

11217



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL ANGELES MÉXICO**

**INCIDENCIA DEL CÁNCER DE MAMA
ASOCIADO A EMBARAZO.**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DR. ROBERTO PILE TRUJILLO**

**ASESOR DE TESIS:
DR. ERNESTO R. SÁNCHEZ FORGACH.**

0351743

HA
Hospital Angeles
MEXICO

MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2005



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.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Roberto A. Trujillo

FECHA: 30/ sept /05.

TEMA: ~~EL~~ ~~TRABAJO~~ ~~RECEPCIONAL~~
TEMA
Trujillo



HOSPITAL ANGELES MÉXICO.

DIVISIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA.

**CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA.**

**INCIDENCIA DEL CÁNCER DE MAMA ASOCIADO A
EMBARAZO.**

DR. ROBERTO PILE TRUJILLO.

ASESOR: DR. ERNESTO R. SÁNCHEZ FORGACH.



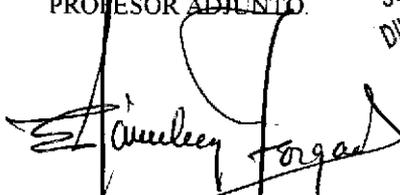
DR. JOSÉ T. PINEDA FERNÁNDEZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA.



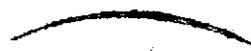
DR. CLAUDIO F. SERVIERE ZARAGOZA
PROFESOR TITULAR.



DR. FRANCISCO J. BORRAJO CARBAJAL
PROFESOR ADJUNTO.



DR. ERNESTO R. SÁNCHEZ FORGACH
ASESOR DE TESIS.



HA
Hospital Angeles
MEXICO

División de Educación Médica

AGRADECIMIENTOS.

A DIOS.

Por no abandonarme en los momentos que más lo necesité.

A MI MÁMA.

Mi más profundo agradecimiento por que sin ti no hubiera llegado a este momento.

A ELENA.

Por que contigo soy un hombre mejor.

A DON JUAN Y DOÑA BLANCA.

Por que siempre me trataron como a un hijo.

A JUAN JESÚS Y BLANCA.

Por que son como mis hermanos.

AL DR. PINEDA.

Por sus enseñanzas siempre será mi maestro.

AL DR. SERVIERE.

Por ayudarme en los momentos difíciles.

AL DR. BORRAJO.

Por su apoyo y enseñanzas.

AL DR. ERNESTO.

Por su apoyo, confianza y amistad muchas gracias.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS GRACIAS.

INDICE.

RESUMEN.....	2.
HISTORIA DEL CÁNCER DE MAMA.....	5.
ANATOMIA Y EMBRIOLOGÍA DE LA GLÁNDULA MAMARIA.....	8.
EXPLORACIÓN FÍSICA.....	14.
EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA.....	18.
DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA.....	25.
ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA.....	29.
IMAGENOLOGÍA MAMARIA.....	35.
CÁNCER MAMARIO ASOCIADO A EMBARAZO.....	40.
QUIMIOTERAPIA DURANTE EL EMBARAZO.....	48.
RADIOTERAPIA DURANTE EL EMBARAZO.....	52.
JUSTIFICACIÓN.....	57.
OBJETIVO.....	59.
HIPÓTESIS.....	60.
MATERIAL Y MÉTODOS.....	61.
RESULTADOS.....	62.
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	63.
TABLAS Y ANEXOS.....	65.
BIBLIOGRAFÍA.....	71.

RESUMEN.

OBJETIVO.

Conocer la incidencia, características y evolución de los casos de cáncer de mama asociados a embarazo, diagnosticadas y manejadas en un medio privado. Así como conocer si el pronóstico es peor en esta clase de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, analítico y observacional, de casos y controles, donde se estudiaron 11 mujeres embarazadas con cáncer de mama de los expedientes de los Doctores Ernesto Sánchez Forgach y Carlos Sánchez Basurto, en el periodo del 1 de enero de 1990 al 31 de diciembre del 2004. Se incluyeron aquellas pacientes con diagnóstico clínico histopatológico confirmado de enfermedad mamaria maligna activa o inactiva concomitante con embarazo o un año posterior a la gestación, para estar dentro de la definición de cáncer mamario asociado a embarazo. Los controles fueron 11 pacientes en el mismo rango de edad escogidas aleatoriamente con lesión mamaria maligna sin embarazo. Los criterios de exclusión fueron todas aquellas mujeres embarazadas con enfermedades asociadas directa o indirectamente al embarazo.

En todas ellas se analizaron los antecedentes familiares de cáncer, gineco-obstétricos, características clínicas y procedimientos diagnósticos. Se estableció diagnóstico y la etapa clínica correspondiente en lesión maligna, tratamiento, reporte histopatológico y seguimiento.

En el análisis estadístico en las variables cuantitativas se calculó su media y desviación estándar y su significancia estadística se estableció con análisis de varianza. Para las variables cualitativas se calculó el porcentaje, y la diferencia estadística se estableció con la chi cuadrada de Pearson y la prueba exacta de Fisher, para lo cual se utilizó el software de estadística S.P.S.S. versión 10.

RESULTADOS.

En los casos de cáncer de mama no hubo diferencia si el diagnóstico de patología se hizo previa o durante el embarazo. (Tabla 1). Las semanas de gestación en los casos con un rango de 4- 32 semanas, una media de 14.64 semanas y su DS de 8. 79. La edad de los casos mostró un rango de 27 a 40 años, una media de 32. 64 años, una DS de 3.91 y el grupo control con un rango de 24- 40 años, una media de 33.27 años, una DS de 5. 69, obteniéndose una $p= 0.76$. En los antecedentes familiares de cáncer fueron positivos el 18.2% en los casos y en los controles el 9.1 %, con una $p= 0.5$. La menarca mostró en los casos un rango de 11- 15 años, una media de 13.18 años, DS 1.40 y en los controles un rango de 11- 15 años, una media de 13. 1 años, DS 1.25 y $p= 1.0$. La regularidad del ciclo menstrual en los casos fue de 90.9% y en los controles 100%, una $p= 0.50$.

La edad de inicio de vida sexual activa en los casos reveló un rango de 15- 25 años, media de 19.73 años, DS 3.23 y en los controles su rango fue de 13- 33 años, media de 20.82 años, DS 4.90, $p= 0.50$. El tiempo de anticoncepción hormonal oral en los casos tuvo un rango de 6- 24 meses, una media de 5. 82 meses, DS 9.57 y en los controles solo hubo un caso, con 36 meses, una media de 3. 27 meses, DS 10. 85, $p= 0.50$. En los antecedentes obstétricos tampoco hubo diferencia estadística significativa en cuanto a gestaciones, partos, cesáreas, abortos. En el antecedente de la lactancia y su duración no se halló diferencia significativa. (Tabla 2). Analizando el motivo de consulta, duración de la sintomatología, métodos diagnósticos, diagnóstico clínico, tratamiento, reporte histopatológico de la variedad de cáncer no hubo significancia estadística como se muestra en las tablas 3 y 4; pero si se encontró significancia estadística en el compromiso ganglionar según el reporte histopatológico, encontrándose en los casos un rango de 1- 4 ganglios positivos para malignidad, una media de 0.91 ganglios, DS 1.45 y en los controles un rango de 2- 14 ganglios positivos para malignidad, una media de 5. 91 ganglios, DS 4.72, con una alta significancia estadística $p < 0.003$. (Tabla 4). En el seguimiento, considerando las metástasis, estado de la paciente, sobrevida por estadio clínico tampoco se encontró diferencia estadística significativa entre los dos grupos (tabla 4 y 5).

Como hallazgo de las pacientes que se les pudo hacer seguimiento a 5 años; en los casos de lesiones malignas y embarazo se encontraron 2, de las cuales una viva sin actividad tumoral, otra viva con actividad tumoral y en los controles 3, dos vivas sin actividad tumoral, una viva con actividad tumoral. (Tabla 6).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

Con respecto a la edad media de presentación del cáncer de mama asociado a embarazo fue de 32.6 años, siendo esto muy inferior a la edad promedio, 47 años de presentación de cáncer mamario en México y mucho menor a la edad mundial de 54 años. Además que la mayor incidencia de mujeres con cáncer de mama asociado a embarazo se encuentra entre los 32 y 38 años de edad.⁵³

Como indicador pronóstico se comenta que el involucro tumoral de ganglios linfáticos axilares es el factor pronóstico más importante en cáncer de mama. En este estudio, en el grupo de controles no embarazadas se encontró un mayor compromiso ganglionar con un rango de 3 a 14 ganglios, una media de 5. 91 ganglios, una DS de 4. 72 y en los casos de cáncer de mama y embarazo un rango de 1 a 4 ganglios, con una media de 0. 91 ganglios, una DS de 1. 45, con una $p < 0.003$ altamente significativa; contrario a los reportes que indican un 75% de compromiso en embarazadas y 37% en las no gestantes.⁵⁷

Aunque la presencia de compromiso ganglionar axilar en el reporte histopatológico fue altamente significativo, no se correlacionó con los resultados de metástasis y sobrevida de estas pacientes. En el análisis del seguimiento de sobrevida y etapa clínica tampoco se encontraron diferencias estadísticas significativas.

Por los resultados de este estudio se concluye que el cáncer de mama en embarazadas no son de peor pronóstico al compararlas con las no gestantes etapa por etapa.

El cáncer mamario se está presentando cada día en mujeres más jóvenes, por factores que no se tienen bien definidos, pero probablemente sea por modificación de los factores de riesgo relacionados a los cambios de hábitos higiénico-dietéticos, socioeconómico y el uso de anticonceptivos orales que obligan a considerar medidas de detección y diagnóstico temprano diferentes o más exactas a las existentes en la actualidad.

HISTORIA DEL CÁNCER DE MAMA.

A lo largo de la historia la manifestación objetiva de los pechos de la mujer como símbolo de arte y belleza se ha representado en infinidad de pinturas y esculturas. Los más grandes artistas dejaron plasmada su huella y son admirados en todos los museos del mundo.¹ En contraste, este órgano tan venerado artísticamente es el centro de múltiples enfermedades y entre ellas la forma más cruel y destructiva: el cáncer.

Con seguridad el cáncer data desde el principio mismo de la humanidad y es factible pensar que se inició con la vida misma. Otras especies también lo presentan, incluyendo primates, caninos y felinos.

Los informes iniciales que se conocen sobre las enfermedades mamarias datan de la época de las pirámides en el antiguo Egipto (3000 a 25 000 años A.C) El papiro de Edwin Smith hace referencia a tumores duros, fríos y secos.

Hipócrates (460-375 A.C.), el más famoso de los médicos griegos, sólo menciona al cáncer de la mama de manera superficial en dos ocasiones: en una de ellas se refiere a un tumor relacionado con secreción de sangre a través del pezón y en la otra de uno que evolucionó rápidamente hasta su fase terminal.²

En el siglo II y casi por 10 siglos más las ideas de Galeno (129-200 D.C.) dominaron el campo de la medicina. Dio su nombre al cáncer y se refirió al cáncer mamario con múltiples localizaciones, más frecuente en las mujeres que dejan de menstruar. Describió la amputación del pecho y sobre todo quien dio su nombre al cáncer por la semejanza con un cangrejo.

Ambrosio Pare, gran anatomista del siglo XVI fue quien describió por primera vez la anatomía de la mama.

En Bélgica Andréas Vesalius (1514-1564), conocido como el padre de la anatomía moderna, publica su libro. *De humani corpori fabrica libri septem* en 1543, en donde enfatiza el uso de la cauterización al extirpar tumores de mama. Se sabe también que Marco Aurelio Severino (1580-1656) fue el primero en remover los nódulos linfáticos axilares del conjunto de las mamas.³

Verduyn (1925-1700) escribió su obra sobre *Nuevas técnicas de mastectomía* y Jean Louis Petit (1674-1750) presentó la primera técnica para mastectomía con disección axilar y fue también el primero en describir las metástasis óseas.

Fue Hunter (1728-1793) el primero en pensar que el cáncer era producto de una coagulación de la linfa y que había que extirpar siempre los nódulos axilares crecidos.

En 1854 Sir Astley Cooper (1768-1861) publicó en Londres su *Traité des maladies du sein et de la région mammaire* *The anatomy of the breast* en el que señala entre otras cosas que 1 de 170 casos operaron vivieron por más de cinco años.

En 1867 Sampson Handley en Inglaterra, citado por Charles Moore como "El padre de la cirugía moderna del cáncer mamario", demostró la insuficiencia quirúrgica limitada y recomendó la mastectomía en bloque incluyendo los músculos pectorales; es decir, el mismo diseño 30 años antes de la operación de Halsted.²

La primera persona a la que puede atribuirse la cirugía conservadora de la mama es a Joseph Pancoast (1805-1882), quien practicaba la excisión amplia seguida por la disección axilar. En 1850 publicó los resultados de sus primeras 200 intervenciones quirúrgicas.

En 1894 William Stewart Hasted, cirujano en el Hospital John Hopkins de Baltimore Maryland que tenía los conceptos básicos de la escuela quirúrgica alemana, enfatizó la necesidad de reseca ampliamente la piel, músculos pectorales mayor y la axila en un solo bloque, diseñando la técnica quirúrgica que se denominó como mastectomía radical o clásica y que perduró en la práctica cotidiana por más de medio siglo.

Ya en el siglo XX, Sampson Handley (1906) atacaba la teoría embólica descrita inicialmente por Paget, apoyando la idea de que la diseminación ocurría a través del sistema linfático más que por la vía sanguínea. Esta teoría fue adoptada por Halsted y ambos dieron a la cirugía radical un ímpetu inusitado, sobre la base de creer en la teoría de la permeación linfática y la diseminación centrífuga de la enfermedad.²

Halsted introdujo en 1907 la rutina de la biopsia previa a la mastectomía, lo que redujo la incidencia de recurrencias pero nunca mostró incremento en los resultados de la curación.

Con base en los resultados halagadores con la radioterapia, en el decenio de 1930. Robert McWhirter inicio en Edimburgo la práctica rutinaria de mastectomías simples seguidas de radiaciones y hacia 1948 presentó los resultados de 757 casos tratados en esa forma, con sobrevida a 5 años de 62% superior a lo informado antes.

También en esta época, en 1940, D.H. Patey en el Memorial Hospital de New York y W.H. Dyson en Inglaterra, revivieron la técnica de la cirugía radical modificada ideada 70 años antes por Kuster y Banks, consistente en preservar el músculo pectoral mayor. Madden la modifico también al conservar el pectoral menor. Desde entonces la técnica se conoce como mastectomía radical modificada.

En 1937 Keynes en Inglaterra y después Beclesse en Francia iniciaron la práctica de los implantes radioactivos y fue hasta mediados de los años de 1950, cuando se introdujeron las fuentes de alta energía.

El descubrimiento de Huggins de la hormonodependencia, fue seguido por los estudios de Bergenstal primero y Lüff y Olivecrona después (1953) con la hipofisectomía. Dichos investigadores abrieron las puertas para el estudio de la dependencia estrogénica en algunos casos de cáncer mamario. Más tarde se descubrió que las pacientes estrógeno dependientes

tenían una proteína específica dependiente en el citoplasma y que su ausencia confería nula respuesta al tratamiento hormonal aditivo o ablativo.²

En 1973, el Dr. Humberto Veronesi inició en el *Instituto di tumori* de Milán un estudio prospectivo randomizado entre Mastectomía Radical Clásica y una cirugía preservadora de la mama que él llamó Cuadrantectomía, consistente en resección amplia tridimensional del tumor con márgenes de tejido sano, seguida de Disección Radical de Axila y complementada con Radioterapia. Los resultados comparativos después de 349 y 352 casos, respectivamente, demostraron resultados similares a corto y mediano plazo, con lo que se inició de lleno la época de la cirugía conservadora.⁴

El concepto de Bernard Fisher respecto al determinismo biológico del cáncer, la demostración de la falacia en cuanto a que los ganglios son una barrera mecánica para la diseminación de las células cancerosas, la creación de su paradigma y la destrucción de los conceptos tradicionales de Halsted determinaron que por primera vez en la época reciente se observe mejoría en los resultados de las pacientes con cáncer mamario.

Los últimos y más recientes pasos incluyen los estudios del ganglio centinela por Giuliano y Krag Vermont, el primero con azul patente y el segundo con Tecnecio 99 coloidal infiltrado en la periferia tumoral o periareolar (plexo de Sappey) para la localización del ganglio centinela, evitando en caso de negatividad, la realización de disección radical de axila.

El empleo de fármacos citotóxicos ante pequeños tumores o la posible diseminación incipiente de la enfermedad con remoción del foco primario sin importar la magnitud de la intervención quirúrgica local y de los ganglios axilares afectados son los pasos actuales más significativos para tratar de controlar la enfermedad.

ANATOMIA Y EMBRIOLOGÍA DE LA GLANDULA MAMARIA.

Las mamas de los humanos son un signo de que pertenecen a la clase *Mammalia*, es decir, a los mamíferos. El origen de la mama es de una glándula sudorípara modificada. En varones, las mamas son estructuras latentes, salvo contadas excepciones, mientras en mujeres, desde la pubertad hasta la muerte, se ven sujetas a cambios físicos dinámicos y constantes de manera relacionada con el ciclo menstrual, embarazo, lactación y menopausia. También se relacionan con esta función activa numerosas disfunciones que hacen que los trastornos mamarios sean problemas clínicos frecuentes, entre ellos el cáncer.⁵

EMBRIOLOGÍA.

Las mamas aparecen por primera vez hacia la sexta semana de desarrollo embrionario como un engrosamiento ectodérmico que se extiende desde la axila hasta la ingle, o sea una protuberancia lineal distintiva que se denomina reborde mamario o línea mamaria. A lo largo de esta línea, surgen engrosamientos en forma de lente, precursores de los sitios de las mamas en desarrollo. En humanos, los dos tercios caudales de la línea desaparecen con rapidez, mientras que el engrosamiento pectoral progresa hasta la formación del primordio de la mama.⁶

Hacia el quinto mes de desarrollo embrionario, en el primordio de las mamas surgen 15 a 20 cordones sólidos que se distribuyen a manera de abanico por debajo de la piel, en el tejido subyacente. Estos conductos galactóforos primarios se ramifican hasta terminar en dilataciones claviformes. Durante el séptimo u octavo mes, los conductos se tornan huecos, al tiempo que en la piel correspondiente al pezón se desarrolla una pequeña depresión perforada con 15 a 20 orificios que conectan con los conductos galactóforos primarios. Laaréola es una pequeña protuberancia cutánea que contiene unas cuantas glándulas (de Montgomery). Los pezones sobresalen poco después del nacimiento, mientras que laaréola se diferencia por el leve aumento de su pigmentación.

Días después del nacimiento, ocurre el crecimiento unilateral o bilateral de las mamas en 70% de los neonatos. En la mitad, el aumento de volumen se acompaña de la secreción de un líquido turbulento similar al calostro, que se conoce popularmente con el nombre de "leche de brujas". Desde el punto de vista histológico, estos cambios se relacionan con hipertrofia del sistema de conductos, aparición de los ácinos y aumento de la vascularidad del estroma. Estas modificaciones se consideran efecto indirecto de la alta concentración de estrógenos maternos en la sangre circulante del lactante. Después del nacimiento, la caída de la concentración de estrógenos estimula la secreción hipofisiaria de prolactina, lo que origina cambios en las mamas. Estos surgen por igual en lactantes de ambos sexos y presentan regresión espontánea hacia la segunda o tercera semanas de vida.

ANATOMIA Y DESARROLLO.

Con excepción del periodo neonatal de hipertrofia y otro leve en la pubertad, las mamas del varón experimentan cambios mínimos a lo largo de la vida. Las de la mujer se modifican poco durante la lactancia e infancia, si bien en el periodo prepupal y durante el resto de la vida experimentan numerosos cambios microscópicos y macroscópicos.⁵

ADOLESCENCIA.

Durante el periodo prepupal, o sea la etapa de 11 a 15 años de edad, el crecimiento de las mamas comienza con el desarrollo del "primordio" prepupal. La aréola se torna protuberante y forma, con el pezón, una pequeña protuberancia cónica. Desde el punto de vista histológico, los conductos primarios rudimentarios empiezan un proceso rápido de alargamiento y ramificación terminal, con lo que desplazan el tejido subcutáneo hacia la fascia pectoral y se acompañan de vainas de tejido conectivo que los rodean. Una placa firme de tejido mamario fibroso se forma cuando se desarrollan los lóbulos mamaros, que llenan la grasa subcutánea. Las radiografías de los senos en este periodo muestran una masa fibrosa sin trabéculas ni otras características. Los nódulos no se forman hasta que comienza la ovulación. Después de la menarca, hacia los 14 ó 15 años, estas glándulas maduran hasta alcanzar su forma normal de nulíparas.⁷

MUJERES JÓVENES. Límites anatómicos. Las mamas están suspendidas de la pared torácica anterior, desde la segunda hasta la sexta costillas. El límite medial corresponde al borde lateral del esternón, mientras que el externo alcanza la línea axilar anterior.

Areola y pezón. La aréola de mujeres jóvenes es convexa, de forma semejante a la del cristalino, con el pezón en su centro. Adquiere un poco de pigmentación durante la adolescencia y, aunque su superficie está desprovista de vellos, es posible que aparezcan unos cuantos en la piel de la periferia areolar. Tanto el área subaréolar como el pezón contiene músculo liso considerable. Las fibras de la aréola están dispuestas en anillos concéntricos así como de manera radial, y se insertan en la base de la dermis. Su función es contraer la aréola para comprimir la base del pezón. Gran parte de éste consta de fibras de músculo liso circulares y longitudinales. La erección, reducción de tamaño y aumento de la firmeza del pezón resultan de la compresión de estas fibras, fenómeno involuntario que sirve para facilitar el vaciado en los conductos intracapilares. Esta respuesta se desencadena con la succión o los estímulos táctiles. Sir Astley Cooper, pionero en la descripción de la anatomía y enfermedades mamaras, fue el primero en señalar que el pezón se sitúa por fuera de la línea central del seno y que su eje apunta en sentido superoexterno. El supuesto teleológico es que tal posición facilita la succión por el lactante.

Tejido glandular. La posición funcional de las mamas es una glándula cutánea modificada, o sea un apéndice cutáneo. Está envuelta entre las capas profunda y superficial de la fascia superficial. La porción glandular de los senos se dispersa como una capa sobre la pared torácica y bajo la piel. Es de forma casi circular excepto en el cuadrante superior externo, donde el apéndice axilar o "cola" de Spence se extiende hacia la axila. La punta de dicha apéndice penetra en un orificio de la fascia profunda de la axila, el orificio de Langer, hasta llegar a capas profundas de dicha región. Las neoplasias o deformidades de dicho apéndice a veces se diagnostican erróneamente como linfadenopatía axilar.⁵

Las porciones del tejido fibroso del parenquima mamario se extienden desde la superficie glandular en sentido anterior para mezclarse con la capa superior de la fascia superficial. Prolongaciones similares que nacen de la superficie profunda de la glándula cruzan el espacio retromamario y se fusionan con la fascia pectoral. Cooper, al describir los ligamentos anteriores, señala: " la mama está suspendida de la parte anterior del tórax, donde los ligamentos forman una conexión móvil pero muy firme con la piel, de modo que la mama tenga movimientos suficiente".

Flujo sanguíneo y drenaje venoso. Son tres las arterias principales que aportan flujo sanguíneo abundante. Las ramas perforantes de la arteria mamaria interna atraviesan los espacios intercostales primero a cuarto justo por fuera del esternón y después penetran el origen del músculo pectoral mayor y entran en el borde medial o interno de ella, con aporte de más del 50% de la sangre a esta glándula. La mamaria externa nace de la axilar y cursa por el borde externo del músculo pectoral menor. Sus ramas ocupan el segundo lugar en importancia para el flujo sanguíneo de los senos. En tercer lugar corresponde a la rama pectoral de la arteria acromiotorácica, que también es rama de la axilar. Este vaso nace en el borde medial o interno del músculo pectoral mayor. En su trayecto entre ambos pectorales, emite ramas para la cara posterior. La rama superior de la arteria axilar, las ramas perforantes externas de las intercostales y las ramas de la subescapular también contribuyen minoritariamente al flujo sanguíneo mamario.⁷

Las mamas tienen una abundante red de venas subcutáneas superficiales que se anastomosan. Su dilatación es considerable durante el embarazo y a veces son muy notables sobre un área de neoplasia subyacente. Muchas de las venas superficiales drenan en la mamaria interna, mientras que en algunas personas lo hacen en las venas superficiales de la porción inferior del cuello.

Las venas profundas de la glándula mamaria drenan a lo largo de trayectos que corresponden de manera aproximada a la distribución arterial. De tal suerte que, uno de los trayectos importantes corresponde a las venas perforantes intercostales anteriores, que se desembocan en las mamas internas. Otro es el de las ramas múltiples que llegan hasta la vena axilar, y un tercero, ramas posteriores que se anastomosan con las intercostales. Esta última ruta de drenaje tiene importancia especial, ya que las intercostales se comunican con las vertebrales. Bastón plantea esta anastomosis como explicación de las metástasis del cáncer mamario en los cuerpos vertebrales o incluso el sacro o huesos de la pelvis sin metástasis en pulmones.

Dicho autor sostiene que las variaciones amplias de presión intratorácica inducidas por los esfuerzos o tos pueden modificar el flujo en estas venas anastomosantes sin válvulas, con lo que la sangre que drena de las mamas por las venas perforantes laterales hacia los vasos intercostales se ve forzada hacia el plexo venoso vertebral.

Linfáticos: Un plexo de conductos linfáticos abundantes drena la piel y tejidos glandulares de las mamas. Los vasos linfáticos axilares y mamarios internos. En promedio, hay 53 ganglios linfáticos en la fosa axilar, dispuestos a lo largo del trayecto de arterias y venas. La linfa del cuadrante inferoexterno drena en los ganglios axilares inferiores y laterales, mientras que la de la areola, cuadrante superoexterno y apéndice axilar lo hace en los axilares superiores mediales. En el vértice de la axila, la linfa pasa de los ganglios inferoexternos a los superoexternos. Después, sigue su trayecto por los conductos linfáticos infraclaviculares hasta los ganglios del mismo nombre, y por los troncos linfáticos en la unión de las venas, mientras que en la mitad izquierda estos troncos se unen primero con el conducto torácico, que se comunica poco después con el sistema venoso.⁸

Los ganglios linfáticos mamarios internos son mucho menos numerosos que los axilares, ya que promedian tres o cuatro en cada lado y están dispuestos en el trayecto de los vasos mamarios internos, por lo general en los espacios intercostales primero a tercero. No obstante su escasez y tamaño diminuto, gran parte de la linfa de los cuadrantes internos drena en estos conductos linfáticos. La linfa del pezón y areola pueden drenar tanto en los conductos mamarios internos como en los axilares. Los troncos linfáticos mamarios internos desembocan en las grandes venas del cuello, por lo general con interposición del conducto torácico o linfático derecho.

Características histológicas de la mama en reposo.

Cada lóbulo de la mama es una glándula alveolar completa independiente. El seno es un conglomerado de un número variable de estas glándulas, cada una con su propio conducto excretorio y su orificio en la superficie del pezón. Los conductos excretorios miden 0.4 a 0.7 mm de diámetro en la superficie del pezón y tienen un trayecto perpendicular a través de éste, para girar e irradiarse hacia la periferia de la mama. En plano subyacente a la areola, se dilatan en una pequeña área fusiforme denominada seno galactóforo. De manera profunda a éste, los conductos excretorios se empiezan a dividir en ramas cada vez más y forman tubos terminales alargados, los conductos alveolares, que están cubiertos por evaginaciones redondeadas. Los lobulillos son periféricos y de número escaso en nulíparas.⁵

Hay cierta controversia respecto de si los alvéolos están o no presentes en la glándula mamaria en reposo. Algunos autores sustentan que ésta es una estructura por completo tubular y que se torna tubuloalveolar sólo durante el embarazo. La opinión mayoritaria es que hay unos cuantos dispersos en los lobulillos en reposo.²

La pared de los alvéolos y conductos alveolares consiste en una membrana basal prominente rodeada por una capa de células mioepiteliales, que a su vez está cubierta por otra de células glandulares cilíndricas de poca altura. La capa mioepitelial es delgada y

difícil de identificar en los conductos lobulillares principales. Estas células tienen un trayecto en espiral alrededor de los conductos y probablemente funcionen en la expulsión de la leche de los ácinos a los pezones, durante la lactación. Los conductos colectores están revestidos por una capa doble de epitelio tuboideo o cilíndrico hasta el seno galactóforo. A partir de éste, el revestimiento cambia a epitelio escamoso, que se continúa hasta la superficie del pezón.

Cada lobulillo está rodeado por una cubierta de tejido conjuntivo interlobulillar denso y firme, que es parte integral del parénquima mamario. Los lobulillos están separados por un recubrimiento laxo de tejido fibroso menos denso, el conjuntivo interlobulillar; esta capa es el estroma o estructura de sostén de la mama. Las capas mencionadas se identifican con facilidad en el análisis histológico, aunque los lobulillos están unidos de manera estrecha y firme, de modo que no es posible su disección macroscópica.

Cambios mamarios cíclicos. Hacia el octavo día del ciclo menstrual, la mama de las mujeres aumenta poco a poco de tamaño, con un incremento de volumen que suelen ser de 50% respecto del periodo premenstrual inmediato. En este punto, el seno está tenso y quizá esté sensible a la palpación. Una parte de este aumento de volumen se debe al edema interlobulillar y congestión vascular crecientes, también puede haber proliferación del parénquima, con aparición de nuevos lobulillos, que después experimentan regresión y fibrosis durante la menstruación. La congestión y el edema ceden, y la mama recupera su tamaño reducido hacia el octavo día después del comienzo de la menstruación.

EMBARAZO Y LACTACIÓN. La implantación del óvulo inicia cambios profundos en las estructuras histológicas y macroscópicas de los senos. En el aspecto macroscópico, hay aumento notable de tamaño, que progresa conforme avanza el embarazo. El tamaño normal puede aumentar hasta el doble o triple. El pezón y aréola se tornan más prominentes y de pigmentación más intensa. Los orificios de las glándulas de Montgomery en la aréola también sobresalen y reciben el nombre de tubérculos de Montgomery. La pigmentación puede diseminarse más allá de la aréola, a la piel, con lo que se forma la llamada "aréola secundaria". Las venas presentan ingurgitación, y es frecuente que haya estrias visibles.⁷

En el aspecto histológico, el epitelio de los conductos lobulillares y alveolares prolifera, con la génesis de nuevos conductos cubiertos con saculaciones alveolares múltiples. El número total de lobulillos aumenta de manera considerable. Hacia el fin del sexto mes de gestación, las glándulas celulares de los ácinos producen pequeños volúmenes de secreción, el calostro, que se incrementan al final del embarazo.

Dos o tres días después del parto, aparecen glóbulos en el citoplasma supranuclear de las células acinares, mismos que se desplazan hacia la luz de la célula, y aumentan de tamaño. Así, las células acinares se vuelven más altas y cilíndricas. Por último, se expulsan los glóbulos hacia la luz, y la célula se encoge a una forma cuboidal, para repetir el proceso. Los ácinos se dilatan con leche, que se impulsa hacia el pezón durante el amamantamiento. Este proceso continúa mientras el lactante siga succionando. Al terminar el periodo de lactación, el tejido extralobulillar entra en involución y quedan pequeñas áreas de fibrosis, además de que la mama retorna poco a poco a su estado de reposo. Sin embargo, nunca recupera la forma de las nulíparas, aunque tiene el contorno de la madurez. La aréola

retrocede hacia el tejido mamario, con lo que sólo se proyecta el pezón. Persiste algo de la pigmentación más oscura de éste y areola, así como estrías cutáneas residuales.

CAMBIOS MENOPAUSICOS. La mama entra en involución gradual después de la menopausia. Estas modificaciones son lentas y progresivas, con desaparición gradual de los lobulillos. La involución senil no origina la desaparición completa del tejido mamario; permanecen algunos lobulillos, aunque dispersos y pequeños. En muchas áreas, solo se identifican los conductos colectores y lobulillares de mayor calibre. El parénquima y tejido fibroso del estroma se fusionan poco a poco hasta formar una masa homogénea, con desaparición casi total de la estructura lobulillar original. Conforme entra en recesión el tejido glandular, ocurre la invasión gradual por grasa, que facilita la conservación del contorno mamario, aunque en mujeres muy delgadas los senos se tornan flácidos al perderse el tejido mencionado.⁵

EXPLORACIÓN FÍSICA.

Aunque las técnicas y la importancia de la exploración de la mama se enseñan en casi todas las escuelas de medicina, las tendencias actuales de la especialización y subespecialización clínicas pueden hacer que el médico pierda experiencia o, lo que es aun peor, olvide incluir una adecuada exploración mamaria como parte de la evaluación de sus pacientes.⁹

EXPLORACIÓN EN POSICIÓN SENTADA.

La exploración clínica de las mamas debe comenzarse siempre con la paciente en posición sentada. En esta posición, evidentemente asimétrica, el abombamiento de la piel, la retracción cutánea o del pezón o la ulceración del pezón debe resultar más evidentes. Cuando la paciente lleva los brazos, se acentúan los cambios cutáneos en la mitad inferior de la mama, o en el pliegue inframamario. La contracción del músculo pectoral mayor, que se consigue al apretar la paciente sus manos contra las caderas, puede poner de manifiesto una retracción cutánea que de otro modo pasaría inadvertida.¹⁰

A continuación, la palpación de la mama con la paciente todavía de pie, puede permitir la detección de lesiones mínimas, que resultaría más difícil palpar en decúbito supino. Esto resulta especialmente cierto para las masas que se encuentran en la parte superior de la mama o en la región de la cola axilar, que resultan más evidentes cuando el tejido mamario que las rodea es desplazado hacia abajo mientras la paciente se encuentra en posición sentada. La utilización de talco sobre los dedos de la mano del investigador reduce el roce entre la piel de la mano y la piel de la mama, facilitando la palpación. Por esta misma razón, hay que aconsejar a las pacientes que comiencen la autoexploración en la ducha, con jabón en los dedos.

La exploración de las áreas supraclaviculares y de ambos lados del cuello para detectar adenopatías sospechosas, también se realiza mejor con la paciente en posición erecta. La axila se explora con el brazo de la paciente fijo a nivel del codo y sostenido por la mano derecha del médico, posición que permite la relajación de la musculatura de la pared torácica. La palpación con la mano izquierda permite valorar la parte inferior de la axila, y con la extensión hacia arriba hasta la clavícula, se pueden evaluar también las porciones medial y superior de la axila. La axila izquierda se explora con la mano derecha, tras la relajación del brazo izquierdo de la paciente sobre la mano izquierda del médico. Si se palpan ganglios linfáticos, el clínico debe valorar su nivel y tamaño, así como también si son únicos o múltiples y si son móviles o están fijos a estructuras adyacentes.

Se consideran ganglios sospechosos de metástasis aquéllos con un diámetro superior a un centímetro, duros, irregulares y múltiples o bien entretejidos.

Una cuidadosa exploración de la piel y del pezón de la mama puede revelar anomalías que sugieren un proceso maligno subyacente. El edema de la mama (piel de naranja) a veces es débil aunque lo más frecuente es que esté extendido. Este proceso es con frecuencia más intenso en la mitad inferior de la mama que en cualquier otra región, siendo más notable cuando la paciente levanta los brazos. Aunque es frecuente atribuir este edema a obstrucción linfática provocada por un carcinoma profundamente implantado en la mama, también puede deberse a una extensa afectación de los ganglios linfáticos axilares por metástasis. La retracción de la piel y del pezón se puede acentuar con la contracción del músculo pectoral mayor. La presencia de eritema en la piel de la mama es un signo de mal pronóstico. Aunque la causa puede ser inflamatoria, como en el caso de una mastitis periductal o incluso de formación de un absceso, debe considerarse la posibilidad de un carcinoma inflamatorio.

Es importante la inspección del pezón en busca de retracciones o ulceraciones. Estas últimas, que pueden comenzar como un proceso mínimo que afecte a una parte del pezón, plantea la sospecha de una enfermedad de Paget. Esta forma inicial de carcinoma mamario, que se origina en los conductos principales extendiéndose a lo largo de ellos y que se manifiesta en forma de anomalías del pezón, puede llevar a afectar todo el pezón.

EXPLORACIÓN EN DECUBITO SUPINO.

A continuación se pide a la paciente que se coloque en posición de decúbito supino. Se explora mejor la mama cuando se coloca en la parte superior y se desplaza sobre la pared torácica. Esta posición se consigue colocando una pequeña almohada debajo del hombro ipsilateral para elevar la mama y colocando el brazo ipsilateral levantado sobre la cabeza.

La exploración de la mama es más precisa cuando existe la menor cantidad posible del tejido mamario entre la piel y la pared torácica; esta precisión disminuye cuando sucede lo contrario a lo anterior. El examinador debe valorar toda la mama, extendiéndose la exploración desde el esternón hasta la línea axilar media y por la parte superior desde la clavícula hasta la parte inferior de la caja torácica. Habitualmente, el examinador utiliza la palma de la mano o la técnica de recorrer con los dedos, recordando que las alteraciones que se están buscando son muy sutiles. Se exploran todos los cuadrantes. Dada la propensión de las lesiones malignas a aparecer en el cuadrante superior externo de la mama, nuestra pauta es comenzar en dicho cuadrante, palpando en sentido de las agujas del reloj y volviendo a explorar el cuadrante superior externo una segunda vez. En algunas mujeres, se palpan los carcinomas de menos de 1 cm de diámetro; en otras, lesiones de gran tamaño pueden permanecer escondidas.

El examinador debe evaluar la consistencia del fondo de la mama; en pacientes premenopáusicas exploradas en período menstrual puede parecer imposible evaluar el tejido glandular ingurgitado. La repetición de la exploración 1 a 2 semanas después de un período menstrual puede revelar una notable mejoría, con disminución de los elementos glandulares. Las pacientes posmenopáusicas tienen un índice más elevado entre grasa y elementos glandulares, haciendo que la palpación y la exploración mamográfica sean más precisas. En estas pacientes no se producen cambios cíclicos, de modo que en los

engrosamientos indiscriminados pueden ser más significativos en ellas que en las pacientes premenopáusicas.

El investigador debe buscar masas tridimensionales o engrosamientos significativos. En la palpación, la presencia de áreas o masas duras tridimensionales, irregulares y fijas a la piel o a la fascia subyacente es característica de los carcinomas.

EXPLORACIÓN CLÍNICA DE LA MAMA.

Se ha planteado la cuestión de si se debe hacer una exploración mamaria clínica de cribado y, en caso afirmativo, cuál es la mejor técnica. Barton y cols. Han revisado la bibliografía y han observado sus beneficios con algunas salvedades. En un ensayo aleatorizado y en un estudio de casos-contróles se compararon la combinación de mamografía con exploración mamaria clínica como herramientas de cribado con la ausencia de cribado y se demostró una reducción estadísticamente significativa de la tasa de mortalidad por carcinoma (del 20% y el 71%, respectivamente) en las mujeres entre 40 y 64 años. Los metaanálisis de los ensayos demostraron que la exploración mamaria clínica o la mamografía de cribado disminuían la mortalidad por cáncer de mama en aproximadamente un cuarto en las mujeres de entre 40 y 69 años, y en un 18% en las mujeres con 40 a 50 años. Al evaluar todos los datos, consideraron que la sensibilidad de la exploración clínica es de aproximadamente el 54% con una especificidad del 94%.¹¹

Parecen existir muchos factores que hay que tener en consideración para aumentar al máximo la eficacia de la exploración clínica de la mama. Los estudios han demostrado que la duración de la exploración se relaciona directamente con la sensibilidad. Se sugiere que un total de 6 minutos (3 minutos por mama) produce los mejores efectos. La técnica y la experiencia del examinador son obviamente importantes. La edad de la paciente es un factor en el sentido de que en mujeres mayores, las mamas se hacen más grasas, haciendo más fácil la detección de masas. El tamaño y el abultamiento de las mamas de la paciente también afectan a la capacidad del examinador para detectar el cáncer. Estos autores sugerían que el método Mammacare es la mejor técnica. En esencia, en este método se usan las almohadillas de los dedos índice, tercero y cuarto para hacer pequeños movimientos circulares. Esta palpación se extiende en línea recta hacia arriba y hacia abajo en la mama entre la clavícula y la línea del sujetador. Los autores consideraban que una exploración mamaria clínica bien realizada puede detectar al menos 50% de los cánceres asintomáticos y puede contribuir a una reducción de la mortalidad de estas pacientes estudiadas.

AUTOEXPLORACIÓN.

Después de la exploración física, el médico debe explicar a la paciente la importancia y la técnica de la autoexploración de la mama. El médico debe aconsejar la realización de una autoexploración mensual en un momento en que las mamas no estén ingurgitadas ni sensibles. Muchos médicos enseñan a sus pacientes a explorarse durante el baño, ya que resulta más fácil palpar una masa cuando tanto las manos como las mamas están mojadas. A continuación, el médico debe sentar a la paciente delante del espejo e inspeccionar sus mamas mientras mantiene los brazos a los lados y después con los brazos levantados. Hay

que decirle que busque cambios en el contorno, la formación de hoyos o anomalías del pezón. Después la paciente debe colocarse en decúbito supino con una pequeña almohada debajo del hombro del lado que se va a explorar; debe palpase toda la mama derecha con la palma de los dedos de la mano izquierda y luego al contrario. Hay que comunicar al médico la presencia de una masa; con frecuencia, los temores de la paciente son infundados, siendo necesario únicamente tranquilizarla. Por está razón, nuestra práctica es aconsejar la autoexploración matutina, de forma que la paciente no pase una noche en vela con una preocupación exagerada si se palpa una tumoración.⁹

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA.

A nivel mundial el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres. Se calcula que cada año ocurren un millón de casos nuevos en el mundo. En general su incidencia en los países desarrollados excede de manera considerable la observada en los países en vías de desarrollo, pero el número de casos nuevos que se informan al año muestra una tendencia hacia el incremento en todo el mundo. Si bien todos los grupos de edad se ven afectados por un incremento en la incidencia de la enfermedad, éste es más drástico en las mujeres en edad avanzada.¹²

En EUA el cáncer de mama es el tumor más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer entre mujeres. Se calcula que 1 de cada 8 mujeres de este país desarrollará cáncer de mama antes de los 85 años de edad, 50% se presentará en mayores de 65 años y solo 6.5% antes de los 40 años de edad.¹³

En general, en los países desarrollados, a pesar de que se observa un incremento en la incidencia, la mortalidad por esta enfermedad disminuyó, esto se relaciona con el uso regular de mastografía (20%) y la terapia adyuvante (20%).¹⁴

En 1999, en México se notificó un total de 87 547 casos nuevos de neoplasias malignas con un predominio del sexo femenino de 65%. En la población general el cáncer en la glándula mamaria ocupó el segundo lugar en frecuencia con 10.3% de los casos (9050 casos), con 2439 defunciones, lo que arroja una tasa de 16.1 y 7.9 por 1000, respectivamente, y 15.9 % de las neoplasias en mujeres. Sin embargo, fue el cáncer más frecuente entre mujeres de 45 a 49 años y mayores de los 65 años de edad.²

Si se parte de considerar que en México predomina la gente joven, en donde 65% tiene menos de 35 años, es factible suponer que en un futuro no muy lejano la población de mujeres que por edad tenga riesgo de cáncer de mama será más elevada. Por lo pronto, las estadísticas compiladas por la Sociedad Mexicana de estudios Oncológicos revelan que el promedio de edad de diagnóstico para cáncer de mama es de 48.7 años, por debajo de las estadísticas americanas de la AJCC de 51.2 y de las europeas, de 53 años. En todo el mundo se acepta que el cáncer de mama se encuentra aproximadamente en un 12 a 14% de la población femenina adulta, con una variación natural de las cifras de acuerdo con los diferentes países y las distintas épocas de la vida, con un pico general entre los 45 y 55 años de edad.

FACTORES DE RIESGO.

Se identifican múltiples factores relacionados con un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Sin embargo, a pesar de que la importancia de estos factores se reconoce, cerca de 50% de las mujeres que desarrollan cáncer en el seno no presenta al diagnóstico otros factores de riesgo que no sean relativos a su condición de mujer o la edad.¹⁵

SEXO.

El principal factor de riesgo es ser mujer: la relación cáncer de mama mujer- hombre es de 100 a 1.

EDAD.

Esta documentado que el riesgo de padecer cáncer de mama aumenta con la edad. Sin embargo, el pronóstico de las mujeres cuyo diagnóstico de enfermedad maligna se presenta antes de los 35 años suele ser malo.¹⁶

Las estadísticas de la American Cancer Society (ACS) muestran que las oportunidades en la mujer varían específicamente según la edad. Antes de los 20 años: 1 en 76 000; a los 40 años, 1 de cada 229; a los 50 años, 1 de cada 53; a los 70, 1 de cada 13 y a los 90 años, 1 de cada 7 mujeres.

Las posibilidades de desarrollar la enfermedad corresponde a 1% en menores de 30 años; 4% en menores de 35 años; 45% a la edad de 50 años; 60% a los 60 años y 85% por arriba de los 75 años.

FACTORES HORMONALES.

El cáncer de mama se relaciona claramente con el estado hormonal de la mujer. Varios estudios señalan un vínculo entre la incidencia de cáncer de mama y la edad de la menarca, la menopausia y el primer embarazo. Un dato importante es reconocer que la menarca en EUA es a los 12.8 años y en México y países latinoamericanos es de 12 años. Se observa un aparente decremento de 20% en el riesgo de cáncer de mama, por cada año que la menarca se retrasa.¹⁷

El establecimiento de ciclos ovulatorios regulares parece tener una fuerte asociación con el riesgo de cáncer de mama, las mujeres con ciclos menstruales ininterrumpidos por periodos de tiempo largos presentan mayor riesgo. Al parecer las menstruaciones regulares contra las irregulares demuestran un riesgo relativo de 1.4 x mayor. Quienes tengan ciclos anovulatorios y practiquen actividades físicas elevadas, tienen un riesgo menor.

También se demostró que el uso de anticonceptivos hormonales y la terapia hormonal de reemplazo incrementan el riesgo de padecer esta enfermedad. Algunos autores consideran que la actividad física de la mujer, aun la actividad moderada, puede repercutir en la probabilidad de ciclos ovulatorios y alterar de manera favorable el riesgo de cáncer de mama.

La edad de menopausia es un factor importante. El riesgo relativo de padecer cáncer de mama para una mujer con menopausia natural antes de los 45 años es la mitad del de una mujer cuya menopausia ocurre después de los 55 años. En la menopausia, los más altos niveles de hormonas sexuales (andrógenos o estrógenos) están asociados a un mayor riesgo de tener cáncer de mama. Se observa que poblaciones con bajas tasas de este cáncer tienen bajos niveles séricos de estradiol antes y después de la menopausia.¹⁸

La ooforectomía realizada antes de los 35 años reduce el riesgo de cáncer de mama, tienen sólo un 40 % de posibilidades comparadas con las de una menopausia natural. Este decremento se relaciona inversamente con la edad a la que se somete a la intervención quirúrgica. Esto se debe a la disminución de altos niveles de hormonas sexuales.¹⁹

La paridad y la edad al primer embarazo también influyen sobre este riesgo. Las mujeres nulíparas presentan un riesgo relativo 1.4 mayor que las que han tenido hijos. El efecto de un embarazo a término sobre el riesgo de cáncer de mama varía con la edad al primer embarazo. Por ejemplo, el riesgo de una mujer cuyo primer embarazo a término se produce después de los 30 años de edad, se incrementa dos a tres veces en comparación con el de aquella cuyo primer embarazo a término sucede antes de los 20 años y aun más, si el embarazo es después de los 35 años, el riesgo puede aumentar hasta 30%.²⁰

LACTANCIA.

La lactancia de larga duración se vincula con una reducción ligera en el riesgo de cáncer de mama entre mujeres premenopáusicas. No existe reducción en el riesgo entre mujeres posmenopáusicas con antecedente de lactancia. Un estudio mexicano realizado por Calderon- Garciduenas y cols, propone que la lactancia antes de los 25 años de edad tiene un efecto protector.²¹

ANTICONCEPTIVOS.

Está bien establecido que el estrógeno y la progesterona ejercen efectos proliferativos en el tejido mamario humano y que el estrógeno promueve la tumorigénesis mamaria en modelos animales, así como en cultivos de tejido *in vitro*.

De igual manera, el uso continuo de anticonceptivos orales en mujeres menores de 35 años produce un pequeño aumento del riesgo de desarrollar cáncer mamario, comparado con las mujeres que nunca lo han usado. El riesgo también se incrementa cuando su empleo inicia antes de los 18 años de edad y persiste por más de 10 años. Este riesgo disminuye al discontinuar su empleo. Por su parte, los anticonceptivos inyectables combinados de estrógenos y progesterona no incrementan el riesgo en comparación con los anticonceptivos orales.²²

TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL.

Recibir una terapia hormonal de reemplazo por más de cinco años (estrógenos solos o estrógenos + progestina) aumenta significativamente el riesgo de cáncer de mama. La adición de progestágenos a los estrógenos no reduce este riesgo.

Resulta paradójico que esta terapia se vincula con una disminución de muerte por cáncer de mama a pesar del incremento en su incidencia, lo que parece deberse a un seguimiento más estrecho y al diagnóstico más temprano en esas pacientes.

La terapia hormonal de reemplazo es uno de los factores más controversiales en el entendimiento del riesgo de cáncer de mama. La administración de estrógenos como terapia hormonal de reemplazo en la época climatérica aumentan el riesgo de cáncer de mama en 1.02 por cada año de uso persistiendo éste hasta por cuatro años después de su suspensión.

La sustitución hormonal estrogénica aumenta la densidad del tejido mamario cooperando a la proliferación de células epiteliales, reduciendo así la sensibilidad y especificidad para una detección temprana. Sin embargo, las evidencias sugieren que su empleo no incrementa la mortalidad por cáncer de mama.

Las pacientes que toman la THR por más de cinco años ya sea estrógenos solos o combinados con progesterona tienen riesgo más elevado que las que no la toman y aún en contra de las ideas generales, la progesterona no reduce el riesgo del cáncer, aunque en el estudio de WHI hay resultados controversiales. El riesgo se incrementa cuando el uso de la terapia se da por encima de los 60 años y más aún, si existen factores de herencia de cáncer de mama.

En un meta-análisis de 51 estudios epidemiológicos de 21 países publicados en Lancet se encontró que el uso prolongado de TRH aumenta categóricamente el riesgo de desarrollar cáncer de mama. El riesgo disminuye progresivamente al discontinuar la terapia.²³

DIETA.

Algunos autores proponen que el consumo nacional de *grasa per cápita* se correlaciona con la incidencia y mortalidad por cáncer de mama y que los estudios con inmigrantes muestran que estas diferencias no sólo se deben a factores genéticos.²⁴

Existen demostraciones del riesgo del cáncer de mama en mujeres que consumen carne de res en más de cinco veces a la semana, de tener el doble de posibilidad contra las que lo hacen dos o menos veces en el mismo tiempo. Igualmente, el consumo de $\frac{3}{4}$ de litro de leche entera diariamente está ligada al aumento de frecuencia del cáncer de mama. El resultado de estos estudios apoyan la hipótesis de las grasas animales, especialmente las saturadas, guardan una estrecha relación con el aumento de frecuencia del cáncer de mama. Se reporta también en un estudio italiano que cuando el consumo de carbohidratos excede al 75% del total de calorías, el riesgo de cáncer de mama aumenta principalmente en mujeres posmenopáusicas.

El estudio prospectivo más grande que se ha realizado acerca de la ingesta de grasa en la dieta, incluyó a 89 538 enfermeras entre 34 y 59 años. Este estudio no encontró una relación entre el riesgo de desarrollar cáncer de mama y el consumo total de grasa ni tampoco con el consumo de grasa saturada, ácido linoleico o colesterol.²

No obstante, en países orientales la incidencia de cáncer mamario es menor, lo que se vincula con una menor ingesta de grasa en la dieta.

Gandini y cols, sugieren que incrementar el consumo de frutas y vegetales reduce el riesgo a cáncer de mama, debido a la presencia de Beta-carotenos, vitamina C, calcio y otros micronutrientes. En poblaciones mediterráneas se demostró que la ingesta de aceite de oliva se relacionó con la disminución del riesgo de cáncer a pesar del consumo de altos niveles de grasa total²⁵.

OBESIDAD.

La obesidad es un factor de riesgo en mujeres posmenopáusicas; sin embargo, aparenta ser un factor protector en premenopáusicas. Un índice alto de masa corporal a los 18 años de edad se ha vinculado con una incidencia baja de cáncer mamario tanto antes como después de la menopausia. El incremento del riesgo secundario a la obesidad posmenopáusica parece estar mediado por variaciones en el metabolismo de estrógenos.

El incremento en la conversión de androstenediona y estrona por las células grasas da por resultado niveles elevados de este estrógeno predominante en mujeres posmenopáusicas, lo que podría explicar el incremento del riesgo observado en mujeres posmenopáusicas obesas.²⁶

Algunos autores consideran que la distribución de grasa en el cuerpo es un factor de riesgo, expresado como un incremento en el radio cintura- cadera. Se sugiere que esto puede relacionarse con factores vinculados con resistencia a insulina, o altos niveles de testosterona libre y estrógenos en suero. Sin embargo, Zhang y cols, concluyen que es la adiposidad global y no su distribución lo que al parecer se relaciona con obesidad y altas tasas de mortalidad por cáncer de mama²⁷.

ALCOHOL Y TABAQUISMO.

Se considera que la ingesta de alcohol es un factor de riesgo de cáncer de mama; a mayor cantidad , mayor riesgo. Smith y Wander mencionan que dos bebidas al día aumentan el riesgo 1.5 veces.

El posible mecanismo de acción no está resuelto, aunque la ingesta de alcohol se relaciona con un incremento significativo de varias hormonas estrogénicas.²⁸

En cuanto al tabaquismo y cáncer de mama sugieren una asociación tanto con tabaquismo activo como pasivo, sobre todo en mujeres premenopáusicas.

Se ha demostrado también que la combinación de alcohol y tabaco aumenta el riesgo de más frecuencia de cáncer, comparado con el consumo de alcohol o tabaco solos.²

FACTORES AMBIENTALES

La exposición a radiaciones ionizantes, ya sea diagnósticas o terapéuticas, aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama, las cuales son especialmente peligrosas entre la pubertad y los 30 años, ya que el tejido mamario se encuentra en desarrollo por lo que se incrementan las posibilidades de desarrollar cáncer de mama.

Se informa un incremento notorio en el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres que recibieron radioterapia de tipo manto para el tratamiento de enfermedad de Hodgkin antes de los 15 años de edad.²⁹

De los fitoestrógenos , los más representativos son los derivados de la soya al igual que fibra verde (lignans); la raíz negra (Cimifuga racemosa) y el clavo rojo (Trifolium pratense). Todos ellos pueden actuar con una acción estrogénica débil pero también paradójicamente pueden tener acción anti-estrogénica y se considera que pueden tener un papel importante en la prevención del cáncer de mama.

La exposición a compuestos organoclorados como los insecticidas y pesticidas pueden estar asociados con un aumento en el riesgo de tener cáncer de mama, aunque los datos no son concluyentes.

Otros factores de riesgo aun cuando tengan poca conexión debemos mencionarlos tales como los antidepresivos, fenotiazidas, antihistaminicos, inmunodepresores, citotóxicos y virus del herpes simple.

ANTECEDENTES FAMILIARES.

En el 85% de los casos no se observa evidencia de historia familiar de cáncer de mama. Sin embargo, si la madre, hermana o hija presenta antecedentes positivos de este cáncer, el riesgo de la paciente se incrementa de acuerdo con el número de parientes afectadas. Con un familiar afectado el riesgo relativo aumenta al doble; con dos familiares en primer grado, el riesgo de la paciente es de 25% o cuatro a seis veces de incremento y puede llegar a 50% si una o dos de estas familiares presento cáncer de mama bilateral diagnosticado antes de los 50 años de edad.³⁰

Entre 5 y 10 % de los cánceres de mama se relacionan con el factor hereditario. Los hombres transmiten un gen alterado en 50% de las ocasiones. Los portadores de este gen en la línea germinal presentan un riesgo de 4% por año, de desarrollar cáncer de mama. El riesgo de presentar un cáncer de mama tipo hereditario varía de acuerdo con la edad de presentación de la enfermedad. Se estima que 33% de las mujeres diagnosticadas antes de los 30 años de edad, porta un gen anormal.

El avance reciente en la genética molecular revela que en el fenómeno de la transformación maligna se alteran numerosos genes, unos dominantes, a nivel celular, denominados oncogenes, y otros recesivos, a nivel celular, los genes supresores. Con relación al cáncer de mama se han encontrado amplificaciones de c-myc, de oncogenes de la familia ras y del oncogén HER-2/neu o c-erb-2. este último tiene particular aplicación en cuanto al pronóstico de la neoplasia ya que la amplificación y expresión aumentada de este gen, localizado en cromosoma 17, es un signo de muy mal pronóstico. Este hallazgo no es de extrañar, ya que dicho oncogén se relaciona estrechamente con el factor de crecimiento epidérmico y con el receptor del factor de crecimiento epidérmico.³¹

Uno de los genes supresores que con mayor frecuencia se encuentra mutado en las neoplasias en el humano es el conocido como p53, localizado en el brazo corto del cromosoma 17. Este gen participa también, en el síndrome de Li Fraumeni de cáncer familiar en el que, además de cáncer de mama, se pueden presentar sarcomas de tejidos blandos, osteosarcomas, tumores cerebrales, leucemia, cáncer pulmonar, cáncer laríngeo y carcinoma adrenocortical.

Por otra parte, el estudio de los genes supresores permitió descubrir los genes de susceptibilidad al cáncer de mama, inaugurando la posibilidad del diagnóstico presintomático en esta neoplasia.

Mediante el empleo de las enzimas de restricción, también denominadas endonucleasas, fue posible, determinar polimorfismos de restricción que indicaban la presencia de un gen de susceptibilidad para cáncer de mama.

Los genes de susceptibilidad a cáncer de mama parecen transmitirse de manera autosómica dominante. Estos genes mutados incluyen BRCA1, BRCA2 y p53. El gen BRCA1 causa 30 a 40 % de todos los cánceres relacionados con la herencia. Mutaciones del gen BRCA1, que se localiza en el cromosoma 17q21, se vinculan con 50% de riesgo de desarrollar cáncer de mama, de ovario o de ambos cerca de los 45 años y 85% alrededor de los 70

años. Además, el riesgo de padecer cáncer de mama bilateral es de 65% para los portadores del gen BRCA1 mutado que viven más allá de los 70 años.

Están identificadas cerca de 80 mutaciones diferentes de BRCA1 en familias de alto riesgo, aunque no es claro si todas las mutaciones presentan el mismo riesgo. Dos por ciento de las mujeres de la población judía Ashkenazi presenta la mutación llamada 185delAG en BRCA1.

Otro gen implicado es BRCA2, localizado en el cromosoma 13q12.13, esta alteración no aumenta el riesgo de cáncer de ovario, pero si el de útero (cuatro veces), cáncer de mama en el hombre (15 veces) y próstata (cuatro veces). Cabe mencionar que una mutación específica en BRCA2, llamada 6174delT, está presente en 1% de los judíos Ashkenazi.³²

ANTECEDENTES DE CÁNCER.

Las mujeres con antecedentes de cáncer de ovario o endometrio tienen un riesgo relativo dos veces mayor de cáncer de mama. A su vez, las mujeres que padecen cáncer de mama tienen mayor riesgo de presentar una segunda neoplasia en la otra mama lo mismo que cáncer de ovario o cáncer de colon.³³

HIPERPLASIA EPITELIAL ATÍPICA.

Las enfermedades benignas de la mama se clasifican como proliferativas y no proliferativas, las primeras ocasionan un ligero incremento en el riesgo de cáncer de mama. La hiperplasia atípica se asocia con un riesgo mayor (riesgo relativo de 4 a 5), especialmente en presencia de antecedentes familiares.³⁴

Es muy importante tener en cuenta que la gran mayoría de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama no muestran los factores de riesgo mencionados y por tanto es importante incluir a todas las mujeres mayores de 35 años en los estudios de escrutinio.

DETECCION Y DIAGNOSTICO DEL CÁNCER DE MAMA.

El carcinoma mamario es la forma más común de cáncer letal en las mujeres que habitan en el mundo occidental. La etiología de esta enfermedad es compleja, existen factores causales que operan durante mucho tiempo. A pesar de que los factores de riesgo individuales están bien definidos, las interacciones de estos factores están por restablecerse. Los factores de riesgo relacionados con el aumento de la probabilidad de desarrollo de cáncer mamario pueden estar implicados en los programas de pesquisa y para el tratamiento profiláctico, pero no es posible señalar un factor específico que explique el desarrollo de carcinoma mamario en una paciente como individuo.²

De acuerdo a las estadísticas obtenidas por el grupo de trabajo de cáncer mamario en EUA, el riesgo de presentar cáncer mamario aumenta con la edad. Varios factores guardan relación con el mayor peligro de que surja cáncer mamario y de ellos el más importante es el antecedente familiar.³⁵

Los estudios genéticos sugieren que una fracción importante del cáncer mamario de origen familiar pudiera deberse a uno o más genes predisponentes que se heredan por un mecanismo dominante.

La identificación de acarreadores de alteraciones genéticas como el BRCA1 y BRCA2 implica identificar individuos con aumento en el riesgo para padecer carcinoma mamario. Se considera que la detección del cáncer mamario es efectiva en relación con los resultados que proceden de múltiples estudios clínicos controlados que se realizan en diversos centros de especialidad, en los cuales se logra una disminución en la mortalidad por esta enfermedad secundaria al aumento de casos diagnosticados con más precocidad. Sin embargo, el beneficio del aumento en la detección de casos en etapas clínicas más tempranas, incluye el carcinoma in situ, puede explicar una mayor sobrevida postdiagnóstico. Esto se le llama como el lead time bias, que podría traducirse como un sesgo por adelanto en el diagnóstico, lo cual debe distinguirse de un efecto directo sobre la mortalidad.

La detección de cáncer mamario comprende tres procedimientos complementarios: auto revisión de las mamas, exploración clínica y como técnica más importante, la mastografía. En la actualidad, este último es el único procedimiento de detección con eficacia comprobada, pero los datos sugieren que los dos primeros son útiles como complementos.²

El método más importante para detectar grandes poblaciones es la mastografía. Con ella se intenta localizar casos de carcinoma in situ o de cánceres mamaros invasores pequeños no palpables en personas asintomáticas, para así disminuir la mortalidad de estas neoplasias.

La mastografía detecta el carcinoma in situ y el cáncer invasor menor de un cm de diámetro. El estudio mastográfico consiste de dos proyecciones en cada mama: cráneo-caudal y oblicua. Si se detecta alguna anomalía sospechosa pueden hacerse proyecciones complementarias como la medio lateral, asimismo existe la posibilidad de efectuar un cono de magnificación que consiste en la compresión de alguna zona en la cual

se encuentren distorsiones del parénquima, con el fin de caracterizar las mismas y poder determinar el grado de sospecha con mayor eficacia.

El Health Insurance Plan (HIP) of Greater New York se determinó que la sensibilidad de la mastografía era del 50% en promedio. Según el Breast Cancer Detection Demostración Project, programa que realizó la búsqueda sistemática en 280 000 mujeres en EUA, por medio de mastografía y exploración física. De 1973 a 1981, la sola mastografía detectó 39% de los cánceres, la exploración física exclusiva detectó 7% de los casos y la combinación de ambos métodos permitió detectar 51% del total. Veinticinco años después, en la evaluación del mismo programa, se determinó que la mastografía fue efectiva para determinar el cáncer en todos los grupos de edad, pero en especial en las mujeres de mayor edad, hubo 10% de falla de detección en mujeres menores de 50 años y 5% de las mayores de dicha edad. Además, los factores pronóstico (tamaño tumoral, estado ganglionar, estado clínico), fueron muy similares en todos los grupos de edad, lo cual significa que el cáncer detectado por este método era similar entre ellas. No obstante, si existió una variación en el tiempo que va desde el diagnóstico a la muerte del paciente, que resultó más corto en las mujeres jóvenes, lo que sugiere una velocidad de crecimiento tumoral acelerada en este grupo.³⁶

Lo anterior adquiere mayor importancia cuando se reconoce que existe la posibilidad de que la mastografía no detecte alguna masa, en cuyo caso se debería efectuar una biopsia y que si sólo se realizara el estudio radiológico la punción no se efectuaría. La evaluación de los casos de intervalo indica que en un porcentaje elevado, el carcinoma mamario presenta un crecimiento más acelerado en mujeres jóvenes que en aquellas de mayor edad, por tanto, para aprovechar el máximo beneficio de la detección en las mujeres de 40 a 49 años es importante que el intervalo entre los estudios mastográficos sea de al menos un año. Además, es evidente que no se pueden comparar los casos de este grupo específico de edad con los de mayor edad ya que a medida que se envejece, el riesgo de padecer cáncer mamario se incrementa.

Las recomendaciones concernientes a la mastografía son de mucho interés, debido a que en la actualidad es el único procedimiento práctico para reducir de manera significativa el número de muertes debidas al cáncer mamario. El reporte Forrest sugiere que de entre dos millones de mujeres por arriba de 50 años de edad que reciban una dosis media de 1.5 mGy en la mama, aparecerá un caso extra de cáncer mamario anual después de los 10 años de exposición. Esto es menos de un milésimo de la incidencia de cáncer mamario espontáneo que aparece en mujeres mayores de 50 años. La exposición a radiaciones en dosis elevadas puede inducir la generación de un cáncer mamario, lo cual no es un problema en la mastografía porque se utilizan de 35 a 72 mvz (0.1 a 0.4 rads) por exposición en la parte media de la mama. Los aparatos de mastografía irradian sólo 0.7 a 22 cGy por exposición con la mastografía convencional en el extremo inferior y con la xeromastografía positiva en el extremo superior. Aunado a esto, al efectuar estudios en grupos de mujeres de 50 años o mayores, el riesgo de desarrollar una neoplasia inducida por la radiación es mínima. Se calcula que si se realiza una mastografía en un millón de mujeres en una sola ocasión a cada una, se inducirá el desarrollo de uno a tres casos nuevos de cáncer mamario por año, el cual empezará a manifestarse de 10 a 15 años después de efectuarse el estudio, sobre la base de que se realice con un mastógrafo bien calibrado.³⁷

Puede haber un punto crítico en la evolución del cáncer de mama y se supone que antes de llegar a él, el tratamiento puede detener la progresión. El intervalo que media desde el comienzo de la enfermedad hasta el punto crítico se ha definido como " periodo de ventana". Nadie sabe en qué momento empieza y termina el punto crítico así como el periodo de ventana. A pesar de lo anterior, la detección del cáncer constituye la mejor posibilidad de que el tratamiento sea el más eficaz. Este fenómeno sugiere que el intervalo entre la detección inicial y la aparición de la enfermedad sistemática puede ser muy breve, además que el control eficaz del cáncer en mujeres más jóvenes puede obligar a estudios de detección anuales.

En las mastografías, la tasa de resultados falsos negativos es de 20 %, lo cual sugiere que una de cada cinco mujeres con cáncer mamario tiene una mastografía normal. El índice de resultados falsos positivos es de 4%, lo cual significa que en 4% de las mujeres que no tienen cáncer de seno la mastografía señalará que lo tiene. La mastografía normal no es garantía de que la mama sea normal.

El dato anormal en dicho estudio tampoco es prueba concluyente de que exista cáncer, la mastografía de detección aunada a la exploración clínica detecta cáncer mamario en 95% de las mujeres, con una especificidad mayor de 95%. Con el propósito de conseguir la detección temprana en el Consenso Nacional de Colima para el tratamiento del cáncer mamario, se estableció que la mastografía en mujeres de 40 a 50 años de edad debe realizarse bianualmente y a partir de los 51 años, de forma anual.

Alrededor de 60% de las mujeres se apega a las normas establecidas por los programas de detección (examen anual y mastografía) y en la deserción intervienen factores como la edad, raza, nivel educativo, estado socioeconómico y la disponibilidad de los servicios médicos. Otras razones para la elevada deserción de este tipo de programas tanto de la paciente como del médico, así como el miedo a un diagnóstico de cáncer.³⁸

La mujer sin síntomas de cáncer mamario no sabe si su seno esconde una neoplasia. En definitiva, el criterio gira en cuanto a si se decide por la práctica de una mastografía o la rechaza. Las mujeres asintomáticas, sin problemas médicos o sin sospecha de los mismos, pueden tener resultados falsos negativos de los estudios. En consecuencia, los factores que afectan la decisión de la mujer en pro o en contra de la mastografía incluyen calcular el riesgo de una posible consecuencia negativa y el beneficio potencial asociado con el hallazgo de una anomalía en el estudio de detección. Es un hecho que las mujeres que no desean considerar la posibilidad de riesgos terribles, en especial ante la buena salud que gozan, preferirían no someterse a la detección mastográfica.

Es bien sabido que el cáncer es la segunda causa de muerte en EUA, justamente por debajo de las enfermedades cardiovasculares. El cáncer mamario ocupa un lugar muy importante en la mortalidad como en la mortalidad en dicho país, rebasó en el decenio pasado al cáncer de pulmón como primera causa de mortalidad y es desde hace muchos años la primera causa de morbilidad por cáncer.

Los institutos de control de cáncer en todo el mundo se han dado a la tarea de realizar vigilancia estrecha y detectar temprano esta patología, es la mastografía el método más útil en los últimos años a este respecto, por lo que todas las pacientes mayores de 40 años se deben realizar una mastografía cada uno o dos años.

En años recientes se ha dado un debate muy interesante, en donde la mastografía parece no tener todas las ventajas que se le atribuían de manera tradicional y que no detecta tan eficazmente en pacientes con cáncer mamario como se pensaba con anterioridad.

Por otro lado, el diagnóstico mamográfico en mujeres con signos y síntomas de cáncer mamario demostró una disminución en la especificidad cuando la densidad mamaria es alta y cuando las pacientes han tenido una examinación mamográfica previa con resultados negativos.³⁹

El uso de estrógenos como terapia de reemplazo mejora los síntomas de la menopausia y disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular así como osteoporosis, puede llegar a prevenir la enfermedad de Alzheimer y el cáncer de colon. También se han utilizado los estrógenos como terapia sustitutiva en pacientes con riesgo de cáncer mamario al individualizar cada caso.

Sin embargo, estudios recientes sugieren que el riesgo de cáncer mamario de una mujer, ligeramente elevado, cuando toman terapia hormonal de reemplazo con estrógenos, aumenta aún más cuando se combinan éstos con progestágenos. Lo anterior causa un problema más de salud e incrementa la necesidad de vigilancia.⁴⁰

Se requiere de nuevos métodos de detección que sean más eficaces y que no aumenten de manera substancial los costos de instalación y mantenimiento. Entre ellos, se ha desarrollado el uso de IRM como método de detección en pacientes con alto riesgo de cáncer mamario, sobre todo en aquéllos con antecedentes familiares de cáncer, que tengan BRCA 1 y 2 positivos, demostrando que el cáncer no detectado por mastografía si puede detectarse con esta técnica en 50 a 60% de los casos. Aún más la biopsia guiada por IRM permite la detección de tumores que no se detectaron cuando se utilizó la biopsia guiada por mastografía.⁴¹

En algunas investigaciones y en evaluaciones de otras modalidades diagnósticas como el ultrasonido, la termografía y TAC, la experiencia temprana ha sido desalentadora.

La auto-revisión de los senos se recomienda para complementar la exploración clínica y la mastografía.

La mastografía como técnica de detección justifica nuestra atención y decisiones de índole médica, económica, social y política. Para que los objetivos de la detección así como de la reducción de la mortalidad se logren con plenitud se necesita continuar la investigación de métodos con mayor sensibilidad, menor riesgo, mayor eficacia, así como subrayar la importancia del autoexamen mamario.

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA.

En el estudio y tratamiento del cáncer mamario, etapificar tiene implicaciones muy importantes tanto para decidir el tratamiento inicial como para juzgar el pronóstico. Es indispensable para valorar los diferentes tipos de tratamiento y comparar sus resultados, aun por grupos disímiles y en cualquier país. La clasificación más antigua que se reconoce pertenece a Steinhil, quien la propuso en 1905, sobre la base de la evolución de la enfermedad: local, regional y diseminada. Hubo otras clasificaciones como la de la Universidad de Columbia que, durante varios años, tuvo prevalencia en EUA.⁴²

El Dr. Pierre Denoix en 1954, a través de la unión Internacional de la Lucha contra el Cáncer (UICC), popularizó el uso de las siglas TNM (T= tumor primario, N= participación y extensión de ganglios linfáticos, y M= metástasis a distancia). El American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting (AJCC) proporcionó la información más actualizada al respecto en 1978 y 1987. La propuesta del Dr. Pierre Denoix fue aceptada en 1961 y desde entonces a la fecha tuvo múltiples rectificaciones, que responden a las mejoras clínico- patológicas e investigaciones sobre este problema; las últimas ediciones son la 5ª, de 1997, y la 6ª, de 2002.⁴³

Considerar desde un principio al cáncer mamario como una enfermedad general ante la presencia de un tumor mamario como manifestación local haría inútil cualquier intento de clasificación por etapas ya que, desde el inicio todos los casos deberán asumirse como de enfermedad diseminada.

Se acepta que la enfermedad pasa por una etapa inicial local que, más tarde, al cabo de varias duplicaciones de la población celular, alcanza un límite suficiente para que comiencen a escaparse células al torrente linfático y sanguíneo, con lo cual da inicio la diseminación. Esta etapa es variable en cada caso, pero se ha de iniciar cuando el crecimiento tumoral dentro de un canaliculo o un lobulillo sobrepasa su capacidad de llenado y distensión celular, se presenta un rompimiento de la pared de ese elemento y las células expulsadas inician un desarrollo extracapsular que compromete a los elementos que les facilitan su vía de diseminación.

La primera etapa o incipiente abarca a todos los carcinomas in situ, ductales o lobulillares, para luego, en algún momento dentro de su evolución natural, pasa a la etapa de invasión temprana local, la que más adelante origina, invariablemente, la diseminación general. La clasificación clínica debe emplearse en toda circunstancia, aun cuando es indudable que es menos estricta que la clasificación patológica.

La deficiencia de la clasificación clínica incluye la inadecuada cuantificación de los ganglios axilares, ya que sólo pueden explorarse aquéllos accesibles a la palpación de la base de la axila, que da lugar a una falla superior al 50%. Los estudios por linfocentelleografía, ultrasonido y resonancia magnética mejoran las cifras de falsas positivas y falsas negativas en estos casos.

La clasificación como tal es de gran valor para orientar el tratamiento primario, pero son la valoración y clasificación histopatológica junto con el empleo de los marcadores tumorales los que determinan la indicación de terapias futuras y les suministran la pauta para la valoración pronóstica.

En el atlas de la UICC, se menciona que la clasificación sólo se aplica a los carcinomas. En todos los casos debe existir confirmación histológica de la enfermedad. En caso de múltiples tumores simultáneos en una mama, se debe utilizar el T más elevado y, cuando son bilaterales y simultáneos, se deben clasificar en forma independiente.

En la valoración de los ganglios axilares regionales, hay que notar que se trata exclusivamente de los correspondientes a la base de la región ipsilateral. En su estudio completo se deben reconocer los del grupo interpectoral o de Rotter: el nivel I correspondiente a los ganglios de la base de la axila; el nivel II, los del centro, por detrás del tendón del músculo pectoral menor, y el nivel III, por dentro del anterior, que corresponde al vértice de la axila.

La Sociedad Americana de Oncología Clínica, a través de su comité Breast Task Force, revisó la estadificación para cáncer mamario de la AJCC cuya conclusión fue publicada en septiembre de 2002 sobre la sexta edición del manual de clasificación del cáncer, la cual quedó oficialmente aceptada a partir de enero del 2003.

Se analiza el hecho de que muchos tumores mamarios son descubiertos en mamografías rutinarias cuando aun son demasiado pequeños, los que son tratados exitosamente, unos con solo cirugía y otros, reconocidos como de mayor malignidad, requiere de tratamientos más agresivos por lo que además de su registro en el sistema TNM, deben incluir observaciones histológicas, marcadores tumorales y marcadores séricos.⁴⁴

Igualmente, dado que el manejo del ganglio centinela ha quedado como tratamiento rutinario en las etapas tempranas del cáncer mamario, hay un aumento en la práctica de las técnicas moleculares e inmunohistoquímicas para detectar depósitos tumorales metastásicos, por lo que es necesario incluir una medida diagnóstica en la nueva nomenclatura.

Los cambios reflejan el mayor uso de las técnicas inmunohistoquímicas y moleculares y son para apoyar la evidencia clínica, lo que modifica en algunos casos las recomendaciones para el tratamiento.

A continuación puede verse el sistema moderno de clasificación TNM para cáncer mamario.

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN PARA CÁNCER MAMARIO

ESTADIOS			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	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

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN PARA CÁNCER MAMARIO (ALCC,2003).

T	Tumor primario
TX	Tumor primario que no puede valorarse
T0	No existen signos de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ.
Tis	Carcinoma ductal in situ. (DIS)
Tis	Carcinoma lobulillar in situ. (CLIS)
Tis	Enfermedad del pezón tipo Paget sin tumor.
Paget	
T1	Tumor de menos de 2 cm de dimensión mayor.
T1mic	Microinvación de menos e 0.1 cm en su mayor dimensión.
T1a	Tumor de >0.1 cm menor de 0.5 cm en su mayor dimensión.
T1b	Tumor de > 0.5 cm menor de 1.0 cm en su mayor dimensión.
T1c	Tumor de > 1.0 cm menor de 2.0 cm en su mayor dimensión.
T2	Tumor de > 2 cm menor de 5.0 cm en su mayor dimensión.
T3	Tumor de > 5 cm en su mayor dimensión.
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a pared costal o la piel.
T4a	Extensión a pared costal sin incluir músculo pectoral
T4b	Edema o ulceración de la piel de la mama, o nódulos satélites confinados a la misma región mamaria.

T4c	Ambos: T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio.
NX	Ganglios linfáticos regionales que no pueden ser valorados.
N0	No metástasis a ganglios regionales.
N1	Metástasis en ganglio (s) axilares ipsilaterales movibles.
N2	Metástasis en ganglio (s) ipsilaterales fijos o adheridos o sospecha de ganglios en cadena mamaria interna, en ausencia de metástasis axilares evidentes.
N2a	Metástasis en ganglio (s) axilares ipsilaterales fijos entre sí o a otras estructuras.
N2b	Metástasis clínicamente aparentes a los ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral, en ausencia de ganglios axilares clínicamente metastásicos.
N3	Metástasis a ganglios infraclaviculares ipsilaterales o a ganglios de la cadena mamaria interna y con ganglios axilares ipsilaterales clínicamente evidentes de metástasis o en ganglios supraclaviculares ipsilaterales con o sin evidencia de metástasis a ganglios de la cadena mamaria interna.
N3a	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares y ganglios linfáticos axilares.
N3b	Metástasis en ganglios linfáticos de cadena mamaria interna y ganglios linfáticos axilares o ganglios supraclaviculares ipsilaterales.

Ganglios linfáticos regionales (pN)	
pNX	Ganglios linfáticos regionales que no pueden ser valorados
pN0	No metástasis histológicas a ganglios regionales, no exámenes para búsquedas de células tumorales aisladas.
pN0i-	No existen ganglios linfáticos regionales metastásicos, negativos para IHQ
pN0i+	No existen ganglios linfáticos metastásicos regionales, positivos para IHQ
pN0mol-	No existen ganglios linfáticos regionales metastásicos, hallazgos moleculares negativos (RT-PCR).
pN0mol+	No existen ganglios linfáticos metastásicos, hallazgos moleculares positivos
pN1mi	Micrometástasis <0.2 mm, < 2.0 mm
pN1	Metástasis de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y/o ganglios de la cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada en la disección del ganglio centinela, pero no clínicamente aparente.
pN1a	Metástasis de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares.
pN1b	Metástasis a ganglios de la cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por la disección del ganglio centinela pero no clínicamente aparente.
pN1c	Metástasis de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y/o ganglios de la cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada en la disección del ganglio centinela, pero o clínicamente aparente.
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares o en ganglios de la cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios linfáticos axilares.
pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares (con al menos un deposito de tumor de > de 2mm.
pN2b	Metástasis clínicamente aparente a los ganglios linfáticos de la cadena mamaria

	interna en ausencia de metástasis axilares.
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos infraclaviculares o en ganglios de la cadena mamaria interna clínicamente aparentes y ante la presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos o en más de 3 ganglios linfáticos axilares clínicamente con metástasis microscópicas en los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.
pN3a	Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos infraclaviculares
pN3b	Metástasis clínicamente aparentes a ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral en presencia de uno o más ganglios axilares positivos; o más de tres ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna con micrometástasis en ganglios centinela pero no clínicamente aparente.
pN3c	Metástasis a ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.
M	Metástasis distantes.
MX	Metástasis distantes pero que no pueden ser valoradas.
M0	No evidencia de metástasis distantes
M1	Metástasis distantes.

A continuación se mencionan los principales cambios adaptados en la nueva clasificación de la AJCC.

1. Las micrometástasis son de las células tumorales distantes en base pueden mostrar evidencia histológica de actividad maligna pero o como un requisito absoluto.
2. Su identificación inicia el uso de la disección del ganglio centinela y de las técnicas inmunohistoquímica y molecular.
3. La mejor clasificación del estado de los ganglios linfáticos se designa de acuerdo al número de ganglios linfáticos axilares tomados por el método común de la hematoxilina-eocina o por inmunohistoquímica.
4. La clasificación de metástasis a los ganglios infraclaviculares queda como N3.
5. Las metástasis a los ganglios de la cadena mamaria interna en presencia o no de ganglios axilares metastásicos microscópicas a los ganglios de la cadena mamaria interna detectados por la disección del ganglio centinela pero no por estudios de imagen (excluir linfocentelleografía) o por examen clínico son clasificadas como N1. Metástasis microscópicas a ganglio de la cadena mamaria interna son detectadas por estudios de imagen (excluyendo linfocentelleografía) o por examen clínico, se clasifica con N2 y si esto ocurre en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares o en N3 si esto ocurre en presencia de metástasis a los ganglios linfáticos axilares.

6. Las metástasis a los ganglios axilares supraclaviculares quedan reclasificadas como N3 en lugar de M1.

Los cambios que la AJCC publica en su sexta edición se refieren básicamente a las micrometástasis y depósitos de células tumorales distantes (T_{i mic}) y (N₂, N₃), organizando el grupo de estadificación de etapa IIIC (anteriormente clasificada dentro de IIIB) pero sin modificar estructuralmente las diferentes etapas clínicas.

IMAGENOLÓGÍA MAMARIA.

Los métodos de imagen para estudiar la mama han alcanzado un grado de avance tal que tienen aplicación no sólo para identificar los diversos padecimientos que se presentan en este órgano y complementar la información clínica, sino que, en razón de su capacidad para aclarar la naturaleza de la patología que lo afecta, se convirtieron en un apoyo indispensable para el diagnóstico y estadificación de las neoplasias.

La mastografía es el método de elección para la detección del cáncer mamario ya que, antes que aparezcan manifestaciones clínicas, logra demostrar la presencia de signos radiológicos sugestivos de enfermedad en el momento en que es posible la curación, o cuando todavía hay tiempo para ofrecer a estas pacientes una mejor calidad de vida y mayor sobrevivencia. Ambos objetivos, aunque paliativos no son nada deleznable en un país, cuya población femenina tiene el cáncer mamario como la segunda neoplasia maligna en frecuencia y la segunda causa de mortalidad por cáncer, después del carcinoma cervicouterino, que ocupa el primer lugar en ambas categorías.⁴⁵

En los países con alto nivel de desarrollo se calcula que una de cada ocho mujeres padecerá cáncer de mama y una de cada 29 morirá por esta enfermedad. Ante semejante perspectiva se organizan campañas de tamizaje para la detección temprana del cáncer mamario que se basan en la realización de las mastografías de alta resolución a los grupos de población femenina en riesgo a partir de los 40 años de edad.²

MASTOGRAFÍA.

Es el estudio radiográfico de las glándulas mamarias que permite visualizar la totalidad de las mismas y que incluye sus detalles estructurales.

El tamizaje se efectúa en mujeres asintomáticas mayores de 40 años de edad e incluye proyecciones rutinarias cráneo-caudal y oblicua medio lateral de ambos lados. Se utiliza únicamente con propósitos de detección, con una sensibilidad del 85% al 90% y una especificidad del 89%; sus fallas diagnósticas ocurren en 10 a 15% de las veces. Si se efectúa doble lectura los hallazgos pueden incrementarse hasta en 6 a 15%.⁴⁶

La mastografía diagnóstica se indica en pacientes con síntomas o signos de patología mamaria o en aquéllas con reporte de mastografía de tamizaje anormal por la presencia de nódulos, asimetrías, áreas de distorsión o microcalcificaciones. También debe practicarse con fines de estadificación y planeación del tratamiento en presencia de cáncer mamario, así como en pacientes que se someterán a terapia hormonal sustitutiva, y preoperatoria en pacientes mayores de 40 años de edad en que se efectuarán procedimientos de cirugía plástica mamaria de aumento, pexia o reducción.

La mastografía diagnóstica consta de las proyecciones rutinarias mencionadas, y puede incluir radiografías adicionales como la lateral, axilar, conos de compresión y magnificación en áreas críticas. Se complementa con ultrasonido en los casos de masas, mamas densas o presencia de implantes mamarios, que requieren además placas con maniobras especiales (técnica de Eklud) en proyecciones cráneo-caudal y oblicuas y similares proyecciones además de las laterales con mínima compresión.

El Colegio Americano de Radiología recomienda para la elaboración del reporte radiológico con el sistema BIRADS, incluye una conclusión con alguna de las seis opciones siguientes.

0. Estudio técnicamente deficiente que debe repetirse o incompleto.
- I. Estudio normal.
- II. Hallazgos benignos.
- III. Hallazgos probablemente benignos, que sugieren seguimiento radiográfico de la mama problema cada seis meses, durante dos años, o biopsia con aguja gruesa de corte guiada mediante ultrasonido o Rayos X.
- IV. Hallazgos probablemente malignos, se sugiere estudio histopatológico.
- V. Hallazgos malignos.

La mastografía de tamizaje permite diagnosticar cánceres no palpables y lesiones in situ que antes no se detectaban y en la actualidad corresponden al 15 a 20% de todos los cánceres mamarios.

Estos hallazgos tempranos han promovido el avance de los procedimientos intervencionistas en este campo, con un gran éxito en la localización y marcaje prequirúrgico y la toma de biopsias.

La localización de un tumor no palpable o calcificaciones sospechosas puede realizarse con la introducción de una aguja mediante planigrafía, compresión fenestrada o con el sistema estereoscópico, cuyo principio es el de la visión binocular "parallax". Esta se utiliza para determinar la posición de un objeto en el espacio tridimensional mediante la toma de radiografías en dos planos, con la paciente sentada o en decúbito ventral, colocando un alambre arponado en la profundidad precisa para delimitar el área de resección quirúrgica, con lo cual se obtienen especímenes de pequeño tamaño y mejor resultado cosmético en lesiones benignas. Antes del estudio histopatológico debe corroborarse radiológicamente la inclusión de la lesión marcada en la pieza operatoria y su cercanía con los bordes quirúrgicos en una caja con coordenadas radioopacas.⁴⁷

MASTOGRAFÍA DIGITAL.

Los avances tecnológicos han permitido la creación de un equipo de gran complejidad que permite captar y reproducir imágenes en dos o más posiciones, y permite manipular tonos, matices y contrastes; con ello se ahorran tiempo y costos ya que emplea menos cantidad de película y consecutivo procesado. Además, permite almacenar las imágenes y reproducir un número ilimitado de copias.⁴⁸

Tiene la posibilidad de adicionarle un sistema computarizado para la detección de calcificaciones, masas o áreas de distorsión, aunque requiere también del conocimiento y habilidad del radiólogo para hacer su diferenciación y diagnóstico.

ULTRASONIDO.

Se le considera el complemento ideal de la mastografía diagnóstica, se utiliza el modo B con transductores lineales de alta frecuencia (7.5 a 13 mHz).

La capacidad de la sonografía para diferenciar una masa sólida de una líquida alcanza una certeza de 96 a 100%. Entre sus indicaciones actuales figuran la identificación y caracterización de anomalías palpables, la evaluación adicional de hallazgos mastográficos, sobre todo, en mama densa y es ideal en las pacientes con prótesis mamarias, así como, durante el embarazo, lactancia y en casos de mastitis.

Es el estudio inicial o basal de elección en la mujer menor de 30 años.

Otro papel relevante del ultrasonido es su uso para guiar los procedimientos intervencionistas como la aspiración de quistes y de masas sólidas con aguja fina y biopsias con aguja gruesa, localizaciones preoperatorias, drenaje de abscesos y para efectuar galactografías mediante la punción percutánea de los conductos. Debido a su bajo costo y mayor comodidad para la paciente, es el método más utilizado en EUA. Sin embargo no tiene aplicación ni debe utilizarse como método de tamizaje para la detección temprana de cáncer mamario.⁴⁹

En la mama grasa su discriminación es limitada. Su capacidad para diferenciar los tumores sólidos benignos de los malignos en ocasiones es difícil, cuando no existen signos característicos, aun con el uso de las modalidades Doppler que permiten evaluar la neovascularidad.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA.

El uso de la tomografía computarizada en el diagnóstico de la patología mamaria es limitado debido a que utiliza altas dosis de radiación ionizante y es un procedimiento invasivo al requerir la inyección endovenosa de material de contraste yodado.

Muestra poca utilidad en la diferenciación entre lesiones benignas y malignas ya que ambas pueden reforzar en forma similar, además de su alto costo ya que no logra visualizar lesiones de menos de un centímetro ni las microcalcificaciones. Empero, en la estadificación del cáncer mamario permite valorar la región axilar, la cadena ganglionar mamaria interna y la pared anterior del tórax.⁵⁰

RESONANCIA MAGNETICA.

Este método utiliza el principio del magnetismo, su alta resolución espacial permite la obtención de múltiples imágenes de alta calidad en diferentes planos, sin movilizar al paciente, pero requiere un tiempo excesivo de exploración y es muy costosa, por lo que su propiedad para diferenciar una lesión quística de una sólida no justifica su uso.

Nuevos reportes sugieren que la resonancia magnética con medio de contraste es más sensible que la mastografía para detectar el cáncer mamario (98.4%) debido al alto contraste del tejido blando y al reforzamiento secundario a la inyección intravenosa de sustancias paramagnéticas como el gadolinio, ya que los cánceres mamarios muestran una importante neovascularidad cuando son de más de 1 cm de diámetro. Este principio

también se utiliza para diferenciar las lesiones malignas de las benignas, puesto que normalmente estas últimas son de pobre vascularidad. No obstante, existen casos cuyo diagnóstico diferencial es difícil, como en algunos fibroadenomas, cambios fibroquísticos proliferativos o no proliferativos, así como en el tejido inflamatorio cicatrizal reciente, adenosis esclerosante, hiperplasia ductal atípica y carcinoma lobular in situ, ya que pueden reforzar débilmente. Por esta razón las técnicas de alta resolución incluyen adquisiciones rápidas y tardías a la aplicación del bolo endovenoso, aunado a la técnica de supresión de grasa debido a que algunas lesiones pueden ser isointensas con dicho tejido. Sin embargo, se recomienda recurrir a éste método de imagen para la estadificación y la planeación del tratamiento del cáncer mamario, ya que es útil para demostrar lesiones multifocales y multicéntricas ocultas en la mastografía y en el ultrasonido en el momento de diagnosticar una lesión unifocal.⁵⁰

Tiene utilidad en el estudio del tejido mamario denso, como es el caso de la mujer joven, durante la lactancia, o el embarazo ya que no utiliza radiación ionizante.

En los cambios secundarios a cirugía conservadora y radioterapia es eficaz para demostrar recidiva tumoral debido a la alta densidad de los tejidos en el estudio mastográfico y al pobre reforzamiento del tejido fibroso; también para valorar la respuesta a quimioterapia, así como en pacientes con ganglios axilares positivos y tumor primario no identificado, que se reporta con una frecuencia de 0.4%.

CENTELLEOGRAFÍA.

Los radionúclidos fueron desarrollados originalmente para la imagen del miocardio; sin embargo, como algunos de ellos se concentraban en tumores malignos mamaros se empezó a evaluar su utilidad diagnóstica.

El primer agente utilizado fue el talio 201, el cual actúa sobre la bomba ATP-asa de Na-K con una sensibilidad de 96% y especificidad de 85 a 90%; sin embargo, su concentración en el tejido maligno es dos veces mayor que en el tejido normal.

El tecnecio 99 actúa a nivel mitocondrial de las células malignas y también en la neovascularidad tumoral, donde este componente lipofílico catiónico se encuentra en una concentración cuatro a nueve veces mayor que en los tejidos sanos. Se le considera una sensibilidad del 96% y una especificidad del 85%, relevante en los tumores palpables (94%) y sólo de 64% en los no palpables. La especificidad es mayor mientras más grande sea el tumor (77% en lesiones de 2 cm y 29% en las menores), no se le considera un método de tamizaje, y su ayuda se reserva como auxiliar en el diagnóstico diferencial entre benigno y maligno.²

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES. (PET)

Es un método aún en fase experimental que se suma a los múltiples esfuerzos para determinar si una neoplasia es benigna o maligna basándose en la capacidad de los cánceres para acumular fluorodesoxiglucosa; se le reporta una sensibilidad del 96% y una especificidad del 100% para caracterización. Su utilidad para identificar el nódulo centinela aún es cuestionable.

ELASTOGRAFÍA.

La motivación principal de este método es desarrollar nuevas capacidades para el diagnóstico diferencial de la enfermedad mamaria benigna y maligna.

Las aplicaciones actuales en imagen ya referidas se basan en numerosas interacciones de los tejidos, que van desde la absorción de los Rayos X, en la mastografía, la atenuación acústica, en el ultrasonido, tiempos de relajación y densidad de protones, en la resonancia magnética, y la visualización y cuantificación del tejido elástico de un tumor, que son la base de este método que aún está en su fase experimental. su fase experimental.²

CÁNCER MAMARIO ASOCIADO A EMBARAZO.

El cáncer mamario vinculado durante el embarazo o en el primer año después del parto se considera asociado con la gestación.⁵¹

Es raro el embarazo complicado por cáncer, tiene una incidencia de casi 1 por 1000. El American College of Obstetricians and Gynecologists calcula que se diagnostican casi 3500 casos de cáncer en embarazadas en Estados Unidos cada año.⁵² En nuestro país las neoplasias malignas más frecuentes son cervicouterino, mamario, melanoma, ovárico, tiroideo, leucemia, linfoma y colorrectal. El embarazo en sí no aumenta la incidencia del cáncer. La incidencia de neoplasias malignas específicas en gestantes es similar a la de las no gestantes de edad comparable. El cáncer de mama puede aumentar cuando se retrasa la procreación por arriba de los 30 años. No obstante el cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo constituye el 25% de los cánceres que complican la gestación (cervicouterino constituye otro 25%). En estados Unidos, el cáncer mamario complica aproximadamente 1 de cada 3000 embarazos. La incidencia de cáncer de mama y embarazo oscila entre el 0.08 y 0.1%, en nuestro país se ha reportado una incidencia similar a la literatura universal. En el Instituto Nacional de Perinatología (INPER), para 1989, en un estudio realizado se reporta una incidencia de 1: 3 270 embarazos. La mayor incidencia de mujeres con embarazo y cáncer de mama se encuentra comprendido en el grupo de edad entre los 32 y los 38 años.⁵³

Por la presencia de esta entidad se han visto en la necesidad de formar equipos multidisciplinarios para realizar un diagnóstico más efectivo e iniciar una terapéutica más eficaz. Actualmente se considera que el pronóstico de esta enfermedad no es necesariamente sombrío, a diferencia de hace apenas un par de décadas, además, no se cuenta con información que confirme que el embarazo influya negativamente durante la biología, evolución y pronóstico de la enfermedad.

Los diversos tipos histológicos de cáncer mamario suceden con frecuencias similares en el embarazo y fuera de éste. En particular, el carcinoma inflamatorio tiene la misma frecuencia que en la población general con cáncer mamario.

El embarazo induce tanto proliferación como diferenciación del epitelio mamario con crecimiento lobular y alveolar. La diferenciación de los alvéolos en células maduras que producen leche requiere el estímulo del cortisol, insulina, prolactina. Esta última es el principal para la galactopoyesis y su concentración se aumenta durante las últimas semanas del embarazo y en la lactancia. El peso de las mamas casi se duplica, con un incremento de 180% en el riego sanguíneo. El aumento en tamaño, peso, vascularidad y densidad, dificultan la detección de tumores tanto desde el punto de vista clínico como mamográfico.⁵⁴

La secreción sanguinolenta del pezón es un suceso relativamente frecuente durante el embarazo y la lactancia, y en sí no señala consecuencias graves. Aunque puede observarse en el cáncer, suele coexistir con una tumoración palpable.

Desde el punto de vista citológico, la secreción sanguinolenta del pezón a menudo muestra células epiteliales descamadas similares a las de los papilomas intraductales. El embarazo causa cambios en los conductos, que llevan a la formación de espolones epiteliales intraductales delicados que son fácilmente traumatizados y descamados, lo que origina secreción sanguinolenta. Aunque está indicado el estudio citológico de ésta, puede ser difícil de interpretar por los cambios proliferativos concomitantes con la gestación, que dificultan el diagnóstico de un proceso maligno.

Si la secreción sanguinolenta no se acompaña de una tumoración palpable y el estudio citológico no sugiere cáncer, es adecuado observar a la paciente desde el punto de vista clínico varios meses después del parto. Si la secreción sanguinolenta persiste durante más de dos meses posteriores a aquél, se localiza a un conducto o coexiste con un tumor palpable, está indicado hacer mamografía y biopsia. La presencia de sangre no es contraindicación de la lactancia. La secreción sanguinolenta suele acompañar al inicio del proceso y por lo común cesa una vez que está bien establecido éste.⁵⁵

Casi todos los casos se manifiestan como tumor indoloro y hasta 90% de éstos se identifican por autoexploración. Cualquier tumoración mamaria justifica atención inmediata y debe hacerse todo lo posible para disminuir el retraso entre los signos, síntomas y el diagnóstico. Aunque una exploración mamaria exhaustiva debe ser parte de la consulta prenatal inicial, lo ideal es que se haga antes de la aparición de los cambios fisiológicos del embarazo. Una tumoración en crecimiento, que persiste sin regresión, y otros signos primarios y secundarios de cáncer como retracción del pezón, fijación de una tumoración a la piel, engrosamiento cutáneo, foveas o aparición de adenopatía axilar, deben considerarse indicaciones de un posible cáncer e iniciar un proceso de diagnóstico.⁵⁶

Las mujeres con cáncer vinculado con la gestación por lo general tienen una enfermedad más avanzada con tumores de mayor tamaño, mayor porcentaje de lesiones inoperables y de afección ganglionar. Esto se ha atribuido a un retraso en el diagnóstico. Si bien la atención prenatal y postparto parecería brindar una oportunidad para el diagnóstico temprano, numerosos estudios demuestran retraso significativo relacionado con el médico y la paciente. Se consideran en promedio, de cinco a siete meses. Se han señalado la dificultad en la valoración de lesiones tumorales en la mama gestante y lactante, el rechazo a hacer biopsia, la suposición equivocada de una causa inflamatoria a una tumoración que no se resuelve con el tratamiento y el seguimiento inadecuado de la evolución por el médico y la paciente. La exploración física puede ser difícil por que las mamas están hipervascularizadas, ingurgitadas y nodulares. A menudo es difícil palpar una tumoración bien definida. Durante la lactancia el cáncer se puede confundir con mastitis. Aunque la dilación del médico contribuye con 60 a 75% del retraso en casi todos los grupos, hay un componente sustancial de la paciente.⁵⁷

El retraso en el diagnóstico significa una presentación más avanzada de la enfermedad, y por tanto, menor supervivencia. Nettleton y colaboradores crearon un modelo matemático para inferir el riesgo de metástasis ganglionares. Si se calcula que el tiempo de duplicación del tumor es de 65 días, un retraso de seis meses en el diagnóstico aumenta la posibilidad de metástasis ganglionares en más del 10 por ciento.⁵⁸

El aumento en tamaño, vascularidad y densidad glandular de las mamas durante el embarazo se caracteriza por un aumento de la densidad radiográfica que limita la

sensibilidad de la mamografía y, por tanto, no debe usarse como prueba en la gestación o la lactancia. Sin embargo, es necesario no evitarla si está indicada, por que con una cobertura abdominal la exposición del feto a la radiación es mínima. No hay informes de efectos indeseados de la mamografía sobre la madre y el feto.⁵⁹

La ultrasonografía puede ser una modalidad diagnóstica útil y varios grupos han mostrado mayor precisión para confirmar la presencia de tumores palpables, la contribución de las técnicas de imagen en la valoración de estas pacientes es limitada. Como regla, en cualquier enferma con una tumoración mamaria, no se puede confiar sólo en la radiología para identificar de manera inequívoca el carácter real de la lesión. Es necesaria la confirmación histológica para determinar si un tumor es benigno o maligno.⁶⁰

Los tumores descubiertos durante la exploración sistemática o por la paciente requieren valoración. Se ha observado retraso significativo por el médico en casi todos los grupos con cáncer de mama asociado al embarazo. La mamografía tiene valor limitado. La ultrasonografía puede ser útil para diferenciar tumores quísticos de los sólidos y confirmar la presencia de un tumor cuando la exploración física es equivocada y la mujer manifiesta dolor o hipersensibilidad. La decisión de sólo observar una tumoración en la embarazada conlleva a un peligro, ya que la exploración física cada vez es más difícil con el crecimiento mamario constante y el aumento de la vascularidad al avanzar la gestación. Parecería que una tumoración desaparece cuando, de hecho, está creciendo y simplemente ha sido envuelta por el tejido mamario circundante.⁵¹

La citología por aspiración con aguja fina es el procedimiento inicial ideal para valorar tumores mamaros identificados durante el embarazo y la lactancia. Debe informarse al citopatólogo que la paciente está embarazada o esta lactando, dado que los cambios fisiológicos de la gestación y la lactancia producen proliferación en la mama normal y pueden confundirse con un cambio maligno. Es útil la citología en la biopsia por aspiración con aguja fina para distinguir entre tumores mamaros benignos y aquellos con atipias citológicas notorias que requieren biopsia quirúrgica, y puede disminuir al mínimo el retraso en el diagnóstico de carcinoma coexistente con el embarazo.⁶¹

La realización de una biopsia con aguja fina (BAAF) es un método recomendado con una especificidad alta y sensibilidad media (95 y 66% respectivamente). La realización de una biopsia en estas pacientes es tan útil como en las no embarazadas, aunque algunos autores alegan una dificultad técnica y la presencia de falsos positivos en cantidad variable, estudios ulteriores por Gupta, no mostraron errores en sus 331 pacientes estudiadas. Una buena técnica en la toma de biopsia por BAAF tiene el potencial de reducir el número de biopsias quirúrgicas invasivas.⁶²

Aunque la biopsia mamaria es uno de los procedimientos quirúrgicos más frecuentes durante la gestación, se reserva para tumores en los que la citología por aspiración con aguja fina no es diagnóstica. Sin embargo, en caso de realizarse una cirugía deberá contarse con un anestesiólogo con experiencia obstétrica ya que existen cambios fisiológicos que deben tenerse en consideración y que a continuación se mencionan.^{51, 63}

1. Alteraciones cardíacas como: aumento del volumen sanguíneo hasta en un 35%, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento del gasto cardíaco de 30 a 50 % y disminución de las resistencias periféricas.
2. Alteraciones hematológicas como: aumento de plaquetas en un 50%, aumento del fibrinógeno, hipercoagulabilidad que se refleja en un aumento en el riesgo de tromboembolia, y anemia que condiciona trastornos del aporte celular de oxígeno.

3. Otras alteraciones entre las cuales están las respiratorias por elevación diafragmática y circulatoria por compresión de grandes vasos.

Es primordial valorar el riesgo beneficio de los estudios de extensión, se deberá considerar la realización de aquellos exámenes que de resultar positivos cambiarían la conducta terapéutica. Algunos autores mencionan que si el examen clínico es negativo y el tumor mide menos de 5 cm no deben realizarse estudios de extensión. Existen estudios que determinan el riesgo de exposición a radiaciones que a continuación se presenta.

1. Sin riesgo: exámenes serológicos, como función hepática, calcio, antígeno carcinoembrionario, ca15-3, ultrasonido hepático. En presencia de síntomas o enfermedad avanzada esta indicada resonancia magnética de SNC.

2. Con probable riesgo: Teleradiografía de tórax, para descartar metástasis pulmonares; gammagrafía ósea, para descartar metástasis óseas y puede ser sustituida por resonancia magnética.

A la madre lactante se recomienda que suspenda la misma y permita el cese de la producción de leche antes de la biopsia. Esto disminuye el riesgo de fistulas lácteas y la vascularidad de la mama. Es más probable que sucedan aquéllas cuando se extirpan lesiones centrales, en cuyo caso son importantes la atención meticulosa a la limpieza local y los cambios de apósito para disminuir la incidencia de infección secundaria y un probable absceso y si aparece este último se le debe de realizar biopsia de pared ya que el carcinoma inflamatorio es más frecuente en mujeres gestantes, se informa de una incidencia de 1.4 a 4%.⁵¹

El tratamiento en el cáncer mamario es un gran reto para el clínico, el cual no debe diferirse a causa del embarazo y en general, las mujeres deben tratarse con los lineamientos de las pacientes no gestantes.²

El consentimiento informado es la parte más crítica del tratamiento debiendo considerarse los posibles efectos teratogénicos sobre el feto.

Los siguientes factores deben considerarse para permitir o decidir la terminación del embarazo: el pronóstico de la paciente, la capacidad de la paciente y los familiares para hacerse cargo del recién nacido, el tipo de tratamiento recomendado y su posible consecuencia en la muerte materna o fetal.

La paciente debe ser vigilada y evaluada frecuentemente por un especialista en perinatología el cual, de acuerdo a las condiciones de la madre, estadio clínico, tipo de tumor y tratamiento empleado, edad gestacional, y padecimientos obstétricos concomitantes, deberá mantener vigilancia materno- fetal. Se deberá realizar estudio sonográfico de rutina para evaluar presencia de malformaciones, viabilidad fetal y edad fetal y en caso de sospecharse algún tipo de alteración se recomienda incluso la amniocentesis diagnóstica. Durante etapas más avanzadas de la gestación deberá evaluarse la presencia de retardo en el crecimiento intrauterino y estar pendientes de sus propias condiciones e implicaciones patológicas, es menester la realización después de las 30 semanas de gestación de registro cardiotocográfico.²

Durante los decenios de 1950 y 1960 al haber falta de un tratamiento eficaz para el cáncer mamario llevaron a muchos clínicos el recomendar el aborto terapéutico. Estudios subsiguientes demostraron que el aborto no sólo no mejoraba la supervivencia sino que podría disminuirla. El hallazgo de un alto porcentaje de tumores con receptores negativos para estrógenos y progesterona en casi todos los grupos dio poco sustento teórico a la

interrupción del embarazo. Casi todos los estudios que señalan el estado en cuanto a receptores indican que hasta 80% de las lesiones son negativas para éstos.^{57, 64}

La única ventaja de la interrupción del embarazo es que se puede instituir el tratamiento global de la enfermedad agresiva o avanzada con quimioterapia, radioterapia y cirugía, sin considerar los efectos sobre el feto. Puede considerarse el aborto terapéutico en el primer o segundo trimestres para tratar con celeridad las metástasis, en particular si la paciente es positiva a receptores estrogénicos. En raros casos, una enfermedad rápidamente progresiva durante el embarazo puede llegar a constituir una prueba clínica a favor del aborto terapéutico.

El principio general del tratamiento de la paciente es dedicarlo al cáncer y permitir que el embarazo evolucione. Puede haber excepciones y la terapia debe individualizarse en cada caso. La conservación mamaria requiere radioterapia, que por lo general no se administra durante el embarazo por la exposición potencial del feto a la radiación. Por lo general, se puede hacer una operación quirúrgica con seguridad durante el embarazo, con riesgo mínimo para el feto y la madre sobre todo en el segundo y tercer trimestres. En comparación con radioterapia y quimioterapia, la cirugía tiene las menores posibilidades de afectar al embarazo. Así, el tratamiento usual para el cáncer mamario operable desde el punto de vista técnico es la mastectomía radical modificada. Se realizan estudios de clasificación por etapas en forma selectiva y se toma una decisión individualizada en cuanto a la quimioterapia subsiguiente. Las mujeres con cáncer avanzado o que no es operable desde el punto de vista técnico, pueden requerir tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia.⁶⁵

En general, el estudio de metástasis debe limitarse a las pacientes en las que hay alta sospecha clínica y en quienes la demostración de la enfermedad modificaría el tratamiento. La exposición fetal a la radiación por una radiografía de tórax con cobertura abdominal es mínima y por lo general se realiza. La concentración de fosfatasa alcalina normalmente está alta durante el embarazo y, por tanto, no es un indicador confiable de enfermedad metastásica. Es preferible la ultrasonografía hepática a la tomografía. Pueden estar indicadas las imágenes por resonancia magnética si el ultrasonido no es diagnóstico. La radiografía de los huesos largos y cráneo puede realizarse en una mujer sintomática, pero el estudio completo del esqueleto expone al feto a una dosis innecesariamente grande de radiación. Debe evitarse la gammagrafía ósea general dada su poca utilidad. Sin embargo, si se sospechan metástasis a hueso, es preferible el gammagrama con tecnecio 99m a un examen del esqueleto. Este agente se utilizó para estudio placentario antes de la disponibilidad de la ultrasonografía, por lo que se tiene considerable experiencia clínica en su uso en el segundo y tercer trimestres del embarazo. La hidratación adecuada antes del estudio y durante éste facilita la eliminación rápida del isótopo de la sangre. El drenaje vesical con sonda foley durante el procedimiento, y de 8 a 12 horas después de éste, evita la acumulación del isótopo en la pelvis.

Una dosis de radiación externa de 5000 cGy a la mama expone al feto al menos a 10 a 15 cGy. La porción de éste localizada inmediatamente por debajo del diafragma etapas avanzadas del embarazo está expuesta a varios cientos de centigrays. Gran parte de esta dosis proviene de la dispersión interna de la radiación en el cuerpo de la madre, por lo que la cobertura abdominal tiene eficacia parcial. La dosis fetal depende de la dosis total administrada, la distancia del feto con respecto a la fuente de radiación, el tamaño del

campo y la fuente de energía. La dosis fetal varía y debe calcularse para cada caso. Una pauta general es limitar la dosis fetal total a 5cGy. Rara vez se utiliza radioterapia si se cuenta con otras alternativas. Se han reportado aumento de la incidencia de microcefalia y retardo mental en niños expuestos a por lo menos 10cGy independientemente de la edad gestacional.⁶⁶

Con respecto a la quimioterapia, muchos autores se han cuestionado el hecho de que el nacimiento de un producto fenotípicamente normal proporcione seguridad clínica de falta de alteraciones; sin embargo, un autor realizó un estudio de seguimiento de controles y casos en los cuales demuestra con las bases biológicas de la quimioterapia, que está produce mayor teratogenicidad que efectos citotóxicos.²

Son característicos de los agentes antineoplásicos su bajo peso molecular, su liposolubilidad, no ionización y su debilidad en la unión a proteínas plasmáticas. Todo esto facilita su acceso al feto a través de la placenta.

Los efectos adversos de los agentes antineoplásicos en el feto y neonato incluyen aborto espontáneo, teratogénesis, toxicidad orgánica y parto prematuro con productos de bajo peso. Entre los efectos tardíos se incluyen carcinogénesis, esterilidad, retraso en el crecimiento físico y mental y aún en la segunda generación, mutaciones y teratogénesis.

Cuando es posible la curación y puede mejorarse la supervivencia con quimioterapia, debe disminuirse al mínimo la modificación o retraso del tratamiento. Si no es posible la curación, el propósito será proteger al feto. Retrasar la quimioterapia hasta después del parto es la estrategia más segura, por ello pudiera causar una pérdida de control de la enfermedad materna porque se desconoce el máximo tiempo permisible antes de instituirlo. Todos los quimioterápicos en teoría son teratógenos y mutágenos. Su uso puede causar retraso del crecimiento fetal, malformaciones, aborto espontáneo y muerte fetal. Es importante diferenciar los efectos teratógenos y mutágenos de los vinculados con un ambiente uterino subóptimo o toxicidad materna, como neutropenia, infección trombocitopenia o toxicidad miocárdica. El primer trimestre es el periodo más crítico con respecto a la exposición a la quimioterapia. El blastocisto es resistente a los teratógenos en las primeras dos semanas de vida. Si no se destruye, un blastocisto que sobrevive después de la exposición en las primeras dos semanas no manifiesta ninguna anomalía por el quimioterápico. De la tercera a octava semanas del desarrollo, 5 a 10 semanas de edad gestacional, se presenta el periodo de máxima susceptibilidad a los agentes teratógenos. Con excepción de cerebro y tejido gonadal, la organogénesis concluye a las 13 semanas de gestación.⁶⁷

Si la quimioterapia causa daño en etapas tempranas de la gestación, se produce un aborto espontáneo. Si hay daño grave entre la segunda y décima semanas de gestación, puede haber teratogénesis. Después de concluir la organogénesis disminuye el riesgo de defectos al nacer inducidos por la quimioterapia y el efecto predominante es el retraso del crecimiento intrauterino. Casi 10 a 20 % de los lactantes expuestos a agentes citotóxicos durante el primer trimestre tienen malformaciones mayores en comparación con 3% de la población general. Las tasas correspondientes de aborto espontáneo y defectos al nacer en la población general son lo bastante grandes para confundir los datos de pequeños grupos. En general, se retrasa la quimioterapia siempre que sea posible hasta después del primer trimestre.⁶⁷

Casi todos los grupos que señalan el estado de receptor a estrógenos o progesterona indican que hasta 80% de las pacientes son negativas para dichos receptores. Durante el primer

trimestre, no debe usarse la combinación de ciclofosfamida, metrotexate y 5-fluorouracilo por la toxicidad de los antagonistas de folatos. Si se requiere administrar quimioterapia durante el primer trimestre, se considera la combinación de ciclofosfamida, doxorubicina (adriamicina) y 5-fluorouracilo. Se puede usar 5-fluorouracilo durante el segundo y tercer trimestres. La diferencia entre el uso de monoterapias en contra de terapias de más de dos fármacos no presenta disminución importante acerca de la incidencia de teratogénesis en los productos; sin embargo, no se cuenta con estudios a largo plazo de terapias combinadas para realizar escrutinio definitivo. Los datos sobre el uso de quimioterapia combinada para el cáncer mamario durante el embarazo son limitados y consisten principalmente de informes de casos.⁶⁷

Cuando se realiza diagnóstico en el primer trimestre de la gestación de los estadios III y IV deberá evaluarse la interrupción del embarazo sin embargo los resultados después de la interrupción del embarazo no superan aquellos cuando no se llevo a cabo.

La interrupción del embarazo deberá planearse con anticipación ya que los neonatos no logran metabolizar las drogas, así, debe interrumpirse la terapia tres semanas previas para disminuir la mielosupresión y la subsecuente aparición de sepsis neonatal supresión de médula ósea y muerte. Es común observar cifras hematológicas bajas en estos neonatos.

El grupo de pacientes tratadas durante el segundo trimestre tiene menor sobre vida a 5 años que las que se trataron en momentos más tempranos.⁶⁸

Después del parto, se dispone de una amplia variedad de modalidades terapéuticas. Muchos agentes quimioterápicos que incluyen hidroxiurea, ciclofosfamida, cisplatino, doxorubicina y metrotexate se excretan en la leche materna por lo que está contraindicada durante este periodo.⁶⁸

Tanto en el cáncer de mama asociado al embarazo y el no asociado al embarazo, la presencia y determinación de receptores hormonales tanto estrógenos como progestágenos, determina la garantía y el éxito de la terapia antiestrógenos. Algunos estudios han demostrado que menos del 25% de los tumores mamaros en el embarazo son positivos a receptores de estrógenos. Dos teorías se han propuesto para explicar esta baja incidencia; la primera, los receptores estrogénicos pueden estar saturados por los altos niveles de estrógenos circulantes durante el propio embarazo, la segunda, puede presentarse una baja regulación de receptores estrogénicos y progestágenos a nivel del tumor por los altos niveles circulantes de estrógenos. Para la medición de los receptores se recomiendan los estudios inmunohistoquímicos ya que la determinación es independiente del nivel de hormonas circulantes. En el MD Anderson Cancer Center de Texas se realizó retrospectivamente la expresión inmunohistoquímica de receptores de estrógenos (ER), receptores de progesterona (PR), HER 2/neu, Ki-67 y P53 con cáncer de mama y embarazo. Se encontró una baja incidencia de ER y PR con lo cual se podría excluir la causa hormonal como causa del alto grado y alto estadio en estas pacientes. La positividad del HER-2/neu fue muy similar a la de la población no embarazada. La elevada positividad del Ki-67 y P53 en este grupo refleja una alta naturaleza proliferativa de estos tumores y su posible mecanismo para la tumorigénesis.⁶⁹

Casi todos los estudios indican que el cáncer asociado al embarazo tiende a ser más avanzado en la consulta inicial, pero tiene un pronóstico equivalente cuando se compara a

las pacientes por edad y etapa en el momento del diagnóstico, con testigos sin embarazo en la misma institución durante el mismo periodo.

El temor de que el cáncer mamario se disemine al feto es una preocupación importante de las pacientes. Se ha informado de diseminación metastásica a la placenta, pero extremadamente rara. Nunca se ha mencionado diseminación al feto aunque se requiere estudio histológico cuidadoso de la placenta, inclusive si es normal desde el punto de vista macroscópico.⁵¹

La quimioterapia adyuvante para el cáncer mamario operable tiene un efecto significativo en la fecundidad posterior. El riesgo de insuficiencia ovárica prematura causada por quimioterapia se calcula en base en la edad de la mujer, el agente utilizado y la dosis total. Los agentes alquilantes, como la ciclofosfamida, producen amenorrea por depresión ovárica directa cuya intensidad depende del número y actividad de los folículos presentes al iniciar la quimioterapia. Los ovarios prepuberales aún no están bajo control hormonal cíclico y parecen protegidos contra la destrucción por la quimioterapia. A menor edad de la paciente, mayor la reserva de oocitos que pueden reclutarse después de la quimioterapia. Aunque la ciclofosfamida es una causa importante de insuficiencia ovárica, el metrotexate y el 5-fluorouracilo no lo son. Casi 50% de las mujeres menores de 35 años reinician la menstruación después de un esquema completo de quimioterapia.⁷⁰

Como regla general, el cáncer identificado antes de la concepción se trata con seguimiento adecuado de la evolución antes de intentar un embarazo. Una vez que el tratamiento ha sido satisfactorio pocos cánceres contraindican de manera absoluta un embarazo futuro. No hay estudios prospectivos que valoren el efecto de embarazos posteriores sobre el cáncer de mama. Aunque casi todas las recurrencias suceden en los dos años siguientes al diagnóstico, muchas mujeres tienen otras más tardías. Ningún estudio ha demostrado efecto adverso de la gestación subsiguiente, inclusive en mujeres con ganglios axilares positivos y aquellas en las que sucede antes de dos años después del tratamiento. No obstante, es aconsejable evitar el embarazo durante dos años si no hubo metástasis axilares o factores de mal pronóstico y, cinco años si alguno de ellos estuvo presente. Varios estudios han indicado que las enfermas que se embarazan después del tratamiento del cáncer mamario tienen tendencia a un mejor pronóstico en comparación con las que no se embarazan después. El aborto no mejora la supervivencia y se considera la interrupción del embarazo sólo en mujeres con enfermedad recurrente.⁷¹

QUIMIOTERAPIA DURANTE EL EMBARAZO.

La quimioterapia tiene una participación integral en el tratamiento del cáncer mamario. Debe considerarse la toxicidad potencial para el feto en desarrollo cuando se formulan esquemas de tratamiento para este cáncer. Sin embargo, los beneficios de la terapia superan a los riesgos para el feto en casi todas las circunstancias.

Los agentes quimioterápicos actúan interrumpiendo procesos vitales de la célula. Como tales, pueden producir detención del ciclo normal de proliferación celular, que tiene cinco fases. La primera, G₁, es la más prolongada. Durante ella, la célula se prepara para la producción de DNA sintetizando RNA y proteínas. Si una célula permanece en esta etapa durante más de 24 horas, entra en la fase G₀. La siguiente fase se conoce como sintética (S). Durante ella, la célula duplica su DNA en preparación para la división y temporalmente tiene un complemento cromosómico 4n. La segunda fase, G₂, dura alrededor de tres horas y en ella se forma el huso acromático. La fase de mitosis, M, es la más breve, de una hora, periodo en el que ocurre la división mitótica. Diferentes tipos de agentes quimioterápicos actúan por mecanismos exclusivos que pueden tener especificidad para una fase del ciclo celular. La quimioterapia tiene eficacia máxima en células con división activa, ya que son el grupo con un ciclo activo.⁵¹

Los agentes quimioterápicos clásicos son los alquilantes ciclofosfamida, clorambucil, melfalan y tiotepa. Estos fármacos forman enlaces cruzados con el DNA e interrumpen la síntesis de RNA y proteínas, un mecanismo inespecífico del ciclo celular. El fármaco cisplatino a menudo se agrupa en esta categoría; se trata de una molécula coplanar que se intercala en el DNA y también es inespecífica del ciclo celular.

Los antimetabolitos son 5-fluorouracilo (5-FU), metrotexate y aminopterin, que inhiben el metabolismo celular actuando como sustratos falsos para las reacciones requeridas en la síntesis de DNA o RNA. Este mecanismo es inespecífico del ciclo celular. La clase de antibióticos está constituida por compuestos naturales que actúan por intercalado en el DNA como bleomicina, dactinomicina, doxorubicina y daunorrubicina.

Los alcaloides de la vinca son vincristina y vinblastina, derivados de palntas, que se unen a la tubulina y causan disociación del aparato microtubular. El nuevo agente, paclitaxel, proviene también de una planta y actúa sobre el sistema de microtúbulos. El paclitaxel estabiliza de manera exclusiva los microtúbulos y evita su desensamblaje. Los alcaloides de la vinca son específicos de la fase M del ciclo celular.

Todos los agentes quimioterápicos son en teoría teratógenos y mutágenos. Casi todos los estudios con grupo testigo de los efectos de los agentes antineoplásicos durante el embarazo se han realizado en animales de laboratorio preñadas. Aunque muchos de los efectos fisiológicos del embarazo son similares en diversas especies, debe tenerse precaución cuando se extrapolan datos de animales a seres humanos.⁷²

El embarazo puede alterar notoriamente la absorción, distribución y excreción de agentes antineoplásicos. Los cambios en la motilidad gastrointestinal secundarios al embarazo modifican la absorción de agentes orales. El aumento en volumen sanguíneo, sobre todo durante el segundo y tercer trimestres, afecta la distribución de agentes antineoplásicos. El aumento en la tasa de filtración glomerular modifica la velocidad de eliminación de agentes de excreción renal. Este es un proceso en evolución constante y es difícil seguir algoritmos definitivos.

Las etapas del desarrollo de embrión y feto han sido bien estudiadas y pueden dividirse en un periodo preimplantación, uno embrionario y uno fetal. Si se cuenta con fechas precisas, se aplican varios principios generales.

El primer trimestre es el periodo crucial. El blastocisto es resistente a los teratógenos en las primeras dos semanas por que aun no se establece su circulación. Después de este periodo, si la quimioterapia produce daño intenso hay aborto espontáneo. Si el embrión sobrevive, un blastocisto expuesto no manifestará anomalías secundarias al agente quimioterápico.

En la organogénesis, periodo en el que el número de células progenitoras fetales es limitado y suceden defectos anatómicos por la destrucción o daño de un pequeño número de ellas. Casi 10 a 20 % de los efectos expuestos a agentes citotóxicos durante el primer trimestre tienen malformaciones mayores, en comparación con 3% de la población general. Las tasas correspondientes de aborto espontáneo y defectos al nacer en la población general, son lo bastante grandes para confundir los datos de estos pequeños grupos.⁷³

Con excepción de los tejidos cerebral y gonadal, la organogénesis concluye al término de la semana 12. Durante el periodo fetal disminuye el riesgo de que la quimioterapia produzca defectos estructurales al nacer, y el efecto predominante es el poco crecimiento fetal. No obstante, puesto que el sistema nervioso central continúa su desarrollo durante la etapa fetal, los agentes antineoplásicos alteran potencialmente la función cortical cerebral.

Debe considerarse la fisiología materna y fetal durante las semanas finales de la gestación cuando se planea el tratamiento antineoplásico. La administración de quimioterapia debe coordinarse con la fecha prevista para el parto. Para hacer óptimo éste, hay que evitar la quimioterapia mielosupresora tres semanas antes de la fecha esperada para el parto, de manera que la madre no tenga neutropenia ni trombocitopenia.

El momento del parto también puede afectar al recién nacido porque la placenta actúa como una ruta para la distribución de fármacos y su excreción. Los quimioterápicos administrados poco antes del parto pueden no eliminarse del feto, lo que produce cifras altas del fármaco en el recién nacido. Es más, los quimioterápicos pueden no ser excretados por el hígado y los riñones neonatales, por que tienen una capacidad limitada para el metabolismo de algunos como los alcaloides de la vinca y la ciclofosfamida, algo especialmente válido en el producto pretérmino.

Los efectos tardíos de la exposición intrauterina a agentes quimioterápicos están menos bien comprobados que los defectos inmediatos al nacer. Se ha informado de retraso en el

crecimiento, desarrollo e intelecto en hijos de madres que recibieron quimioterapia en el embarazo. Es más, durante la gestación se le ha señalado como factor causal en el neuroblastoma infantil y el cáncer tiroideo papilar.⁷⁴

La quimioterapia puede producir mielosupresión en el feto y recién nacido. El Toronto Leucemia *Study Group* informó que 33 % de los lactantes expuestos dentro del útero tenían pancitopenia al nacer. El parto prematuro y el bajo peso al nacer son tal vez las complicaciones más frecuentes y posiblemente subcomunicadas.

Muchos quimioterápicos como la hidroxurea, ciclofosfamida, cisplatino, doxorubicina y metotrexato, pueden encontrarse en la leche materna. Por tanto, la lactancia esta contraindicada en mujeres que reciben quimioterapia.

AGENTES QUIMIOTERÁPICOS.⁵¹

Alquilantes.

Busulfán, clorambucil, ciclofosfamida y mostaza nitrogenada se relacionan con una mayor incidencia de anomalías congénitas cuando se administran en el primer trimestre. Cuando se juntan agentes alquilantes en dicho trimestre se señala una tasa de malformaciones fetales del 14%. En etapas posteriores disminuye a 4%. El uso de clorambucil en el primer trimestre se caracteriza por un síndrome en el que existe aplasia renal, paladar hendido y anomalías esqueléticas. Se ha informado de este síndrome en uno de seis recién nacidos.

Antibióticos.

No se han comunicado efectos fetales adversos con la administración de bleomicina a embarazadas. El fármaco puede producir toxicidad pulmonar materna. En mujeres expuestas al antibiótico que requieren anestesia general, debe administrarse oxígeno a concentraciones de aire ambiente. Es más, la práctica frecuente de aumentar la concentración de oxígeno durante el trabajo de parto materno para hacer óptima la oxigenación fetal puede causar toxicidad pulmonar materna significativa.

Doxorubicina y daunorubicina son antibióticos de tipo antraciclina y se ha informado que no hay evidencia de malformaciones fetales.

Antimetabolitos.

Aminopterina y metotrexato, ambos antagonistas del ácido fólico, son los agentes de los que más se informa, relacionados con defectos al nacer cuando se usan en el primer trimestre.

Después de la exposición en el primer trimestre, disostosis craneal, hipertelorismo, anomalías del oído externo, micrognatia y paladar hendido caracterizan al síndrome de aminopterina. El metotrexate es un teratógeno humano y un abortivo.

El 5-FU es un antagonista pirimidínico. Se ha informado de múltiples anomalías fetales en recién nacidos expuestos en el primer trimestre.

Cisplatino.

Se ha informado retardo en el crecimiento en el 50% de los casos. Además se observa leucopenia, alopecia neonatal transitoria y perdida moderada bilateral de la audición.

Etopósido.

Se ha informado de pancitopenia neonatal cuando se utiliza en el segundo trimestre. No hay datos en cuanto a exposición en el primer trimestre.

Taxanos.

No hay informes publicados de administración de paclitaxel a seres humanos durante el embarazo, pero en modelos con ratas produce más muertes fetales.

Alcaloides de la vinca.

Aunque vinblastina y vincristina han causado malformaciones en animales, ningún informe describe anomalías fetales en seres humanos.

RADIOTERAPIA DURANTE EL EMBARAZO.

La radiación ionizante produce la muerte celular o tiene efectos citogenéticos en células de mamíferos por ionización directa o indirectamente por interacción de radicales libres con estructuras indispensables que incluyen el DNA.⁷⁵ La dosis de radiación absorbida en los tejidos se expresa en términos de energía con la unidad llamada rad, que equivale a 100 ergios de energía absorbidos por gramo de materia. Más recientemente el rad ha sido reemplazado por la unidad internacional estándar llamada Gray, que equivale a 100 rads.⁵¹

Dada su rápida proliferación, los tejidos fetales son extremadamente sensibles a la radiación. Los mecanismos de los principales efectos adversos de la radiación sobre el feto pueden incluir la muerte de células fetales, retraso de la mitosis y alteraciones de la migración de células. Los efectos biológicos de la radiación ionizante en los tejidos fetales dependen principalmente de la etapa de la gestación y la dosis de radiación.

Los efectos adversos de la radiación sobre el feto pueden dividirse en cuatro categorías principales: 1) mortales; 2) teratógenos; 3) de retraso en el crecimiento, y 4) estructurales, funcionales y carcinógenos. La aparición de estos efectos se correlaciona con la etapa gestacional, pero la mayor parte de ellos tiene superposición considerable. En las etapas de preimplantación y posimplantación inmediata, la incidencia de efectos mortales es máxima y el embrión es relativamente insensible a los efectos teratógenos o de retraso en el crecimiento. Durante la organogénesis temprana predominan la teratogénesis y el retraso en el crecimiento, y declina el riesgo de mortalidad. Durante los periodos tardíos de la organogénesis y fetal temprano, declina la sensibilidad a los teratógenos multiorgánicos pero se conserva la del sistema nervioso central (SNC) y de retraso en el crecimiento. Durante etapas fetales avanzadas son raras las malformaciones macroscópicas, pero puede haber defectos funcionales sutiles.⁷⁶

EFFECTO DE LA RADIACIÓN Y ETAPAS GESTACIONALES.⁷⁷

PREIMPLANTACIÓN.

En las fases de preimplantación y postimplantación (de la concepción a los 10 días), la incidencia de efectos mortales de la radiación para el embrión es máxima, en tanto que no suele haber malformaciones y retraso del crecimiento. Una dosis de 0.05 a 0.15 Gy puede matar un óvulo de roedor fecundado, y una de 2 Gy produce muerte del embrión de ratón en un 80%. Se observa un efecto todo o nada dependiente de la dosis en estudios de animales; el embrión muere o se desarrolla normalmente, porque contiene muy pocas células en esta etapa y no especializadas aún. Si se dañan mortalmente demasiadas células, el embrión se resorbe. Si sólo se mueren algunas células, las pluripotenciales restantes sustituyen a las perdidas en unas cuantas divisiones.

ORGANOGENESIS Y PERIODO FETAL TEMPRANO.

En la organogénesis (semana 2 a 6), predominan los efectos teratógenos inducidos por la radiación y los trastornos del crecimiento. Se puede observar muerte prenatal/ neonatal también, pero suele presentarse después de dosis muy altas de radiación.

La expresión de una malformación congénita específica se correlaciona con el momento de la primera diferenciación morfológica del órgano involucrado. Los datos de exposición humana muestran un predominio sorprendente de anomalías del SNC y efectos sobre el crecimiento. Su inducción no se limita a la etapa de organogénesis sino que puede extenderse hasta periodos posteriores de la gestación. Los efectos en el SNC predominan con respecto a otras malformaciones orgánicas, tal vez porque el desarrollo del SNC sucede durante toda la gestación y, por tanto, es el blanco más probable de la teratogénesis inducida por la radiación. Con base en estas observaciones, debe suponerse que el periodo total de gestación desde aproximadamente el día 10 hasta la semana 25, es sensible a la teratogénesis inducida por radiación.

Las anomalías del SNC y el retraso del crecimiento intrauterino son las manifestaciones clásicas y más frecuentes de malformaciones inducidas por la radiación en seres humanos. Además, se observan anomalías oculares (microftalmia, degeneración pigmentaria de la retina, atrofia óptica, cataratas, estrabismo). Se han descrito anomalías genitales (hipoplasia, hipospadias), esqueléticas y viscerales raras, pero tienden a presentarse en pacientes que también tiene anomalías de SNC, malformaciones oculares y retraso del crecimiento.

La microcefalia, que es la malformación más frecuente, se cree que es causada por efectos de la radiación sobre las células de la glía en desarrollo. Puede suceder sin retraso mental (sobre todo si la exposición a la radiación acontece antes de las ocho semanas de gestación) o con él (si la exposición ocurre más tarde, cuando las células de la glía y las neuronas son radiosensibles). Parece haber un umbral de dosis de 0.1 Gy y una relación dosis- respuesta, por lo que casos más graves se ven con dosis de 1 a 1.5 Gy.

El retraso mental es producto de los efectos deletéreos de la radiación sobre la formación de la corteza cerebral (proliferación, diferenciación y migración de células neuronales/neuroblastos de la zona proliferativa a la corteza cerebral). Con frecuencia coexiste con microcefalia. Se cree que la dosis umbral es de 0.12 a 0.2 Gy y hay una relación lineal de dosis- respuesta con una incidencia de 0.4% de retraso mental por rad, lo que da una de 40% con 1 Gy.

Se dice que el retraso del crecimiento intrauterino surge de una depleción celular global que sucede en cualquier momento de la organogénesis y durante el periodo fetal. A menudo acompaña a la teratogénesis. Se ha demostrado retraso del crecimiento en el feto humano después de irradiación en etapas tempranas, así como en las tardías de la gestación. El retraso del crecimiento temporal generalmente se induce durante la organogénesis temprana. La exposición en etapas posteriores del embarazo tiende a causar retraso

permanente del crecimiento pero no puede compensarse durante la adolescencia o la etapa adulta. Eso tal vez se explica por el hecho de que mientras más joven sea el embrión, compensa más completamente la depleción celular inducida por la radiación. En seres humanos se ha observado retraso del crecimiento después de dosis de 0.5 a 2 Gy administradas con anterioridad a las 15 semanas de gestación.

ETAPA FETAL TARDÍA.

Con la exposición a las radiaciones en el periodo fetal tardío no suelen encontrarse anomalías estructurales mayores. La etapa fetal parece ser mucho más resistente a la radiación y requiere dosis mayores para inducir daño estructural. Sin embargo, se han descrito trastornos funcionales, más sutiles en médula ósea, hígado y riñón, así como esterilidad. Estas anomalías funcionales pueden no ser obvias al nacer y no se manifiestan hasta etapas posteriores de la vida. Con la exposición a dosis altas en la etapa fetal tardía, se observan efectos similares a los de la exposición postnatal que incluyen a los hematopoyéticos, depilación y eritema cutáneos.

También hay preocupación en cuanto a los cánceres y las anomalías genéticas que pueden no ser aparentes durante años, decenios o generaciones. Las secuelas a largo plazo hasta la edad adulta y para generaciones futuras del feto después de la radiación intrauterina son sobre todo materia de incertidumbre.

Esterilidad. Se ha observado retraso de la menarca en niñas expuestas dentro del útero. En general, los datos de seres humanos sugieren que las dosis menores de 25 rads no causan esterilidad.

Cáncer. Los datos sobre carcinogénesis son controvertidos y hay estudios tanto positivos como negativos. Dos grandes investigaciones han relacionado la radiación poco intensa por procedimientos diagnósticos de radiología con una mayor incidencia de cáncer en la infancia.

Efectos genéticos. Se han demostrado ampliamente aberraciones cromosómicas inducidas por la radiación, pero no se ha demostrado que se vinculen con alteraciones patológicas genéticas clínicas. Hay controversia en cuanto a si las dosis bajas menores de 10 rads o las velocidades de dosis bajas aumentan la incidencia de efectos citogenéticos.

PAUTAS DE DOSIS DE RADIACIÓN.

Es difícil determinar la dosis en la que la radiación no produce efecto teratógeno en el embrión. Los datos disponibles indican que la exposición aguda o continua del feto a menos de 0.1 Gy no causa malformaciones macroscópicas y retraso del crecimiento. Por ello una guía utilizada con frecuencia recomienda que la embarazada considere el aborto terapéutico si recibió una dosis de 0.1 Gy o mayor en el primer trimestre.

Varios estudios han concluido que la dosis de 0.1 a 0.15 Gy coexiste con mayor riesgo. Con una dosis mayor de 2.5 Gy suceden malformaciones en casi todos los fetos expuestos. En mujeres expuestas a más de 3 Gy suele ocurrir el aborto.

Aunque el impacto de fraccionar la dosis (evitar la administración durante días o semanas, como en la radioterapia) no está bien estudiado, es muy probable que la radiación fraccionada sea menos eficaz que la exposición de una sola vez para producir malformaciones.

MÉTODOS DE DISMINUCIÓN DE LA DOSIS FETAL.⁵¹

Es imposible eliminar toda la radiación al feto durante la radioterapia en embarazadas, pero están bien demostradas las técnicas para disminución de dicha dosis.

En los 10 cm próximos al borde del campo, la dispersión por el colimador y la paciente son los principales contribuyentes a la dosis fetal. Por ello, en algunos casos, se prefiere la radioterapia en el segundo trimestre con respecto a la del tercero por la mayor distancia del fondo uterino con respecto al campo de radiación. Campos mayores producen más dispersión que los pequeños. Por ello, debe elegirse el tamaño más pequeño posible. Los haces de menor energía producen más dispersión que los pequeños. Por ello, debe elegirse el tamaño más pequeño posible. Los haces de menor energía producen más dispersión que los de alta energía.

Con base en esta información, se puede lograr mayor reducción de la dosis fuera del campo de tratamiento modificando los parámetros terapéuticos y utilizando escudos para disminuir el escape de la radiación de la cabeza de la máquina y la dispersión del colimador. La modificación de los parámetros de tratamiento coexisten en cambio de los ángulos del campo, disminución del tamaño del campo, elección de una energía del haz de radiación (evitando las muy bajas) y cambio de posición del sistema colimador del borde del campo más cercano al feto. El uso de escudos puede disminuir la dosis de radiación al feto en un 50 % adicional.

Es indispensable calcular la dosis fetal antes de iniciar cualquier tratamiento, con base en los parámetros terapéuticos de cobertura y los escudos.

El papel de la radioterapia en el cáncer mamario es 1) parte integral del tratamiento conservador de mamas en las etapas I y II de la enfermedad; 2) tratamiento coadyuvante además de mastectomía en pacientes de alto riesgo (tumores > 5 cm, afección de ganglios linfáticos, bordes positivos), y 3) como tratamiento paliativo de enfermedad metastásica.

En la radiación mamaria hay exposición del feto por dispersión. Dada la dosis requerida para tratar el cáncer Mamario (50 a 69 Gy), la necesidad de cuñas compensadoras de tejido y la proximidad del fondo uterino y la mama (sobre todo en el tercer trimestre), la dosis dispersada es relativamente alta. Las cuantificaciones simuladas de la dosis fetal han demostrado que puede lograrse tan poco como 4% e la dosis prescrita como blanco para el tumor con técnicas de cobertura máxima. En un estudio en el que se realizó radiación mamaria a las 15 semanas de gestación con escudo abdominal, las mediciones simuladas mostraron una dosis fetal de 0.14 a 0.18 Gy con una dosis mamaria de 50 Gy. Esta dosis es superior a la que se ha relacionado con malformaciones fetales (> 0.1 Gy).

La mastectomía radical modificada es el tratamiento ideal del cáncer mamario operable que sucede durante el embarazo. Como el tratamiento de conservación de la mama requiere radioterapia, que suele incluir una dosis fetal de 0.1 Gy (10 rads) o mayor y puesto que la mastectomía es una alternativa igualmente eficaz que no requiere exposición del feto a la radiación, se prefiere ésta. Una exposición son las pacientes diagnosticadas en etapas avanzadas del embarazo, en quienes puede hacerse tumorectomía y la radioterapia puede relacionarse con mayor riesgo de recurrencia local mamaria, aunque no se ha visto efecto lesivo sobre la supervivencia.

La quimioterapia sistémica postoperatoria seguida por radioterapia está indicada en el cáncer mamario local avanzado. Aquella es el tratamiento inicial de tumores inoperables. Si la enfermedad sucede en etapas tempranas del embarazo, está indicado el aborto terapéutico. Sin embargo, en pacientes que acuden durante las etapas finales del embarazo, se puede retrasar la quimioterapia sistémica. De ser posible, se pospone la radioterapia hasta después del parto.

El tratamiento de la enfermedad metastásica debe individualizarse con base en que los síntomas de la paciente requieran terapéutica inmediata o tardía. Las consideraciones filosóficas y religiosas pueden ser de importancia aún mayor en la paciente con enfermedad incurable.

JUSTIFICACIÓN.

El conocimiento actual y divulgación del mismo ha permitido que cada vez con mayor frecuencia la mujer tenga una actitud participativa y activa en la detección de las lesiones mamarias llevando a un mayor diagnóstico de lesiones malignas que se reflejan en el aumento de las frecuencias de cáncer mamario a nivel mundial estimado como promedio alrededor de 1% por año en países industrializados y mayor en los países en desarrollo como los latinoamericanos entre ellos México, donde los tumores malignos son la segunda causa de muerte. En México se ha observado una edad promedio de presentación del cáncer de mama menor a la edad mundial; correspondiendo a los 46 años, lo cual significa que existe un número importante de casos de mujeres menores de 40 años.⁷⁸

El cáncer de la glándula mamaria constituye un problema de salud pública que demanda acciones urgentes y efectivas. La tasa de mortalidad por cáncer de mama fue 5.3 por 100 mujeres en 1990, aumentando al 6.6 en 1995, además de que se reporta un aumento en la tasa de mortalidad en edad reproductiva, siendo en las mujeres el 66% por neoplasias, de las cuales a la mama le corresponde el 12.6%.⁷⁹

Aunado a las cifras anteriores, se ha encontrado que el gasto del sector salud destinado a la curación alcanza valores del 68% del presupuesto total asignado. Por lo anterior el Estado ha tomado como línea estratégica dentro de las funciones prioritarias para la promoción y control de enfermedades una serie de cambios en la legislación sanitaria basando el ordenamiento jurídico principalmente en dos leyes generales actualizadas periódicamente. Es así que desde 1997 entra en vigor un conjunto de modificaciones y 52 reformas a las leyes generales de salud encaminadas para la regulación de asuntos sanitarios, control y prevención de enfermedades entre las que se incluye el cáncer de mama, así como la normalización de servicios a grupos especiales de población siendo de mayor importancia la mujer durante el embarazo, parto y puerperio.⁷⁹

La incidencia de cáncer de mama en mujeres jóvenes ha aumentado primero por el continuo aumento de la incidencia de cáncer de mama en todos los grupos de edad y segundo porque la mujer ha pospuesto su primer embarazo por razones personales, educacionales y profesionales a causa de que busca mejores oportunidades educativas y socioeconómicas. El cáncer de mama en mujeres jóvenes es de mal pronóstico, esto documentado en muchos estudios, por razones que aun no han sido bien identificadas.⁸⁰

El aumento de la mortalidad ocasionada por el cáncer de mama y su relación con la disminución de la fecundidad pone de manifiesto la importancia del concepto de los diferentes aspectos de los servicios de salud, ya que en el futuro las mujeres mexicanas tendrán un comportamiento reproductivo similar al de las mujeres en los países desarrollados.⁸¹

En contraste con la disminución observada en la fecundidad, la tendencia de la mortalidad por cáncer de mama en los últimos 15 años se ha triplicado; se piensa que esta tendencia

continuará igual en el futuro. Por esto, lo más importante en el cáncer de mama debe ser la prevención puesto que el tratamiento y recuperación implican un alto costo social y económico desde la incapacidad permanente que puedan ocasionar la muerte.⁸²

La sobrevida de las pacientes embarazadas con cáncer de mama a 5 años varía del 52 al 77% y a 10 años varía del 58 al 69%. En pacientes sin compromiso ganglionar es del 90% a 10 años mientras que cuando existen metástasis ganglionar es del 56% a 10 años.⁸¹

El cáncer de mama durante el embarazo estadísticamente ha sido significativo en su asociación con recién nacidos de bajo peso al nacer y partos pretérmino con alto riesgo de morbi-mortalidad, por lo que las mujeres con cáncer de mama y embarazo deben tener un seguimiento estrecho en una unidad obstétrica de alto riesgo para definir el momento óptimo del parto.⁸³

OBJETIVO.

Conocer la incidencia, características y evolución de los casos de cáncer de mama asociados a embarazo, diagnosticadas y manejadas en un medio privado. Así como conocer si el pronóstico es peor en esta clase de pacientes.

HIPÓTESIS.

El cáncer de mama tiene un peor pronóstico en las mujeres embarazadas que en las no gestantes.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, analítico y observacional, de casos y controles, donde se estudiaron 11 mujeres embarazadas con cáncer de mama de los expedientes de los Doctores Ernesto Sánchez Forgach y Carlos Sánchez Basurto, en el período del 1 de enero de 1990 al 31 de diciembre del 2004. Se incluyeron aquellas pacientes con diagnóstico clínico histopatológico confirmado de enfermedad mamaria maligna activa o inactiva concomitante con embarazo o un año posterior a la gestación, para estar dentro de la definición de cáncer mamario asociado a embarazo. Los controles fueron 11 pacientes en el mismo rango de edad escogidas aleatoriamente con lesión mamaria maligna sin embarazo. Los criterios de exclusión fueron todas aquellas mujeres embarazadas con enfermedades asociadas directa o indirectamente al embarazo.

En todas ellas se les analizó según el momento de diagnóstico de la lesión antes o posterior al embarazo, los antecedentes familiares de cáncer, antecedentes gineco-obstétricos (menarca, ritmo menstrual, inicio de vida sexual, anticoncepción hormonal oral, gestaciones y su resultado, lactancia), datos de presentación clínica (síntomatología y su tiempo de evolución, tamaño del tumor y compromiso de zonas linfo-portadoras), los métodos diagnósticos utilizados (biopsia aspirativa con aguja fina (BAAF), biopsia incisional, ultrasonido mamario (USG) y mastografía), diagnóstico con estadio clínico y su tratamiento (quirúrgico, radioterapia, quimioterapia y hormonal), el reporte histopatológico con el número de ganglios afectados en los casos pertinentes y por último seguimiento a un año considerando las metástasis y el estado de la paciente: vivas con o sin actividad tumoral (VCAT, VSAT), perdidas con o sin actividad tumoral (PCAT, PSAT)) y fallecidas con o sin actividad tumoral (FCAT, FSAT).

En el análisis estadístico en las variables cuantitativas se calculó su media y desviación estándar y su significancia estadística se estableció con análisis de varianza. Para las variables cualitativas se calculó el porcentaje y la diferencia estadística se estableció con la chi cuadrada de Pearson y la prueba exacta de Fisher. Para lo cual se utilizó el software de estadística S.P.S.S. versión 10.

RESULTADOS.

En los casos de cáncer de mama no hubo diferencia si el diagnóstico de patología se hizo previa o durante el embarazo. (Tabla 1). Las semanas de gestación en los casos con un rango de 4- 32 semanas, una media de 14.64 semanas y su DS de 8. 79. La edad de los casos mostró un rango de 27 a 40 años, una media de 32. 64 años, una DS de 3.91 y el grupo control con un rango de 24- 40 años, una media de 33.27 años, una DS de 5. 69, obteniéndose una $p= 0.76$. En los antecedentes familiares de cáncer fueron positivos el 18.2% en los casos y en los controles el 9.1 %, con una $p= 0.5$. La menarca mostró en los casos un rango de 11- 15 años, una media de 13.18 años, DS 1.40 y en los controles un rango de 11- 15 años, una media de 13. 1 años, DS 1.25 y $p= 1.0$. La regularidad del ciclo menstrual en los casos fue de 90.9% y en los controles 100%, una $p= 0.50$. La edad de inicio de vida sexual activa en los casos reveló un rango de 15- 25 años, media de 19.73 años, DS 3.23 y en los controles su rango fue de 13- 33 años, media de 20.82 años, DS 4.90, $p= 0.50$. El tiempo de anticoncepción hormonal oral en los casos tuvo un rango de 6- 24 meses, una media de 5. 82 meses, DS 9.57 y en los controles solo hubo un caso, con 36 meses, una media de 3. 27 meses, DS 10. 85, $p= 0.50$. En los antecedentes obstétricos tampoco hubo diferencia estadística significativa en cuanto a gestaciones, partos, cesáreas, abortos. En el antecedente de la lactancia y su duración no se halló diferencia significativa. (Tabla 2). Analizando el motivo de consulta, duración de la sintomatología, métodos diagnósticos, diagnóstico clínico, tratamiento, reporte histopatológico de la variedad de cáncer no hubo significancia estadística como se muestra en las tablas 3 y 4; pero si se encontró significancia estadística en el compromiso ganglionar según el reporte histopatológico, encontrándose en los casos un rango de 1- 4 ganglios positivos para malignidad, una media de 0.91 ganglios, DS 1.45 y en los controles un rango de 2- 14 ganglios positivos para malignidad, una media de 5. 91 ganglios, DS 4.72, con una alta significancia estadística $p < 0.003$. (Tabla 4). En el seguimiento, considerando las metástasis, estado de la paciente, sobrevida por estadio clínico tampoco se encontró diferencia estadística significativa entre los dos grupos (tabla 4 y 5).

Como hallazgo de las pacientes que se les pudo hacer seguimiento a 5 años; en los casos de lesiones malignas y embarazo se encontraron 2, de las cuales una viva sin actividad tumoral, otra viva con actividad tumoral y en los controles 3, dos vivas sin actividad tumoral, una viva con actividad tumoral. (Tabla 6).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

Con respecto a la edad de presentación de las lesiones mamarias malignas asociadas a embarazo fue de 32.6 años, siendo esto muy inferior a la edad promedio, 47 años de presentación de cáncer mamario en México y mucho menor a la edad mundial de 54 años.

Al considerar los antecedentes gineco-obstétricos, como son la menarca, ritmo menstrual, inicio de vida sexual, uso de anticonceptivos orales, gestaciones, y lactancia; entre el grupo de casos y el grupo de controles no se encontró ninguna diferencia significativa, por lo cual no se resalta ninguna característica dentro de los antecedentes gineco-obstétricos, como ha sido mencionado por diferentes autores.

Cabe mencionar que el diagnóstico de la lesión en los casos se hizo en el segundo trimestre de gestación (14.6 semanas), época en donde los cambios gestacionales en la mama pueden ocultar la lesión. Aún así el motivo de consulta más frecuente fue la presencia de tumoración mamaria, las cuales midieron más de 5 cm en el 63.6% de los casos; el compromiso de las zonas linfoportadoras al momento del diagnóstico fue de 68.2% en los casos demostrando que los cambios fisiológicos en la mama durante la gestación retardan el diagnóstico y su tratamiento.

El método más usado de diagnóstico en los casos fue la biopsia por aspiración con el 45.5%. Sugiriendo la necesidad de un método histológico de confirmación definitiva.

En las lesiones malignas el diagnóstico clínico de cáncer fue del 100%, ninguno en etapa clínica 0 o I, y las demás etapas no tienen significancia estadística entre sí, indicando que la evaluación clínica es el método más importante cuando se detecta una lesión palpable. Y a su vez demuestra que no hay diagnóstico tardío de cáncer en las mujeres embarazadas.

En las pacientes embarazadas con cáncer mamario el tratamiento más frecuentemente utilizado fue la quimioterapia y en segundo lugar la mastectomía correlacionándose con las etapas clínicas de diagnóstico, siendo el reporte histopatológico más frecuente el carcinoma canalicular.

Como indicador pronóstico se comenta que el involucro tumoral de ganglios linfáticos axilares es el factor pronóstico más importante en cáncer de mama. En este estudio, en el grupo de los controles se encontró un mayor compromiso ganglionar con un rango de 3 a 14 ganglios, una media de 5.91 ganglios, una DS de 4.72 y en los casos con un rango de 1 a 4 ganglios, con una media de 0.91 ganglios, una DS de 1.45, con una $p < 0.003$ altamente significativa; contrario a los reportes que indican un 75% de compromiso en embarazadas y 37% en las no gestantes.⁵⁷

Aunque la presencia de compromiso ganglionar axilar en el reporte histopatológico fue altamente significativo, no se correlacionó con los resultados de metástasis y sobrevida de

estas pacientes. En el análisis del seguimiento de sobrevida y etapa clínica tampoco se encontraron diferencias estadísticas significativas.

Por los resultados de este estudio se concluye que las lesiones malignas en embarazadas no son de peor pronóstico al compararlas con las no gestantes etapa por etapa.

El cáncer mamario se está presentando cada día en mujeres más jóvenes, por factores que no se tienen bien definidos, pero probablemente sea por modificación de los factores de riesgo relacionados a los cambios de hábito higiénico dietético, socioeconómico y social pero que obligan a considerar medidas de detección y diagnóstico temprano diferentes o más exactas a las existentes en la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Herreman R: Historia de la medicina. México, Trillas, 1991.
2. Sánchez B. Tratado de las enfermedades de la glándula mamaria. México. Manual Moderno, 2003.
3. Soubiran A, Kearney J: El diario de la medicina. España. Luis de Caralt, 1963.
4. Haeger K: The illustrated history of surgery. New York. Bell Publishing Company. 1988.
5. Schwartz. Principios de cirugía. Interamericana Mc Graw Hill. Octava edición. 1999.
6. Haagensen CD: Diseases of the breast, 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1971.
7. Ingleby H, Gershon- Cohen J: Cooperative Anatomy: Pathology and Roentgenology of the Breast. Philadelphia, University of Pennsylvania Press, 1960.
8. Taylor GT: Anatomy of the breast with particular reference to lymphatic drainage, in Parson WH: Cancer of the Breast. Springfield, IL. Charles C thomas, 1959.
9. Disaia Pj. Oncología Ginecológica Clínica. Elsevier Science, 2002.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists: Carcinoma of the breast. ACOG Techn Bull 158:1, 1991.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG, Committee Opinion Number 185, Washington, DC, ACOG, September 1997.
12. Bonadonna G. Textbook of Breast Cancer, Mosby 1997.
13. Landis S, Murray T, Bolden S, Wingo P: Cancer statistics, CA Cancer J Clin 1999;49: 8.
14. Peto R et al: UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20- 69 years. Lancet 2000; 355: 1822.
15. Madigan M, Ziegler R, Benichon C et al.; Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well established risk factors. J Natl Cancer Inst 1995;87:1618.
16. Nixon A, Neuberg D, Hayes D, Gelman R, Connolly J et al: Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stege I or II breast cancer.. J Clin Oncol 1994; 12: 888.
17. Bernstein I, Ross R, lobo R: The effects of moderate physical activity on menstrual cycle patterns in adolescence; implications for breast cancer prevention. Br J Cancer 1987; 55:681.

18. Parazzini F, La vechia C, negri E: Life long menstrual pattern and risk of breast cancer. *Oncology* 1993; 50: 222-225.
19. Key T: serum oestradiol and breast cancer risk. *Endocr Relat Cancer* 1999; 6:175.
20. Chie WC et al.: Age at any full- term pregnancy and breast cancer risk. *Am j Epidemiol* 2000; 151:715.
21. Calderon- Garcidueñas AL et al.: Risk factors of breast cancer in Mexican women. *Salud Publica Mex* 2000; 42: 26.
22. Shapiro S, Rosenberg L, Hoffman M et al.: Risk of breast cancer in relation to the use of injectable progestogen contraceptives and combined estrogen/ progestogen contraceptives. *Am J Epidemiol* 2000; 15; 151: 396.
23. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives. *Lancet* 1996; 347: 1713.
24. BuellP. Changing incidence of breast cancer in Japanese – American women. *J Natl Cancer Inst* 1973; 51:1479.
25. Gandini S et al.: Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur J cancer* 2000; 36: 636.
26. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA et al.: Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *J Am Med Assoc* 1997; 278:1407.
27. Zhang J, Folsom A, SellersT et al.: Adult height and risk of breast cancer among white women in a case control- study. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 1123.
28. Reichman M, Judd J, Longcope C et al.: Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:722.
29. Yahalom J, Petrek J, Biddinger P et al.: Breast cancer in patients irradiated for Hodkin's disease: a clinical and pathologic analysis of 45 events in 37 patients. *J clin Oncol* 1992; 10: 1674.
30. Miron A et al.: Testing for hereditary breast and ovarian cancer in the southeastern United States. *Ann Surg* 2000; 231: 624.
31. Dupont WD: Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl. J Med* 1985; 312: 146- 151.
32. Moslehi R et al.: BRCA 1 and BRCA 2 mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer . *Am J Hum Genet* 2000; 66:1259.

33. Harris JR, Lipmann M, veronesi U et al; breast cancer New Engl J Med 1992; 327: 319.
34. Gail MH, Brinton L, Byar D et al.: Projecting individualized possibilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. J Natl Cancer Inst 1989; 81: 1879.
35. Albain KS, Allred DC, Clark GM: Breast Cancer outcome and predictors of outcome; are there age differentials? J Natl Cancer Inst Monogr 1994; 16:35- 42.
36. Shapiro S, Venet W, Straz P et al: Periodic screening for breast cancer. The health insurance plan project and its sequelae. 1963- 1986. Baltimore. The Johns Hopkins University Press, 1988.
37. Forrest AP: The surgeon's role in breast screening. World J Surg 1989; 13: 19-24.
38. Rittenour ER, Hendee WR: Screening mammography: A risk versus risk decision. Investigate Radiology 1980; 24: 17- 19.
39. Barlow WE, Lehman CD, Zheng Y et al.: Performance of diagnostic mammography for women with signs or symptoms of breast cancer. Journal of the National Cancer Institute 2002; 94 (15): 1151- 1159.
40. Santen R: Recent studies bring risks, benefits of hormone replacement therapy under scrutiny. Journal of the National Cancer Institute 2001; 93 (17): 1287- 1289.
41. Bedrosian I, Schlenker J, Spitz FR et al.: Magnetic Resonance imaging- guided biopsy of mamographically and clinically occult breast lesions. Ann Surg Oncol 2002; 95 (5) 457- 461.
42. Haagensen C: Diseases of the breast. 3ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1986: 852.
43. Fleming ID, Cooper JS, henson DE et al.: ALCC cancer staging manual. Philadelphia, lipincott- Raven, 1997.
44. Singletery E et al.: Revisión of the American Joint Committee on cancer Staging System for breast cancer. J Clin Oncol 2001; 20 (17): 3628- 3636.
45. Fletcher SW, Black W, harris R, rimer BK, Shapiro S: Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. J Natl Cancer Inst 1993; 85: 1644- 1656.
46. Tabar L, Faberberg G, day NE, holmberg L: What is the optimum interval between screening examination. Br J Cancer 1987; 55: 547- 551.
47. Comstock CE: Biopsia estereotáctica de mama con aguja gruesa: Mamografía intervención e imagen. Filadelfia, Lipincott Williams and Wilkins; 2000: 225- 240.

48. Bunch RH, Blume H, Hemminger BM: Image quality control and image quality measurements for display systems (abstrc). *Radiology* 1996; 201 (P): 553.
49. American college of Radiology. ACR standard for performance of the breast ultrasound examination. En: *Standards American College of Radiology*, 1998: 317- 320.
50. Kalsner WA: MR mammography (MRM). *Medica Mundi* 1991; 36: 168- 182.
51. *Clinicas de Ginecología y Obstetricia. Temas actuales, Embarazo y cáncer.* Mc Graw Hill. 1998;3: 337- 347.
52. Waalen J. Pregnancy poses tough questions for cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 83: 900. 1991.
53. Tenorio GF: *Temas selectos en reproducción humana.* INPER, 1ª SOLIC, 1989.
54. Danforth DN Jr: How subsequent pregnancy effects outcome in women with a prior breast cancer. *Oncology* 5: 23-30, 2001.
55. Lafreniere R: Bloody nipple discharge during pregnancy: A rationale for conservative management. *J Surg Oncol* 43: 228- 230, 1990.
56. Gallenberg MM, Loprinzi CL: Breast cancer and pregnancy : *Semin Oncol* 16: 369-376. 1999.
57. Petrek JA: Pregnancy – associated breast cancer. *Semin Surg Oncol* 7: 306- 310 , 2001.
58. Nettleton J, kong J, Kuban D et al. Breast cancer during pregnancy: Quantifying the risk of treatment delay. *Obstet gynecol* 87: 414, 1996.
59. Bottles K, Taylor R: Diagnosis of breast masses in pregnant and lactating women by aspiration cytology. *Obstet Gynecol* 66: 76s- 78s. 1995.
60. Parente JT, Amsel M, Lerner R, et al. Breast cancer associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 71: 861- 864, 1998.
61. Novotny DB, Maygarden SJ, Shermer Ew, et al. Fine needle aspiration on benign and malignant breast masses associated with pregnancy. *Acta Cytol* 35:676- 686, 2001.
62. Gupta RK. The diagnostic impact of aspiration cytodiagnosis of breast masses in pregnancy and lactation. *Breast J* 1993; 161: 961- 962.
63. Wallac MK, Wolf JA. Gestational carcinoma of female breast. *Curr Prob cancer* 1993: 7-1; 58.

64. Holleb AI: The relation of carcinoma of the breast and pregnancy in 283 patients. *Surg Gynecol Obstet* 1962; 115: 65- 71.
65. Miller R. Small head after atomic radiation . *Teratology*. 1976; 14: 355- 357.
66. Liberman L, Giess CS, Deshaw DD, et al: Imaging of pregnancy associated breast cancer. *Radiology* 191: 245- 248. 1994.
67. Sutton R et al.: Pregnancy and offspring after coadyuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer* 1990; 65: 847- 850.
68. Jochimensen P et al. : Pregnancy during adyuvant chemotherapy of breast cancer. *JAMA* 2001; 145: 1669. 1661.
69. Hoover HV: Breast cancer during pregnancy and Lactaction. *Surg Clin Of North Amer* 1990; 70: 1151- 1162.
70. Sankila R, heinavaara S, Hakulinen T: Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: " healthy mother effect". *Am J Obstet Gynecol* 170: 818- 823. 1994.
71. Von Schoultz E, johansson H, Wilking N, et al: Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 12: 430- 434, 1995.
72. Aviles a, Diaez-magneo JC, Talavera A, et al: Growth and development of children of mothers treated with quemotherapy during pregnancy: Current status of 43 children. *Am J Hematol* 35: 243, 1991.
73. Glantz JC: Reproductive toxicology of alkilating agents. *Obstet Gynecol Surv* 49: 709: 1994.
74. Tomlinson MW, Tredwell MC, depee G: Platinum based chemotherapy to treat recurrent Sertoli- Leydig ovarian carcinoma during pregnancy. *Eur J gynecol Oncol*. 18: 44-46, 1997.
75. Hall EJ: The phisics and chemistry of radiation absorption. Philadelphia, Jb Lipincott, 1994.
76. Brent RL: Radiation in pregnancy. *Gynecology and Obstetrics*, vol 2. new york, harper and Row, 1981.
77. Willemse PHB, Van Der Sijde R, Sleijfer DT: Combination chemotherapy and radiation for stege IV breast cancer during pregnancy. *Gynecol Oncol* 36: 281- 284, 1990.
78. Cárdenas J, Sandoval GF, et al. Revisión de consenso nacional para tratamiento de cáncer mamario en prensa 2000 revista Instituto Nacional de cancerología.

79. Organización panamericana de la Salud- OMS. La salud de las Américas 1998; 569, 2: 405- 408.
80. Clark RM, Chua T. Breast cancer and pregnancy: The ultimate challenge. Clin Oncol 1989;1;11-18.
81. López RO, Ponce EC, Tovar GV, Hernández AM. La epidemia del cáncer en México, salud pública de México. 1997; 39:4.
82. Kroman N, Jensen M, Melbye M, Wolfhart H, Mouridsen H. Should women be advised against pregnancy after breast cancer treatment?. Lancet 1997; 350: 319- 322.
83. Rochefordiere A, Asselain B, Campana F. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. Lancet 1993; 341: 1039- 1043.

Tabla 1. TIEMPO DEL DIAGNOSTICO DE LAS LESIONES MALIGNAS.

	CASOS	CASOS	CONTROLES	PRUEBA ESTADÍSTICA
	POSTERIOR A EMBARAZO	DURANTE EMBARAZO	SIN EMBARAZO	Chi cuadrada de Pearson
NÚMERO	3	8	11	NO SIGNIFICATIVA
PORCENTAJE	27.3 %	72.7%	100%	NO SIGNIFICATIVA

Tabla 2. FACTORES DE RIESGO Y ANTECEDENTES GINECO- OBSTÉTRICOS DE LAS LESIONES MALIGNAS.

		CASOS n= 11	CONTROLES n= 11	Prueba exacta de Fisher	Prueba de análisis de Varianza
Edad	Media en años	32.64	33.27		0.76
	DS	3.91	5.69		
Antecedente de cáncer	Si	2 (18.2%)	1 (9.1%)	0.5	
Menarca	Media en años	13.18	13.18		1.00
	DS	1.40	1.25		
Ciclo menstrual	Regular	10 (90.9%)	11 (100%)	0.5	
	DS	1.40	1.25		
IVSA	Media en años	19.73	20.82		0.54
	DS	3.23	4.90		
Anticoncepción hormonal oral	Media en meses	5.82	3.27		0.56
	DS	9.57	10.85		
Gestaciones	Media	4.36	3.18		0.32
	DS	3.07	2.36		
Partos	Media	4.00	3.00		0.43
	DS	3.32	2.45		
Cesáreas	Media	0.27	0.20		0.40
	DS	0.65	0.30		
Abortos	Media	0.20	0.20		1.00
	DS	0.30	0.30		
Lactancia	Si	10 (90.9%)	9 (81.8%)	0.50	
	DS	3.29	2.68		
Duración de lactancia	Media en meses	6.64	5.18		0.26
	DS	3.29	2.68		

Tabla 3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS LESIONES MALIGNAS.

		Casos n= 11	Controles n= 11	Prueba exacta de Fisher	Análisis de Varianza
Semanas de gestación	Media	14.64	0.00		0.00
	DS	8.79	0.00		
Consulta por dolor	Si	2 (18.2%)	3 (27.3%)	0.50	
Consulta por secreción	Si	1 (9.1%)	0	0.50	
Consulta por tumor	Si	11 (100%)	11 (100%)	0.00	
Evolución en meses de síntomas	Media	9.64	11.09		0.71
	DS	9.67	9.01		
Tamaño del tumor	< 5 cm	4 (36.4%)	6 (54.5%)	0.33	
	>= 5 cm	7 (63.6%)	5 (45.5%)		
Zonas linfoportadoras positivas	Si	6 (54.5%)	9 (81.8%)	0.18	
BAAF maligna	Si	5 (45.5%)	7 (63.6%)	0.33	
Biopsia maligna	Si	4 (36.4%)	3 (27.3%)	0.50	
Ultrasonido maligno	Si	0	0	0.00	
Mastografía maligna	Si	4 (36.4%)	5 (45.5%)	0.50	
Diagnostico clínico	Cáncer	11 (100%)	11 (100%)	Chi cuadrada de Pearson	0.00
Etapa clínica	II	3 (27.3%)	5 (45.5%)	0.68	
	III	4 (36.4%)	4 (36.4%)		
	IV	1 (9.1%)	1 (9.1%)		
	No clasificable	3 (27.3%)	1 (9.1%)		

Tabla 4. TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LAS LESIONES MALIGNAS.

		Casos n= 11	Controles n= 11	Prueba estadística.
Tratamiento	Mastectomía	7 (63.6 %)	10 (90.9 %)	Exacta de Fisher 0.15
	Quimioterapia	10 (90.9 %)	9 (81.8 %)	0.50
	Radioterapia	2 (18.2 %)	6 (54.5 %)	0.09
	Hormonoterapia	1 (9.1 %)	0	0.50
Reporte histopatológico	Canalicular	5 (45.5 %)	7 (63.6 %)	Chi cuadrada 0.50
	Ductal	1 (9.1 %)*	1 (9.1 %)	
	Adenocarcinoma	1 (9.1 %)	0	
	Papilar	1 (9.1 %)	0	
	Anaplasico	0	1 (1.9 %)	
	Mucinoso	0	1 (9.1 %)	
	No especificado	3 (27.3 %)	1 (9.1 %)	
	Ganglios positivos Media	0.91	5.91	Análisis de Varianza 0.003
Seguimiento a 12 meses	DS	1.45	4.72	
	Metástasis	3 (27.3 %)	6 (54.5 %)	Chi cuadrada 0.35
	VSAT	3 (27.3 %)	5 (45.5 %)	
	VCAT	1 (9.1 %)	0	
	PSAT	3 (27.3 %)	2 (18.2 %)	
	PCAT	4 (36.4 %)	2 (18.2 %)	
	MCAT	0	2 (18.2 %)	

*Paciente con diagnóstico histo- patológico de cáncer mamario ductal bilateral

Tabla 5. SEGUIMIENTO POR ETAPA CLINICA DE LAS LESIONES MALIGNAS.

	Etapa clínica	Casos n= 11	Controles n= 11	Prueba estadística
Vivas sin actividad tumoral	II	2 (66.7%)	3 (60 %)	Chi cuadrada 0.068
	III	0	1 (20 %)	
	No clasificable	1	0	
Vivas con actividad tumoral	No clasificable	1	0	No se puede comparar
Perdidas sin actividad tumoral	II	1 (33.3 %)	1 (50 %)	Chi cuadrada 0.065
	III	1 (33.3 %)	1 (50 %)	
	No clasificable	1 (33.3 %)	0	
Perdidas con actividad tumoral	II	0	1 (50 %)	Chi cuadrada 0.169
	III	3 (75 %)	1 (50 %)	
	IV	1 (25 %)	0	
Muertas con actividad tumoral	III	0	1 (50%)	No se puede comparar
	IV	0	1 (50 %)	

Tabla 6. SEGUIMIENTO A 5 AÑOS.

	Casos	Controles
Malignos	VSAT	VSAT
	1	2
	VCAT	VSAT
	1	1