación de algunas lesiones, dentro del espectro de la enfermedad, con el carcinoma de mama.

La condición fibroquística primariamente afecta a la unidad canaliculolobulillar y hay una gran variabilidad en el aspecto macro y microscópico, dependiendo de la manifestación morfológica que predomine. Rosai sistematiza los cambios morfológicos de la siguiente manera:

- A. Formación de quistes
- B. Metaplasia apocrina
- C. Fibrosis del estroma
- D. Inflamación
- E. Hiperplasia epitelial

Los quistes pueden alcanzar gran tamaño pero en general son pequeños; de manera característica la pared tiene un color marrón o azul, debido a su contenido líquido cetrino, seroso o turbio.

Si estos quistes se rompen, estimulan una reacción fibrosa del estroma que se acompaña de macrófagos vacuolados y cristales de colesterol. La metaplasia apocrina se identifica en conductos dilatados y en quistes pequeños, y se

caracteriza por la presencia de células altas de citoplasma eosinofílico granular, indistinguibles de las células que normalmente revisten a las glándulas sudoríparas apocrinas. La característica fundamental de la célula apocrina es una constricción de citoplasma hacia la porción apical de la célula, en contacto con la luz; ésta es la expresión morfológica de un tipo peculiar de secreción que involucra una gran porción de la célula. Los núcleos contienen nucleolos prominentes.

La fibrosis acompaña de manera habitual a la condición fibroquística, aunque su grado y textura son muy variables. Las zonas densas y hialinizadas probablemente son el resultado de la rotura de quistes.

La inflamación crónica es un hallazgo común en la condición fibroquística; no constituye una alteración primaria y no se relaciona con infección. quizá se asocia también con ruptura de quistes y liberación del contenido en el estroma. Los elementos predominantes son linfocitos, histiocitos vacuolados y células plasmáticas.

La hiperplasia epitelial es el componente más relevante y problemático de la enfermedad fibroquística, así como la más significativa desde el punto de vista del pronóstico por su probable relación con el carcinoma de mama.

Dupont y colaboradores, así como Page y colaboradores han propuesto los términos de hiperplasia intraductal atípica e hiperplasia lobulillar atípica para lesiones que tienen algunos, pero no todos los datos que permiten establecer el diagnóstico de carcinoma in situ ductal o lobulillar. El riesgo de desarrollar carcinoma de mama en portadoras de estas proliferaciones es de cuatro a cinco veces mayor que el esperado para la población general. Basado en los datos de Dupont y Page, el *College of American pathologist* ha recomendado agrupar a las pacientes con enfermedad fibroquística en tres categorías: ⁹

1. Hiperplasia leve o ausencia de hiperplasia (sin riesgo aumentado para carcinoma invasor subsecuente)
2. Hiperplasia moderada o florida (riesgo de 1.5 a dos veces)
3. Hiperplasia atípica ductal o lobulillar (riesgo de cinco veces)

Esta clasificación por categorías adquiere un mayor significado cuando se sabe que, en presencia de carcinoma *in situ* ductal o lobulillar, el riesgo calculado de carcinoma invasor es 8 a 10 veces mayor que el esperado para la población general.

El carcinoma *in situ* es el punto final de la hiperplasia ductal atípica (8 a 10 veces mayor riesgo). Si se consideran además algunos factores adicionales, como la edad y el antecedente familiar de cáncer, el riesgo aumenta 11 veces en comparación con los casos de enfermedad no proliferativa.

El riesgo absoluto de cáncer de mama en mujeres con antecedentes familiares positivos e hiperplasia ductal atípica fue de 20% a 15 años, en comparación con 8% en mujeres con hiperplasia ductal atípica con antecedentes familiares negativos para cáncer de mama.

En general, el riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres con cambios fibroquísticos se considera similar al de la población general.

Un grupo adicional de lesiones proliferativas que con frecuencia se observan en el contexto de enfermedad fibroquística, es el constituido por las adenosis. Estas últimas son proliferaciones de conductos pequeños, muy juntos entre sí, que pueden confundirse con carcinoma infiltrante, sobre todo en estudios transoperatorios, en cortes por congelación.

Una de las variantes de adenosis se vincula con abundante tejido fibroso similar a una cicatriz retráctil y se conoce como adenosis esclerosante; en ocasiones, ésta es muy florida y macroscópicamente puede simular carcinoma, ya que tiene una consistencia muy dura también puede confundirse con carcinoma desde el punto de vista microscópico, sobre todo en cortes por congelación, ya que la proliferación epitelial florida y la fibrosis relacionada poseen un aspecto "infiltrante". La otra variante de adenosis, la adenosis microglandular, se caracteriza por la formación de pequeños conductos que con frecuencia tienen secreción intraluminal; usualmente presenta límites imprecisos e invade el estroma fibroso y adiposo de la mama. En las adenosis, los conductillos proliferantes están revestidos por dos capas de células.

Con frecuencia se identifican nódulos formados por conductillos ramificados que se rodean de tejido conectivo; a este cambio se le ha

denominado fibroadenomatosis, ya que su estructura es similar a la de los fibroadenomas, aunque a diferencia de éstos la lesión es difusa.

3.2 LESIONES BENIGNAS DE MAMA.

3.2.1 Fibroadenoma.

Es el tumor benigno más frecuente de la mama femenina, compuesto histológicamente por una proliferación bifásica epitelial y del estroma. El fibroadenoma crece como un nódulo esférico que está, por lo general, netamente delimitado y que se mueve libremente respecto al tejido mamario adyacente. Estos tumores aparecen frecuentemente en el cuadrante superoexterno de la mama. Varían de tamaño, desde menos de 1 cm a formas gigantes de 10 a 15 cm de diámetro, tiene consistencia firme, ahulada, homogénea, con una superficie micronodular brillante. Al corte son de color blanco grisáceo y con frecuencia contienen espacios de tipo hendidura. Desde el punto de vista histológico se caracteriza por proliferación ramificada de conductillos de la unidad canaliculolobulillar, que se rodea de tejido fibroso; éste puede ser laxo, de aspecto mixoide, o tener grados variables de hialinización. Por lo general es poco celular. En esencia, el fibroadenoma es un tumor mixto, ya que hay proliferación tanto de células epiteliales como de elementos mesenquimatosos. Hay dos variantes morfológicas de esta lesión: el fibroadenoma gigante, que se observa en mujeres jóvenes y tiene los mismos componentes histológicos pero llega a alcanzar un gran tamaño (más de 10 cm) y el adenoma tubular, que se caracteriza por el predominio de componentes epiteliales organizados de manera predominante en túbulos y no en conductos ramificados, con estroma escaso, aunque en ocasiones esta morfología coexiste con la del fibroadenoma típico. Se considera una tercera categoría; el fibroadenoma "celular", en el cual el componente mesenquimatoso es prominente, formado por numerosos fibroblastos sin atipia celular, así como mitosis en número variable. Casi nunca ocurre metaplasia ósea o cartilaginosa en el componente del estroma del fibroadenoma. En aproximadamente 1 % de

los casos de fibroadenoma, hay transformación maligna que involucra el componente epitelial. La mayoría de los casos genera carcinoma lobulillar; éste suele limitarse (in situ o dentro del fibroadenoma) y, por consecuencia, el pronóstico ha sido bueno en los casos informados.¹⁰

3.2.2 Tumor Phylloides.

Esta neoplasia mamaria es poco frecuente; ocurre en mujeres del mismo grupo de edad que el carcinoma.¹⁰ Por lo general alcanza un gran tamaño, aunque éste no es un dato fundamental para el diagnóstico ya que hay tumores *Phylloides* menores de 5 cm.

Macroscópicamente el tumor es redondeado, bien circunscrito y de consistencia firme; al corte, la neoplasia es sólida, blanco grisácea y está surcada por pliegues que le confieren un aspecto frondoso (de ahí el término *Phylloides*). Puede tener áreas de hemorragia, necrosis y degeneración quística.

Microscópicamente, en forma similar al fibroadenoma, es un tumor de componentes mixtos, epitelial y mesenquimatoso. El primero está constituido por estructuras glandulares de luces grandes, irregulares, casi siempre dilatadas o revistiendo espacios similares a grietas. El componente mesenquimatoso es muy celular y en función de éste se establece el diagnóstico y el potencial maligno de la lesión, histológicamente existen tres variedades, benigno, limítrofe y maligno. Los tumores *Phylloides* benignos (que son la mayoría) tienen un estroma fibroblástico con mezcla ocasional de adipocitos; los malignos, en contraste, presentan un estroma desproporcionado con respecto al elemento epitelial, el componente mesenquimatoso puede ser monomórfico o pleomórfico y la proliferación puede simular el aspecto de un fibrohistiocitoma, fibrosarcoma o liposarcoma. En ocasiones hay cartilago o hueso metaplásico o ambos, o bien neoplásico. De manera excepcional se encuentra músculo esquelético. Los criterios de Azzopardi y Salvadori son; bordes infiltrantes o que empujan en márgenes tumorales, crecimiento de los

componentes del tejido conectivo con diferenciación sarcomatosa, mitosis a razón de 10 por campo de alto poder y atipia celular

3.2.3 Papiloma intraductal.

La mayor parte de estas lesiones son solitarias y se encuentran en el interior de los conductos o senos galactóforos principales, se presenta en mujeres con un promedio de edad de 48 años. Representan proliferaciones papilares de células del epitelio ductal. Más del 80 % se inicia clínicamente como una secreción serosa o hemática espontánea y unilateral a través del pezón, mientras que el resto lo hace como nódulos palpables de pequeño tamaño o como zonas de mayor densidad mamográfica. Estos tumores no suelen tener mas de 1 cm de diámetro y están constituidos por múltiples papilas ramificadas, cada una de las cuales presenta un eje de tejido conjuntivo cubierto por células epiteliales y mioepiteliales. El crecimiento se produce en el interior de un conducto o seno galactóforo dilatado, en la proximidad del pezón. Es frecuente la metaplasia apocrina. El papiloma se puede infartar espontáneamente debido posiblemente a la posición de su tallo, dando lugar a una secreción de carácter hemorrágico. El consenso que existe en la actualidad es que la mayor parte de los papilomas intraductales solitarios son benignos y no son lesiones precursoras de carcinoma papilar. Sin embargo, los papilomas múltiples de conductos pequeños se deben diferenciar, ya que se acompañan de un incremento en el riesgo de aparición de carcinoma.¹⁰

IV. CARCINOMA DE MAMA:

4.1 Factores de riesgo.

Estos se refieren al conjunto de situaciones, elementos o factores cuya presencia es frecuente en el en el cáncer de mama y que en suma implican el "alto riesgo" de presentarlo; en otras palabras son los agentes que aumentan la

posibilidad de que se genere un cáncer de mama en determinada mujer. La presencia de dichos agentes no implica necesariamente que se sufra la enfermedad, y la presencia de éstos debe considerarse sólo como un riesgo de desarrollar la misma. ⁴

Edad. Como casi todos los padecimientos neoplásicos malignos, el cáncer de mama tienen una frecuencia particularmente alta en grupos de población de edad avanzada; sin embargo estadísticamente es importante desde el final del tercer decenio de la vida y alcanza su máxima expresión promedio durante el sexto decenio de edad. De hecho, un 77% de los casos nuevos y 84% de las muertes por cáncer de seno ocurren en mujeres de 50 años o más. Más del 80% de todos los casos ocurren en mujeres de más de 50 años. En México la edad promedio de presentación del cáncer de mama es de 57.3 años. ^{5,6}

Herencia. No existe evidencia clara de que el cáncer de mama sea un padecimiento hereditario; no obstante es bien conocido que hay aumento en la frecuencia de cáncer de mama en relación con la población general, en personas cuya ascendencia presenta el antecedente de haberlo padecido. Se menciona que el riesgo de una mujer es dos o tres veces más alto cuando hubo cáncer de mama en su familia. Por otro lado, los casos bilaterales del padecimiento en cuestión determinan en los descendientes un incremento de seis a nueve veces el riesgo normal, y los casos nuevos se observarán en épocas más tempranas de la vida. Se han encontrado dos genes variantes que parecen intervenir, el BCRA 1 y el BCRA2. Los genes p53 y BARD1 también parecen ser importantes. Los investigadores han identificado otros genes defectuosos que pueden causar cáncer de seno, entre los cuales están el BRCA3 y el Noey2 (que es una enfermedad heredada sólo del lado paterno de la familia). Estos hechos sugieren que el cáncer de mama se debe al crecimiento a partir de células genéticamente dañadas. Se considera un riesgo relativo de 2.1 si existe el antecedente de cáncer de mama en madre y hermana. ^{13,14,15}

Menarquia y menopausia. En la búsqueda de factores epidemiológicos de cáncer de mama, se ha observado que las pacientes tienen un aumento en el riesgo de padecerlo cuando la menarquia aparece en épocas tempranas, y esta misma relación se encuentra en mujeres cuya menopausia fisiológica ocurre después de los 50 años de edad, de modo que adquieren un riesgo doble de padecer cáncer de mama en relación con aquéllas en que dicho fenómeno ocurre a los 45 años de edad o menos.^{4,5}

Embarazo. Uno de los factores epidemiológicos de cáncer de mama es la relación que hay entre el riesgo de padecerlo y la nuliparidad. El embarazo temprano parece proporcionar protección contra la posibilidad de presentar cáncer de mama. Cuando el primer embarazo se presenta después de los 35 años de edad, la mujer pierde el efecto protector del mismo y adquiere el riesgo de la nulípara.

El primer embarazo a los 18 años de edad, disminuye en proporción de 66% el riesgo de padecer un cáncer de mama en relación con las nulíparas y primíparas tardías, porque se produce un cambio permanente en los factores que causan la transformación maligna del tejido de mama.

Los embarazos subsecuentes no proporcionan protección adicional; ésta sólo se adquiere cuando el embarazo llega a término pues el aborto se vincula frecuentemente con un aumento del riesgo de padecer la enfermedad.⁸ El riesgo relativo para el cáncer de mama para mujeres que tuvieron un primer hijo a los 26 años de edad o más es del 2.3.

Administración de hormonas.

Existe gran controversia en relación con el papel que desempeñan los anticonceptivos y el uso de estrógenos en el síndrome climatérico y el riesgo de cáncer de mama. En numerosos estudios epidemiológicos se señala que en la mayoría de las mujeres que utilizan anticonceptivos, no se ha demostrado ningún efecto, ni negativo ni positivo, en el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, en ciertos subgrupos el incremento de riesgo es controvertido. Los subgrupos con riesgo aumentado comprenden mujeres que utilizan anticoncep-

tivos por largos períodos a edad temprana, menos de 20 años, y antes de su primer embarazo, o bien en edades tardías, entre los 45 y 55 años, y también en aquellas que tienen antecedentes de biopsias efectuadas por padecimientos benignos de la glándula.

En gran cantidad de estudios se informa que el tratamiento estrogénico de reemplazo no incrementa el riesgo de cáncer de mama. Dos investigaciones recientes basadas en números apropiados de casos que recibieron tratamiento estrogénico de reemplazo por 15 años o más, comunican un riesgo relativo de 1.5 en pacientes que usaron dicho tratamiento por 20 años o más. El otro estudio, basado en casos y controles de 20 a 54 años, encontró un riesgo relativo de 1.7 en mujeres con ooforectomía bilateral que utilizaron terapéutica estrogénica por 15 años o más, y un riesgo de 2.0 en pacientes histerectomizadas que tenían uno o los dos ovarios intactos, con similar duración del tratamiento.^{18,19,20}

V METODOS DE DIAGNOSTICO.

5.1 Exploración física.

La exploración física de las glándulas mamarias comprende la inspección y palpación. La inspección se divide en estática y dinámica; se efectúa con la paciente sentada, cuyos tórax y brazos deben hallarse descubiertos y bajo una iluminación adecuada, la palpación se inicia en los huecos axilares mediante presión firme contra las costillas, se continúa con la palpación de los huecos supraclaviculares donde se investiga la presencia de ganglios y finalmente la palpación de las mamas se inicia en el cuadrante inferior externo, y se continúa siguiendo una serie de líneas paralelas entre si y perpendiculares a la longitud que pasa por el pezón, desde el surco submamario hasta la clavícula. Sin embargo la sensibilidad de estas técnicas es limitada, únicamente 60% de los tumores detectados por mastografía son palpables. La impresión clínica es incorrecta en cerca del 15% de los casos considerados como lesiones benignas y del 10% en casos considerados como malignas.³

5.2 ESTUDIOS DE IMAGEN.

5.2.1 Mastografía.

Comprende radiografías simples de mama en proyecciones laterales, cefalocaudales y ocasionalmente tangenciales, mediante el empleo de dosis mínimas de radiación ionizante, en el espectro de 0.026 a 0.16 rad. Su principal utilidad se encuentra en la detección temprana de cáncer de mama. Es conocida la reducción de la mortalidad en 20 a 30% en las mujeres mayores de 50 años. ¹¹

5.2.2 Estudio citológico por punción aspiración con aguja fina.

Es una técnica segura y económica para el diagnóstico de lesiones mamarias palpables. Su fiabilidad, en manos de personal bien entrenado, permite la toma de decisiones preoperatorias como tratamiento conservador o neoadyuvante previo a la intervención quirúrgica.

La citología en estadísticas múltiples, se ha demostrado que es diagnóstica en un porcentaje que oscila entre el 77 y el 99%, con una media de 87%. Si el diagnóstico citológico se asocia al estudio radiológico y al estudio clínico, entre los 3 el resultado final es algo mayor del 99%. Las indicaciones para su realización son en primer lugar clínicas, principalmente cuando se presenten secreciones espontáneas o provocadas en el pezón, la presencia de nódulos mamarios palpables, de zonas densas, o bien la palpación de adenopatías. El estudio citológico es útil también en la valoración de los receptores estrogénicos y progesteronales y en estudios de cinética celular. ¹⁰

5.2.3 Biopsia incisional . La sensibilidad de este método depende en buena medida del tamaño de la lesión y así, en tumores de 2.5 cm de diámetro, es mayor de 90 por ciento.

5.2.4 Biopsia excisional y transoperatoria. Por muchos años, la realización de una biopsia abierta de un nódulo de mama seguida por el estudio de cortes por congelación y la mastectomía en caso de positividad, ha sido el método habitual en el diagnóstico del carcinoma de mama. Esta situación ha cambiado en los últimos años. Aunque el estudio por congelación en manos experimentadas tiene prácticamente 0% de falsos positivos menos de 1 % de falsos negativos y los diagnósticos diferidos son menores de 5%.

VI VARIANTES HISTOLOGICAS DEL CANCER DE MAMA

Se reproduce la clasificación de los carcinomas de mamas de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS). ^{1,2,11}

1. No invasores:

- Intracanalicular
- Carcinoma lobulillar in situ

2. Invasores:

- Carcinoma canalicular invasor
- Carcinoma lobulillar invasor
- Carcinoma medular
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma tubular
- Carcinoma papilar invasor
- Carcinoma adenoideo quístico
- Carcinoma secretor
- Carcinoma apocrino
- Carcinoma metaplásico:

- Epidermoide
- Fusocelular
- Osteocartilaginoso
- Mixto

3. Otros

4. Enfermedad de Paget del pezón

6.1 Carcinoma in situ

El carcinoma intraductal "in situ " (CADIS) tiene varios subtipos morfológicos: comedocarcinoma, carcinoma papilar, sólido, cribiforme, micropapilar. El comedocarcinoma se caracteriza por la proliferación neoplásica de células de los conductos grandes de la unidad canaliculolobulillar, tiene actividad mitótica prominente, sin estroma conectivo y posee necrosis central en grandes focos o en forma individual, esto último es un requisito indispensable para el diagnóstico de la lesión. En los focos de necrosis por lo regular hay calcificación y ésta puede identificarse en estudios radiológicos. Macroscópicamente se observa un grupo de conductos de paredes gruesas con parénquima de mama normal entre ellos; a la presión sale un material espeso y blanco amarillento como el que se observa en los comedones. Este material es la necrosis central de las células neoplásicas en la luz de los conductillos. Su aspecto es similar a la llamada comedomastitis. Cuando se identifica esta lesión es necesario incluir numerosos cortes de tejido con el objeto de identificar áreas de invasión; si éstas se encuentran, se debe cuantificar el componente invasor y el componente in situ. Aun cuando no se demuestre invasión de manera convincente, se sabe que ésta puede hallarse en aproximadamente 21 % de los casos, lo cual explica que un porcentaje significativo de pacientes con este tipo de carcinoma intraductal tenga metástasis axilares.

El carcinoma papilar in situ es una lesión poco frecuente que se origina de "novo" y menos frecuentemente sobre la base de papilomas preexistentes. El

diagnóstico se basa en las características histológicas de la lesión que, de forma paradójica, es más simple que la observada en los papilomas intraductales: tallos fibroconectivos vascularizados rodeados por una sola capa de células uniformes, de núcleos hipercromáticos con actividad mitótica anormal. Otras formas de proliferación intraductal incluyen las variantes sólida, cribiforme, micropapilar e hipersecretora quística. Puede ocurrir también "cancerización" de lobulillos y la coexistencia de carcinoma intraductal e intralobulillar en la misma unidad canaliculolobulillar. En forma menos frecuente se pueden identificar células en "anillo de sello" y evidencia de diferenciación apocrina.

6.2 Carcinoma lobulillar in situ

Histológicamente se caracteriza por la proliferación intralobulillar de células neoplásicas uniformes en tamaño, pequeñas, con núcleos redondos, sin actividad mitótica prominente; los lobulillos se encuentran distendidos y totalmente ocupados por células neoplásicas. La atipia, necrosis y el pleomorfismo son mínimos o ausentes. Puede ocurrir también extensión hacia los conductillos vecinos, y este dato no afecta el pronóstico. En ocasiones, el crecimiento de la lesión puede adoptar un aspecto cribiforme o micropapilar.

La evolución de esta lesión es controversial, pero hay acuerdo en lo siguiente:

1. Veinticinco a treinta por ciento de las pacientes generará carcinoma invasor.
2. Este riesgo se aplica a ambas mamas, aunque es mayor en la que se hizo la biopsia.
3. El carcinoma invasor subsecuente puede ser ductal o lobulillar.
4. Si una paciente con el diagnóstico de carcinoma lobulillar in situ se examina periódicamente, la posibilidad de que muera a consecuencia de esta lesión es mínima.

6.3 carcinoma canalicular infiltrante

Este tumor es la neoplasia maligna más frecuente de la mama. Macroscópicamente se caracteriza por presentar un nódulo de color blanco grisáceo, con límites poco precisos, infiltrantes, con estrías amarillentas y una consistencia peculiar, arenosa. La consistencia aumentada y las estrías amarillentas se deben al incremento notable en fibras elásticas que, no existen en los conductillos de la unidad canaliculolobulillar. El tamaño de la lesión es muy variable. Cuando es menor de 1 cm, se le considera como carcinoma de mama mínimo. El tamaño es uno de los datos necesarios para establecer el estadio clínico en el carcinoma de mama.

Microscópicamente hay gran variedad de patrones que incluyen formas sólidas, cribiformes, seudoglandulares, mixtas, etc. Las células son grandes, con núcleos de membrana nuclear angulada, cromatina densa o grumosa, actividad mitótica anormal y nucleolos prominentes; el citoplasma es eosinofílico, en regular cantidad. En el diagnóstico histológico se debe proporcionar el grado de malignidad, que se basa en la capacidad de formación de estructuras que recuerdan glándulas o en la atipia nuclear, o en ambas y en la cuantificación de mitosis. El tumor puede tener necrosis en cantidad variable así como áreas de diferenciación apocrina, mucinosa, epidermoide o de células claras. Cerca de 60% de los casos tiene calcificaciones gruesas o finas. Se encuentra invasión a los vasos linfáticos en 35% de los casos y a los vasos sanguíneos en cinco por ciento.

6.4 Carcinoma lobulillar invasor

Se caracteriza por la proliferación de células de tamaño pequeño, no cohesivas, con núcleos regulares de cromatina dispersa, nucleolo pequeño y citoplasma escaso, que se disponen en "filas indias" rodeadas por un estroma fibroso denso, con focos de elastosis periductal o peri-venosa. No es requisito encontrar un residuo in situ para establecer el diagnóstico y éste se basa en las características citológicas de la lesión.

6.5 Carcinomas de muy alto grado de malignidad

6.5.1 Carcinoma de células en "anillo de sello". Esta neoplasia constituye, en la mayoría de los casos una variante de carcinoma lobulillar. Se caracteriza por la proliferación de células que acumulan mucina intracitoplásmica en grandes vacuolas y desplazan el núcleo hacia la periferia.

6.5.2 Carcinoma metaplásico. Es una variante poco diferenciada de carcinoma de mama, en la que el componente predominante tiene un aspecto sarcomatoide. Desde el punto de vista histológico puede simular fibrosarcoma, fibrohistiocitoma maligno, sarcoma osteógeno, condrosarcoma rabdomiosarcoma o una mezcla de estructuras morfológicas. En ocasiones se presenta una transición entre el componente epitelial y el sarcomatoso, y cuando ello no es así la identificación del cambio metaplásico depende de la demostración inmunohistoquímica de marcadores epiteliales en las células neoplásicas. Cuando esto tampoco es positivo, estas lesiones deben considerarse verdaderos sarcomas primarios de la mama. La conducta biológica es más agresiva que la esperada para el carcinoma infiltrante habitual y la diseminación suele ser hematogena.

6.6 Carcinomas infiltrantes de pronóstico bueno

6.6.1 Carcinoma medular. Esta variante se observa en mujeres menores de 50 años. Macroscópicamente es grande, bien limitado, de aspecto parenquimatoso y consistencia blanda. Desde un enfoque histológico se caracteriza por proliferación de células muy pleomórficas, con patrón de crecimiento difuso y bordes empujantes. Un requisito indispensable para establecer el diagnóstico es la mezcla de células neoplásicas con abundantes linfocitos, cuya estructura morfológica en conjunto recuerda a la de un ganglio linfático con metástasis. La supervivencia a este tipo de carcinoma es de 84% a 10 años, en contraste con la que se observa en el carcinoma infiltrante habitual (63%) y es aun mejor si el tumor es pequeño.

6.6.2 Carcinoma tubular bien diferenciado. Esta variante, de manera característica, forma un nódulo pequeño (cerca de 1 cm) y al microscopio parece una lesión benigna formada por túbulos angulados revestidos por una sola capa de células uniformes que proliferan en un estroma fibroso denso. Casi nunca hay mitosis, necrosis ni pleomorfismo marcado. En un porcentaje significativo de casos se presenta un componente de carcinoma intraductal vinculado. El pronóstico es excelente, aunque esta lesión se vincula con frecuencia a multicentricidad, bilateralidad y recurrencia, en el caso de excisión local como único tratamiento.

6.6.3 Carcinoma mucinoso. Esta lesión se observa en posmenopáusicas y se conoce también como carcinoma coloide, mucoide o gelatinoso. Macroscópicamente es bien limitado, con tabiques fibrosos. Desde el punto de vista histológico se caracteriza por células neoplásicas que "flotan" en grandes cúmulos de moco extracelular. Es importante distinguir los carcinomas mucinosos puros de aquellos carcinomas infiltrantes, en los que hay un componente mucinoso. Los primeros producen una supervivencia muy buena y casi ausencia de metástasis ganglionares (2 a 4%), mientras que los segundos se comportan como carcinomas infiltrantes ordinarios. Otras neoplasias mamarias, poco frecuentes, incluyen el carcinoma apocrino, el tumor carcinoide, el carcinoma epidermoide y el carcinoma cribiforme.

VII ETAPAS DEL CANCER DE MAMA.

(según el *American Joint Committee on Cancer*):^{13,14}

- ETAPA 0: Enfermedad In situ (en el sitio) en la cual las células cancerosas se mantienen en su ubicación original dentro del tejido mamario.
- ETAPA I: Tumor menor a 2 cm de diámetro, sin dispersarse más allá del seno.
- ETAPA IIA: Tumor de 2 a 5 cm de diámetro, sin extensión a ganglios linfáticos axilares, o tumor de menos de 2 cm con extensión a los nódulos linfáticos en la axila.

- ETAPA IIB: Tumor mayor a los 5 cm de diámetro sin extensión a ganglios axilares o tumor de 2 a 5 cm con extensión a estos ganglios.
- ETAPA IIIA: Tumor menor de 5 cm con extensión a ganglios axilares unidos entre sí o a otras estructuras, o tumor mayor de 5 cm con extensión a ganglios axilares.
- ETAPA IIIB: Tumor con invasión a la piel o adherido a la pared torácica, o extendido a ganglios linfáticos dentro de la pared torácica a lo largo del esternón.
- ETAPA IV: Tumor de cualquier tamaño extendido más allá del seno y la pared torácica, como el hígado, huesos o pulmones.

VIII TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA.

La selección del tratamiento inicial está basada en muchos factores. Para los cánceres en etapas I, II ó III, las principales consideraciones son tratar adecuadamente el cáncer y evitar la recurrencia, ya sea en el lugar del tumor original (local) o en cualquier otra parte del cuerpo (metastásica). Para la etapa IV, el objetivo es mejorar los síntomas y prolongar la supervivencia, sin embargo, en la mayoría de los casos el cáncer en etapa IV no se puede curar.

13

- La cirugía puede consistir sólo en extracción del tumor (tumorectomía), o mastectomía parcial, total o radical, por lo general con la remoción de uno o más ganglios linfáticos de la axila. A menudo se utilizan procedimientos especiales para encontrar los ganglios linfáticos a los que más probablemente se ha diseminado el cáncer (ganglio centinela).
- Se puede dirigir terapia por radiación al tumor, la pared torácica o a otros tejidos que se conoce o se sospecha queden con células cancerosas.
- La quimioterapia se utiliza para ayudar a eliminar las células cancerosas que aún puedan quedar en la mama o que ya se hayan diseminado a otras partes del cuerpo.
- Se utiliza terapia hormonal con tamoxifen para bloquear los efectos del estrógeno que de otra manera puede ayudar a las células cancerosas a

sobrevivir y crecer. La mayoría de las mujeres con cánceres de mama que presentan estrógeno o progesterona en su superficie se benefician del tratamiento con tamoxifen. Una nueva clase de medicamentos denominados inhibidores de la aromataasa, como Aromasin, han demostrado ser tan buenos como o posiblemente mejores que el tamoxifen en mujeres con cánceres de mama en la etapa IV.

La mayoría de las mujeres recibe una combinación de estos tratamientos. Para los tumores en etapa 0, el tratamiento estándar es la mastectomía o tumorectomía más radiación. Para los casos en etapas I y II, lo recomendado es tumorectomía más radiación o mastectomía con la disección de, por lo menos, un "ganglio centinela".

Después de la cirugía se puede recomendar quimioterapia o terapia hormonal o ambas. La presencia de tejido canceroso del seno en los ganglios linfáticos axilares es muy importante para la definición de la etapa del proceso y el tratamiento y seguimiento apropiados.

Las pacientes en la etapa III por lo general se tratan con cirugía seguida de quimioterapia con o sin terapia hormonal. También se puede considerar la radioterapia bajo circunstancias especiales.

El cáncer de seno en etapa IV se puede tratar con cirugía, radiación, quimioterapia, terapia hormonal o una combinación de éstas (según la situación).

IX PRONOSTICO DEL CANCER DE MAMA.

Los programas de detección precoz de cáncer de mama han demostrado claramente que un diagnóstico precoz determina una reducción en la mortalidad y permite una mejor calidad de vida. Este resultado se debe atribuir casi exclusivamente a la mamografía que permite realizar el diagnóstico precoz del cáncer de mama, es decir el diagnóstico en la etapa preclínica.

21.22.23

De acuerdo a los siguientes criterios se considera al cáncer de mama una enfermedad adecuada para screening:

- 1) Ocupa en segundo lugar en frecuencia de neoplasias en la mujer.
- 2) La enfermedad tiene una larga fase preclínica, se calcula que este tumor requiere seis a ocho años para alcanzar un tamaño de un centímetro de diámetro. Este largo período de crecimiento es definido como preclínico por la dificultad de reconocer el tumor en el examen físico. La detección mamográfica precede a la detección clínica en dos a tres años.
- 3) Las técnicas de screening son bien toleradas y relativamente baratas. Estas consisten en la mamografía, examen clínico de la mama y autoexamen de mama.
- 4) Existen terapéuticas efectivas con mínima morbilidad para la enfermedad en estadio temprano.

Alrededor del 70-80% de los cánceres de mama detectados mediante el diagnóstico precoz tienen buen pronóstico. De éstos un 20% de los cánceres serán carcinoma in situ, de un 20 a un 25% serán lesiones invasivas menores de 1cm, y un 25% lesiones invasivas entre 1 y 2 cm de diámetro.

El beneficio de la detección temprana se relaciona fundamentalmente con la detección de tumores pequeños y la ausencia de metástasis ganglionares.

Cuanto menor el tamaño tumoral mejor el pronóstico, además la presencia de metástasis ganglionares se relaciona con mayor tamaño tumoral. Por ejemplo: las pacientes con tumor menor a 1cm de diámetro y ausencia de metástasis ganglionares tienen una sobrevida libre de enfermedad a los 20 años de 80-90%. Con tumor entre 1.1 y 2 cm la sobrevida a los 20 años es de 70-80%.

Las pacientes con tumor de menor tamaño no sólo tienen un pronóstico vital más favorable, sino que las opciones terapéuticas son menos mórbidas.

La etapa clínica del cáncer de mama es el mejor indicativo para el pronóstico (resultado probable), además de otros factores. Los índices de supervivencia de cinco años para los individuos con cáncer mamario que reciben el tratamiento apropiado son aproximadamente:

- 95% para la etapa 0
- 88% para la etapa I
- 66% para la etapa II
- 36% para la etapa III
- 7% para la etapa IV

El examen clínico de la mama es una parte integral de la detección del cáncer de mama, aunque se dispone de pocos datos científicos que apoyen su eficacia como una modalidad de detección única. Varios estudios randomizados han incorporado el examen clínico de mama (ECM) dentro de los programas de detección temprana resultando en un amplio rango de detección de cáncer con el ECM sólo (3 a 57%); cuando se combina con la mamografía el rango de detección mejora al 74%, aunque la mayoría de los cánceres son detectados con mamografía sola (96%).

Hay datos que apoyan que el examen clínico de mama es un método complementario a la mamografía, dado que existiría un porcentaje de cánceres, de alrededor de un 3%, sólo detectable por el primer método. Por lo cual queda demostrado que el ECM sigue siendo una maniobra semiológica inexcusable del examen clínico.

El autoexamen de mama es un método barato de detección de cáncer de mama que ha sido estimulado por los proveedores de cuidado de salud por décadas.

Foster y col. estiman que el autoexamen de mama reduce la mortalidad por cáncer de mama en aproximadamente un 25%. Se acepta que dicha práctica puede ser particularmente beneficiosa en sociedades donde el screening mamográfico de rutina no está disponible y es aplicado por mujeres que tienen capacitación y ejecutan con eficacia la técnica.^{23,24}

X DIAGNOSTICO PRECOZ DEL CANCER DE MAMA (screening)

Definición de cribado ó diagnóstico precoz (inglés screening) (OMS):^{21,22,23}

“Es la identificación presuntiva de sujetos afectados por una enfermedad o anomalía que hasta entonces pasaba desapercibida, con ayuda de test diagnósticos, exámenes u otras técnicas de aplicación rápida”.

Permite realizar una clasificación entre población posiblemente afectada por una enfermedad dada, y la población probablemente sana.

No es una prueba diagnóstica definitiva, por lo que las personas con resultado positivo en el test de cribado deben someterse a pruebas de diagnóstico más seguras para confirmar la enfermedad. Por ejemplo: la mamografía es una prueba de cribado/screening del cáncer de mama pero el diagnóstico definitivo se obtiene por biopsia de la lesión.

Las pruebas de cribado pueden utilizarse de dos formas:

- En toda la población (Cribado masivo poblacional)
- En la consulta clínica mediante la búsqueda activa de casos (case finding)

La mejor evidencia que apoya el valor del screening mamográfico en la reducción de la mortalidad por cáncer de mama, surge de estudios randomizados en los cuáles un grupo de mujeres a quienes se les realiza screening mamográfico se compara con un grupo control dónde el mismo no se realiza.^{22,23,24}

El primer estudio de detección de cáncer mamario con asignación al azar, el Health Insurance Plan of Greater New York (HIP), comenzó en 1963 y tuvo un

seguimiento de 18 años, demostrando un 25% de reducción de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres entre 50 y 64 años de edad, en quienes recibieron mamografía de 2 proyecciones anuales más examen clínico de mama.

El estudio de Estocolmo mostró un 38% de reducción de mortalidad con mamografía simple cada 24-28 meses.

El Two County usando mamografía de proyección única con un intervalo de 33 meses encontró un 34% de reducción de la mortalidad.

En el estudio Malmo se usaron mamografías de 2 proyecciones en el primer examen, el número posterior de vistas se definió dependiendo de la densidad del tejido mamario, usando intervalos de 18-24 meses, se redujo la mortalidad en 20% en mujeres mayores de 55 años.

El estudio Edimburgo verificó una reducción de la mortalidad de un 20%, con 2 enfoques mamográficos y examen clínico de mama realizados anualmente.

XI COEFICIENTE DE CORRELACION SIMPLE POR RANGOS DE SPEARMAN

Esta prueba estadística permite medir la correlación o asociación de dos variables y es aplicable cuando las mediciones se realizan en una escala ordinal, aprovechando la clasificación por rangos.²⁵

El coeficiente de correlación de Spearman se rige por las reglas de la correlación simple de Pearson, y las mediciones de este índice corresponden de + 1 a - 1, pasando por el cero, donde este último significa no correlación entre las variables estudiadas, mientras que los dos primeros denotan la correlación máxima.

La ecuación utilizada en este procedimiento, cuando en el ordenamiento de los rangos de las observaciones no hay datos empatados o ligados, es la siguiente:

$$R_s = 1 - \frac{6 \sum d^2}{N^3 - N}$$

donde:

r coeficiente de correlación de Spearman,

d^2 diferencias existentes entre los rangos de las dos variables, elevadas al cuadrado,

N = tamaño de la muestra expresada en parejas de rangos de las variables, y

Σ = sumatoria.

En diversos estudios se ha encontrado una correlación diagnóstica clínico patológica que varía del 86 al 99 % dependiendo de las series, reportándose que las principales causas de divergencia en el diagnóstico fueron debidas a errores en las interpretaciones de la mamografía.^{26,27,28}

Más del 70% de los cánceres de mama son autodectados por las propias pacientes y son simplemente confirmados por los médicos. La combinación del examen clínico de mama con la mamografía permite la detección del 96% de los casos de cáncer de mama.

XII. OBJETIVOS:

General:

Identificar la correlación clínico patológica en pacientes con cáncer de mama, mediante la revisión del diagnóstico clínico y el reporte histopatológico referido en 500 pacientes sometidas a mastectomía en el Hospital Regional "1º de Octubre" del ISSSTE, de enero de 1995 a diciembre del 2001.

Secundarios:

Describir las características clínicas presentadas en las pacientes con cáncer de mama.

Identificar las variantes histológicas del cáncer de mama

XIII MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, transversal, mediante la revisión de 500 expedientes, así como los archivos de piezas quirúrgicas con diagnóstico de cáncer de mama, que fueron sometidas a mastectomía radical modificada, los cuales fueron seleccionados en forma secuencial entre enero de 1995 a diciembre de 2001, en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Regional "1º de Octubre" del ISSSTE.

Una vez seleccionados los casos, se recolectaron los datos identificando las siguientes variables: edad; diagnóstico clínico e histopatológico, este mediante la revisión de las laminillas de los cortes histológicos de manera conjunta con el médico adscrito; localización topográfica de la lesión en mama; antecedentes familiares de carcinoma mamario, nuliparidad; uso de anticonceptivos y finalmente la correlación diagnóstica clínico patológica.

El análisis estadístico incluyó medidas de tendencia central, mediante el empleo de los paquetes estadísticos de Excell, Epi info 6.0 y coeficiente de correlación de Spearman resumiéndose las variables continuas con media y las variables cualitativas con porcentajes.

XIV RESULTADOS:

El rango por edades dividido en décadas estuvo comprendido entre los 33 y los 89 años, con una edad media de 51.6 años, la mayor incidencia se encontró en los grupos de edad entre 50-59 años, con 250 casos de ellos (Tabla 1).

De acuerdo al diagnóstico histopatológico, se encontraron 418 casos de carcinoma canalicular infiltrante, 45 casos de carcinoma lobulillar infiltrante, 5 de carcinoma coloide, 2 casos de carcinoma medular, 5 casos de carcinoma canalicular "in situ", 2 de carcinoma lobulillar "in situ", 12 casos de carcinoma canalicular infiltrante con áreas de mucinoso, 2 casos de carcinoma papilar, 3 casos con hiperplasia ductal atípica y 6 casos con reporte de tumor phylloides (tabla2).

En 266 casos la localización del tumor se encontró en la mama izquierda (53.2%); 226 en la mama derecha (45.2%) y 8 casos fueron bilaterales (1.6%). El cuadrante supeexterno fue la ubicación mas frecuente con 334 casos (66,8%); cuadrante superointerno 41 casos (8.2%); cuadrante inferoexterno 43 casos (8.6%); cuadrante inferointerno 31 casos (6.2%); región retroareolar 51 casos (Tablas 3 Y 4).

Se reportaron 109 casos con el antecedente de tener un familiar con diagnóstico de cáncer de mama (21.8%) y 391 (78.2) casos en los cuales se negó el antecedente (Tabla 5).

Con respecto a la paridad se reportaron 46 casos (9.2%) que correspondieron a nulíparas, el resto 454 (90.8%) casos habían tenido al menos un embarazo llegado a término (Tabla 6).

El uso de anticonceptivos orales se reportó en 295 casos (59%), y 205 (41%) negaron su utilización (Tabla 7).

El coeficiente de correlación de Spearman fue de 0.99, cercano al valor crítico de 1.0, con un nivel de significancia de 0.05 lo que nos indica que existe una adecuada correlación diagnóstica entre la valoración efectuada por el clínico y la realizada por el patólogo, ya que de 500 reportes clínicos de carcinoma de mama, solamente en 6 casos el reporte histopatológico difirió al diagnosticarse como tumor phylloides.

XV DISCUSION:

Los grupos de edad con mayor incidencia de cáncer de mama se encontraron comprendidos entre los 40 y 50-59 años, este hecho coincide con estudios similares en lo referido a que la mayoría de estas neoplasias se descubren poco antes, durante o poco después de la menopausia, el cáncer de mama es infrecuente antes de los 25 años de edad, pero a partir de este momento se produce un aumento progresivo de la frecuencia hasta la menopausia seguido de un aumento mas lento durante el resto de la vida, las mujeres cuya menopausia natural ocurre entre los 45 años tienen un 50% de posibilidades de sufrir cáncer de mama en comparación con aquellas cuya menopausia ocurre después de los 55 años.^{2,3} Se ha señalado que la menopausia artificial por ovariectomía bilateral o radiación pélvica aminora notablemente este riesgo.^{5,6}

Las variantes histológicas del cáncer de mama se han correlacionado con su comportamiento biológico; así, los tumores bien diferenciados, como el papilar, mucinoso y medular, tienen mejor pronóstico que el canalicular infiltrante, sin patrón específico, o el lobulillar, en este estudio se encontró que el 83.6% correspondió a carcinoma canalicular infiltrante (418 casos); 9% a la variedad de carcinoma lobulillar infiltrante (45 casos); 5 casos de carcinoma coloide (1%); 2 casos de carcinoma medular (0.4%); 5 casos de carcinoma canalicular "in situ" (1%); 2 casos de carcinoma lobulillar "in situ" (0.4) lo cual nos refleja la alta proporción de neoplasias originadas de los conductos que conllevan un mal pronostico.^{7,8,9,10,11}

Algunos autores¹² plantean que el carcinoma de la mama izquierda es 11% mas frecuente que en la derecha, siendo un enigma para ellos la razón de esta frecuencia mayor. Otros, que ambas glándulas mamarias son atacadas en proporciones iguales y que no existe un predominio notable en la localización. En este estudio la mama izquierda fue la localización mas frecuente con 266 casos (53.2%); ubicándose en el cuadrante superoexterno en el 66.8% (266 casos).

En términos generales, el antecedente de cáncer mamario en algún familiar de primer grado (madre, hermana o hija) confiere un riesgo doble de sufrir carcinoma mamario. Estas relaciones han sido estudiadas en forma minuciosa y, entre mayor sea el antecedente familiar, por ejemplo número y cercanía de los familiares afectados, mayor es la posibilidad de sufrir cáncer.
13,14.15.16

En nuestra casuística se reportaron 109 casos con el antecedente de tener un familiar con diagnóstico de cáncer de mama (21.8%) y 391 casos en los cuales se negó el antecedente (78.2%), lo cual nos indica que existe un buen porcentaje que se relaciona con este factor.

Las nulíparas tienen un mayor riesgo¹⁸ y las mujeres que dieron a luz antes de los 20 años de edad tienen un menor riesgo de sufrir carcinoma mamario. En nuestro estudio se reportaron 46 casos (9.2%) que correspondieron a nulíparas, el resto 454 casos habían tenido al menos un embarazo llegado a término (90.8%), lo cual nos muestra una escasa relación con este factor, posiblemente debido al tipo de paciente que se ve en nuestro hospital, la mayoría son madres trabajadoras o bien derechohabientes.

Con frecuencia se proponen teorías hormonales para explicar la causa posible del carcinoma mamario, pero no logran demostrarse. Este factor parece bastante lógico debido a que se ha observado que el riesgo de sufrir cáncer mamario disminuye cuando se efectúa ooforectomía bilateral durante el cuarto decenio de la vida. Así mismo, la estimulación del crecimiento del cáncer mamario con estrógenos sugiere que estas hormonas juegan algún papel en la carcinogénesis. Las especificaciones de esta relación no se han comprobado, aunque se están estudiando determinaciones de hormonas endógenas. Las hormonas exógenas y su posible función en el riesgo de cáncer han sido estudiadas en forma minuciosa, pero todavía quedan muchos puntos por aclarar. Se sabe que la mayoría de las mujeres menopáusicas que toman estrógenos sustitutivos durante menos de cinco años no tiene mayor riesgo, pero después de 10-15 años de uso, el riesgo probablemente es 50% mayor.

En un gran estudio, se concluyó que el uso de anticonceptivos orales no influye sobre el riesgo de sufrir cáncer mamario. Estos resultados dejan abierta la posibilidad de que el riesgo puede aumentar en una mujer joven, especialmente antes de tener su primer hijo, que ha tomado estos fármacos durante mas de 10 años.^{19,20,21}

El uso de anticonceptivos orales se reportó en 295 casos (59%), y 205 negaron su utilización (41%), lo cual evidencia una interesante relación en nuestro estudio.

El diagnóstico precoz de pacientes afectados por cáncer de mama, mediante una adecuada valoración clínica y con el apoyo de diversos exámenes como la mamografía permitiría realizar un mejor tratamiento que influiría notablemente en el pronóstico de las pacientes, por lo tanto la valoración de este tipo de pacientes debe ser multidisciplinaria. En nuestro caso la estrecha relación entre el clínico y el patólogo referente a la evaluación de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, permitirá una mejor certeza en el diagnóstico de estas pacientes.^{21,22,23,24}

Como se refiere en la literatura, existen variaciones con respecto a la correlación clínico patológica de un medio hospitalario a otro.^{25,26,27,28}

En nuestra casuística observamos que el coeficiente de correlación existente entre los diagnósticos clínicos y los reportes histopatológicos fue de 0.99. Lo cual significa que en nuestro hospital existe una significativa correlación diagnóstica con respecto a cáncer de mama, sin embargo es evidente que los datos clínicos enviados en las tarjetas de registro de las piezas quirúrgicas de mastectomía, son insuficientes con respecto a la especificación del tipo histológico, tal y como se mencionó previamente, esto es importante, ya que de la adecuada clasificación de la variante histológica del cáncer de mama, dependerá muchas veces el tratamiento y pronóstico de la paciente.^{8,9,10}

XVI. CONCLUSIONES:

- 1.- Existió una excelente correlación diagnóstica entre el reporte clínico y el histopatológico.
- 2.- El cáncer de mama se presentó con mayor incidencia en las edades comprendidas entre 50-59 años.
- 3.- La mama izquierda resultó ser la mas afectada.
- 4.- El cuadrante superoexterno resultó la localización más común.
- 5.- Predominó como variedad histológica el carcinoma canalicular infiltrante.
- 6.-Se encontró que el 28% de las pacientes reportaron al antecedente de un familiar con diagnostico de cáncer de mama.
- 7.- Solamente 9.2% de las pacientes correspondieron a nulíparas.
- 8.- El uso de anticonceptivos orales se reportó en el 59% de los casos

XVII ANEXO

Tabla 1. Distribución absoluta y porcentual según grupos de edad

Grupos por edad	Número de casos (n)	Porcentaje (%)
≤ de 39 años	17	3.4
40 – 49 años	194	38.8
50 – 59 años	250	50.0
≥ de 60 años	39	7.8
Total	500	100

Tabla 2. Distribución absoluta y porcentual según tipo histológico

Diagnóstico histológico	Número de casos (n)	Porcentaje (%)
Carcinoma canalicular infiltrante	418	83.6%
Carcinoma lobulillar infiltrante	45	9.0%
Carcinoma coloide	5	1.0%
Carcinoma medular	2	0.4%
Carcinoma canalicular "in situ"	5	1.0%
Carcinoma lobulillar "in situ"	2	0.4%
Carcinoma canalicular infiltrante con áreas de mucinoso	12	1.2%
Carcinoma papilar	2	0.4%
Hiperplasia ductal atípica	3	0.6%
Tumor Phylloides	6	1.2%
Total	500	100%

Tabla 3. Distribución absoluta y porcentual de la localización topográfica de la lesión en la mama

Localización	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Cuadrante superoexterno	334	66.8%
Cuadrante superointerno	41	8.2%
Cuadrante inferoexterno	43	8.6%
Cuadrante inferointerno	31	6.2%
Retroareolar	51	10.2%
Total	500	100%

Tabla 4. Distribución absoluta y porcentual de la ubicación de la lesión en la Mama.

Ubicación	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Izquierdo	266	53.2%
Derecho	226	45.2%
Bilateral	8	1.6%
Total	500	100%

Tabla 5. Distribución absoluta y porcentual de acuerdo al antecedente familiar de cáncer de mama.

Antecedente	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Sí	109	21.8
No	391	78.2
Total	500	100

TABLA 6. Distribución absoluta y porcentual de acuerdo al antecedente de nuliparidad.

Nuliparidad	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Sí	46	9.2%
No	454	90.8%
Total	500	100%

Tabla 7. Distribución absoluta y porcentual de acuerdo al antecedente de uso de anticonceptivos.

Uso de hormonales	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Sí	295	59%
No	205	41%
Total	500	100%

Falta página

N° 44

- 15.- Anderson DE, Badziock MD. Risk of familiar breast cancer. *Cancer* 1985;56:383-387.
- 16.- Barnes DM, Hanby AM, Gillet CE, et al. Abnormal expression of wild type p53 protein in normal cell of a cancer family patient. *Lancet* 1992;340:259-263.
- 17.- Breast Cancer Linkage Consortium. Pathologic of familial breast cancer: differences between breast cancer in carriers of BCRA1 and BCRA2 mutations and sporadic cases. *Lancet* 1997;349:1505-1510.
- 18.- Toniolo PG. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:190-195.
- 19.- Helzlsouer KJ. Hormones and breast cancer. *Cancer* 1995; 76(Suppl):2059-2064.
- 20.-Brinton La, Daling JR, Liff JM. Oral contraceptives and breast cancer risk among younger women. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:827-835.
- 21.- Henderson BE, Feigelson HS. Epidemiology and Screening. In Bonadonna G, Hortobagyi GH, Gianni AM, eds. *Breast cancer: a clinical guide to therapy*, Martin Dunitz 1997;2:1-16.
- 22.- Gili, M, Donado J, Hernandez, I. Cribados (screening) Enfermedades infecciosas y medicina clínica 1990;8:52-57.
- 23.- Eddy DM. Common screening test. Philadelphia: American College of Physicians 1991;2:234-245
- 24.- Medina C, López A. Algunos aspectos sobre el cribado de cáncer de mama y el posible papel del médico de atención primaria. *Formación Médica Continua en Atención Primaria* 1995; 2,3:119-128.
- 25.-Beth Dawson. Saunder. Robert G. Trapp. Coeficiente de correlación de Spearman. *Bioestadística médica*, 2ª ed. Manual Moderno 1997: 197-199.
- 26.- A.Sáez, F.J.Andreu, I. Jurado, Jautonell, J.esquiús, I.Roig. Estudio multiinstitucional del carcinoma intraductal de mama: experiencia clinicopatológica de una serie de 121 casos. *Rev Esp Patol* 2000;33:111-120.
- 27.-S. Villareal, P. Salinas. Correlación clínico patológica de la zona axilar en cáncer de mama. *Res Pyne* 2001;1:23-27.
- 28.- Molina Raad, A. M. Yabor Palomo, M de J Díaz Pérez, M.T. Alonso Fernandez. Estudio clínico patológico del cáncer de mama. *Rev Esp Patol* 2001; 27: 330-339.

XVIII BIBLIOGRAFIA

- 1.- Barroso E, Rendón J. Registro Nacional del Cáncer, estado actual, perspectiva. Rev INC 1986;334(32):190-198.
- 2.- Caldeira J.R, Manzano E, Rodríguez M. Aspectos epidemiológicos del cáncer de mama. Rev Bra Cancerol 1995;1:15-7.
- 3.- Arroba Centeno E, Domínguez P. Cáncer de mama. Revista Cuba. Oncol 1990;2:177-181.
- 4.- Kelsey L. A review of the epidemiology of human breast cancer. Epidemiol Rev 1991; 1:74-79.
- 5.- Ernster VL. The epidemiology of benign breast disease. Epidemiol Rev 1991; 3:184-190.
- 6.-Kelsey JL. Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer. JNCI 1991; 67:327-338.
- 7.- Fishman J. Endocrine participation in the etiology of breast cancer. Br J Cancer, 1996; 54:825-829.
- 8.- World Health Organization. Histological typing of breast tumors. 2nd. Geneva; 1985;18:454-460.
- 9.- Colditz Ga, Hankinson SE, Hunter DJ. Family history, age and risk of breast cancer. JAMA 1993;270:338-343.
- 10.- Page DL. Intraductal carcinoma of the breast: follow-up after biopsy only. Cancer 1992; 49:751-756.
- 11.- McDivitt RW. Tumors of the breast. Atlas of tumor pathology. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1968; (section2):29-35.
- 12.- Lagios MD. Mammographically detected duct carcinoma in situ. Cancer 1989;63:618-622.
- 13.- Donegan WL. Cancer of the Breast. Philadelphia, WB Saunders, 1995;4:234-244.