

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE  
ISSSTE

CONCORDANCIA IMAGENOLOGICA-PATOLOGICA DE LESIONES DE MAMA SOSPECHOSAS  
DE MALIGNIDAD EN EL HOSPITAL 1º DE OCTUBRE ISSSTE EN EL PERIODO 2008-2009

TESIS

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD  
IMAGENOLOGIA DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA

DR. FERNANDO CASTILLO FERNANDEZ

ASESOR:  
DRA. IRMA ELIZALDE ACOSTA

TUTOR:  
DR. ENRIQUE GRANADOS SANDOVAL



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.

Dr. Enrique Granados Sandoval  
Profesor titular del curso de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica

Dra. Irma Elizalde Acosta  
Médico Subespecialista en Imagen Mamaria  
Asesor de Tesis

Dr. Ricardo Juárez Ocaña  
Coordinador de capacitación, desarrollo, enseñanza e investigación

Dr. José Vicente Rosas Barrientos  
Jefe de Investigación

CONTENDIO

INDICE

RESUMEN 1

INTRODUCCION 3

OBJETIVOS 55

MATERIAL Y METODOS 56

RESULTADOS 57

DISCUSION 61

CONCLUSIONES 63

BIBLIOGRAFIA 64

## **RESUMEN**

**Introducción.** El cáncer de mama es la causa número uno de mortalidad en nuestro medio, ya que es diagnosticada cuando se encuentra en estadios avanzados, por lo tanto el tratamiento que se le ofrece a la paciente es mínimo y es costoso. En la actualidad existen diferentes métodos diagnósticos como mastografía, ultrasonido, resonancia magnética. Sin embargo, el resultado final depende de la biopsia, no obstante se requiere identificar el grado de certeza que cuentan las interpretaciones radiológicas.

**Objetivo.** Reportar la concordancia entre los reportes de mastografía y de ultrasonido de las lesiones sospechosas de malignidad con los reportes de las biopsias de dichas lesiones.

**Material y Métodos.** Estudio transversal, observacional, descriptivo donde se incluyeron reportes de mastografía, ultrasonido y de biopsia, entre junio de 2008 -junio de 2009. Se efectuó un análisis descriptivo para concordancia y razones de verosimilitud.

**Resultados.** El nivel de concordancia entre los dos evaluadores fue  $k: 0.449$  igual o muy cercano a lo reportado en la bibliografía.

**Conclusión.** Se logró establecer la variabilidad entre los hallazgos imagenológicos y la patología encontrando que si bien no es óptima, no nos alejamos de los datos aportados en estudios similares. Una adecuada descripción de las lesiones mamarias observadas entre la mastografía y el ultrasonido según la nomenclatura BIRADS ayuda a predecir el riesgo de cáncer mamario.

**Palabras clave.** BIRADS, mastografía, ultrasonido, histopatología, cáncer, biopsia.

## **SUMMARY**

**Introduction.** Breast cancer is the first reason of mortality in our country, because it is diagnose when the disease is in advance stages, so the treatment that we can offer to the patient is poor and expensive. Nowadays there are very different diagnostic methods like mastography, ultrasound and magnetic resonance. Therefore, the final method of diagnose is biopsy, but we need to know the certainty of radiological interpretations.

**Objective.** We need to know the agreement between the results of mastography and ultrasound, of lesions that we think are suspicious of being cancer, with the gold standard (biopsy results).

**Methods.** This study included 107 results of mastography, ultrasound and biopsy, between June 2008 – June 2009, and then we analyze for agreement or disagreement of this results.

**Results.** The diagnostic consistency between mastography/ultrasound and biopsy results was moderate with a Kappa value of 0.449.

**Conclusion.** Our findings indicate that we establish variability between the imagenological findings and histopathology, which is very near to what we saw in other similar studies.

**Key words.** BIRADS, mastography, ultrasound, histopathology, cancer, biopsy.

## INTRODUCCION

La palabra "cáncer" es griega y significa 'cangrejo'. Se dice que las formas corrientes de cáncer avanzado adoptan una forma abigarrada y con ramificaciones similar a la de un cangrejo marino y de ahí deriva su nombre. (1)

El cáncer de mama es uno de los cánceres tumorales que se conoce desde antiguas épocas. La descripción más antigua del cáncer (aunque sin utilizar el término «cáncer») proviene de Egipto, del 1600 a. C. aproximadamente. El papiro Edwin Smith describe 8 casos de tumores o úlceras del cáncer que fueron tratados con cauterización, con una herramienta llamada "la orquilla de fuego". El escrito dice sobre la enfermedad: «No existe tratamiento». A lo mínimo un caso descrito es de un hombre. Por siglos los médicos han descrito casos similares, todos teniendo una triste conclusión. No fue sino hasta que la ciencia médica logró mayor entendimiento del sistema circulatorio en el siglo XVII que se lograron felices avances. En este siglo se pudo determinar la relación entre el cáncer de mama y los nódulos linfáticos axilares. (1)

El cirujano francés Jean Louis Petit (1674-1750) y posteriormente el cirujano Benjamín Bell (1749-1806) fueron los primeros en remover los nódulos linfáticos, el tejido mamario y los músculos pectorales (mastectomía radical). Su senda de comprensión y avance fue seguida por William Stewart Halsted que inventó la operación conocida como "mastectomía radical de Halsted", procedimiento que ha sido popular hasta los últimos años de los años setenta. (2)

La palabra cáncer, sinónimo de carcinoma, se aplica a los neoplasias malignas que se originan en estirpes celulares de origen epitelial o glandular y no a las que son generadas por células de estirpe mesenquimal (sarcomas).

También se excluyen los tumores de la sangre -es decir, de la médula roja de los huesos- de los ganglios y otros órganos linfáticos y del Sistema Nervioso Central. Los cánceres o carcinomas de mama suponen más del 90% de los tumores malignos de las mamas, pero al menos nueve de cada diez tumores o bultos de las mamas no son malignos. (3)

El cáncer de mama se conoce con el nombre de **carcinoma de mama**. Es una neoplasia maligna que tiene su origen en la proliferación acelerada e incontrolada de células que tapizan, en 90% de los casos, el interior de los conductos que durante la lactancia, llevan la leche desde los acinos glandulares, donde se produce, hasta los conductos galactóforos, situados detrás de la areola y el pezón, donde se acumula en espera de salir al exterior. Este cáncer de mama se conoce como carcinoma ductal. En el 10% de los casos restantes el cáncer tiene su origen en los propios acinos glandulares y se le llama carcinoma lobulillar. El carcinoma ductal puede extenderse por el interior de la luz ductal e invadir el interior de los acinos en lo que se conoce como fenómeno de cancerización lobular. (1)

## ANATOMIA PATOLOGICA

Los carcinomas de mama pueden encontrarse en dos formas principales según su origen. Un noventa por ciento, aproximadamente, tienen su origen en el epitelio ductal. El restante diez por ciento, en las células de los acinos glandulares. El primer tipo, además, puede presentarse en formas variadas que suelen clasificarse como subtipos, existiendo distintos tipos de rasgos anatomopatológicos, macroscópicos y microscópicos, que los distinguen. (2)La clasificación puede presentarse como sigue:

Distribución:

- Cuadrante superior externo: 50%;
- Región subareolar: 20%;
- Cuadrantes restantes: 10%;
- Multicentricidad y bilateralidad posible.

### Clasificación del Carcinoma de Mama por Histopatología

#### Tumores no invasores

- Carcinoma lobulillar 'in situ': multicentricidad en un 70% y bilateralidad en un 40% de los casos. Los lobulillos se encuentran distendidos y llenos completamente por células pequeñas, redondas con pleomorfismo en el núcleo celular y ocasional mitosis y necrosis.
- Carcinoma ductal 'in situ' o carcinoma intraductal: células malignas limitadas solo al epitelio respetando la membrana basal constituido por células mioepiteliales conservadas, pero se puede diseminar por el sistema de ductos mamarios.

Subtipos:

- Comedocarcinoma
- Enfermedad de Paget del pezón: afecta la epidermis del pezón y la areola por células neoplásicas causando un eczema de pezón. Con el transcurrir del tiempo, se asocia a un cáncer *in situ* subyacente o a un cáncer ductal infiltrante profundo.
- Carcinoma 'in situ' cribiforme
- Carcinoma 'in situ' micropapilar
- Carcinoma 'in situ' con cancerización lobular



## Tumores invasores o infiltrantes

- Carcinoma lobulillar infiltrante: ocurre en un 5-10% de los casos, a menudo multicentrico y bilateral, células pequeñas monomórficas que tienden a formar filas de una sola célula.
- Carcinoma ductal infiltrante: el más frecuente (65-85%), masa mal circunscrita, dura con trabéculas radiadas dentro de la grasa y áreas de necrosis, hemorragia y degeneración quística.

### Subtipos

- Carcinoma Medular
- Carcinoma Papilar
- Carcinoma Coloide
- Carcinoma Tubular
- Carcinoma Escirro
- Carcinoma Inflamatorio
- Carcinoma Multifocal
- Carcinoma Multicéntrico
- Carcinoma Metaplásico
  - Carcinoma de células fusiformes
  - Carcinoma de células escamosas de origen ductal
  - Carcinosarcoma
  - Carcinoma productor de matriz
  - Carcinoma metaplásico con células gigantes osteoclasticas

## Hallazgos histológicos

Los diversos tipos histopatológicos son los siguientes:

I – Ductal:

- Intraductal (*in situ*):
  - Invasivo con componente intraductal predominante: El carcinoma ductal infiltrante o invasivo es el tipo histológico más frecuente de cáncer de mama, y comprende el 70-80% de todos los casos.
  - Invasivo, no especificado de otro modo.
- Escirro.
- Tubular.
- Medular con infiltrado linfoide.
- Mucinoso (coloide).
- Papilar.
- Inflamatorio.
- Comedo.
- Otros.

## II – Lobular:

- *In situ*:
  - Invasivo con componente *in situ* predominante.
  - Invasivo.

## III – Pezón:

- Enfermedad de Paget, no especificada de otro modo
- Enfermedad de Paget con carcinoma intraductal
- Enfermedad de Paget con carcinoma ductal invasivo

## IV – Carcinoma indiferenciado

V – Subtipos de tumores poco frecuentes: Los tumores mencionados más adelante no se consideran típicos.

- Cistosarcoma filoide
- Angiosarcoma
- Linfoma primario

### **Carcinoma *in situ***

Característicamente el carcinoma *in situ* está contenido en el epitelio, con la membrana basal intacta y sin signos de invasión. Numerosas características distinguen el carcinoma lobular *in situ* (CLIS) del CDIS. (1,2,3)

El CLIS se origina a partir de la unidad terminal ductoalveolar y se caracteriza por una distribución más bien difusa en la mama, sin pruebas de masa palpable. El CDIS se origina a partir de los conductos galactóforos mayores y tiene tendencia a ser una enfermedad localizada, con frecuencia asociada a una masa palpable. (1)

Esto explica la elevada incidencia de afectación sincrónica de la mama contralateral (bilateralidad), o en otros cuadrantes de la misma mama (multicentricidad) en el CLIS (90-100%) comparado con el CDIS (10-15%), lo que sugiere que la resección quirúrgica completa de CDIS no sólo es posible sino también deseable, en particular si la lesión índice se manifiesta como una masa palpable. Al contrario, las modalidades terapéuticas loco regionales, como la cirugía o la RT, no desempeñan ningún papel en el tratamiento de este tumor excepto la mastectomía bilateral profiláctica. (3)

El CDIS se origina por una proliferación de las células luminales ductales, que forman protrusiones en la luz (CDIS papilar), y acaban confluyendo, dejando unos pocos espacios redondeados, vacíos (CDIS cribiforme).

Cuando la luz se llena de células proliferativas, se obstruye por completo (CDIS sólido). Las áreas centrales de estos conductos experimentan necrosis debido al medio isquémico (CDIS comedo), con un depósito secundario de calcio, responsable de las imágenes de microcalcificaciones, una característica radiológica típica de esta enfermedad. (1)

Es probable que el CDIS sea un *continuum* de fases sucesivas del mismo proceso, con un potencial maligno cada vez mayor a medida que la enfermedad progresa de la forma papilar a la forma comedo. En realidad, las células en los primeros estadios están bien diferenciadas sin atipias o mitosis, mientras que en las fases avanzadas muestran anaplasia con un mayor número de mitosis. (2)

Desde un punto de vista práctico, es útil dividir el CDIS en dos categorías: tipo comedo y no comedo. En ocasiones, puede ser difícil diferenciar tanto los CDIS como los CLIS de una hiperplasia atípica (p. ej., hiperplasia ductal atípica, e hiperplasia lobular atípica), que es un cambio benigno de la glándula mamaria que precede a la enfermedad *in situ*.

Las características del CDIS comedo y no comedo (es decir, cribiforme, micropapilar, papilar, sólido) son las siguientes:

- Otros términos usados:
  - Comedo: mal diferenciado, grado elevado
  - No comedo: bien diferenciado, grado bajo.
- Ploidía:
  - Comedo: aneuploide (80% de las lesiones).
  - No comedo: diploide.
- Grado nuclear:
  - Comedo: alto.
  - No comedo: bajo.
- Mitosis:
  - Comedo: numerosas.
  - No comedo: poco frecuentes
- Receptores de estrógenos:
  - Comedo: negativos.
  - No comedo: positivos.
- Sobreexpresión de *HER2/neu*:
  - Comedo: presente.
  - No comedo: ausente.
- Distribución:
  - Comedo: continua.
  - No comedo: multifocal (áreas de separación).
- Necrosis:
  - Comedo: presente.
  - No comedo: ausente.
- Recidiva local:
  - Comedo: elevada.
  - No comedo: baja.
- Pronóstico:

- Comedo: desfavorable.
- No comedo: bueno.

Un 30-50% de pacientes con CDIS desarrollan carcinoma ductal invasivo en el curso de un período de 10 años, en general, en el mismo cuadrante en el que se identificó el CDIS. En comparación, solo el 10-37% de pacientes con CLIS desarrollan carcinoma invasivo, sobre todo la variedad ductal, y con la misma frecuencia en ambas mamas. Por esta razón, el CDIS puede considerarse un estado precanceroso, mientras que el CLIS sólo es un marcador de mayor riesgo de cáncer. (2)

El carcinoma ductal infiltrante con fibrosis productiva (escirro, simple, no especificado de otro modo) representa alrededor del 80% de los carcinomas ductales, asociándose la mayor prevalencia a la peri menopausia o posmenopausia inmediata. En general, la masa es solitaria, firme y no dolorosa, con bordes mal definidos. La heterogeneidad es una característica de las células malignas, distribuidas en hileras, produciendo la denominada fila india. Las localizaciones típicas de las metástasis son huesos, pulmón e hígado. (2)

### **Carcinoma lobular**

El carcinoma lobular invasivo es el segundo tipo histológico más frecuente después del ductal, representando el 5-10% de todos los cánceres de mama. Se asocia a una tasa elevada de multifocalidad y bilateralidad. El CLIS se identifica en el 70-80% de casos. Puede manifestarse como una masa palpable clínicamente e indistinguible, desde un punto de vista mamográfico, del carcinoma ductal, excepto que en el primero en general se subestima la extensión tumoral. (1,2)

El carcinoma lobular típico está formado por células homogéneas, pequeñas, que invaden el estroma en un patrón de una hilera. Pueden observarse células en anillo de sello. Si se observa, la reacción desmoplásica estromal es ligera, pero, en general, está ausente. Aunque en la mayor parte de tumores se detecta la expresión de RE y RP, la sobreexpresión de *HER2/neu* y la mutación de *TP53* es poco frecuente. (2)

La conducta del tumor se caracteriza por metástasis habituales a hueso y menos frecuentes a pulmón, hígado y cerebro, en comparación con el carcinoma ductal. En comparación con este, las metástasis a leptomeninges, peritoneo, retroperitoneo, tracto GI y órganos reproductivos parecen ser más frecuentes en el carcinoma lobular.

Las pacientes con la forma clásica de carcinoma lobular comparten el mismo pronóstico que las portadoras de un carcinoma ductal, las pacientes con la variante tubulolobular presentan una evolución mejor, y en aquéllas con la variante en anillo de sello la evolución es significativamente desfavorable. (2)

El carcinoma medular es relativamente poco frecuente (5-7%) y afecta a pacientes más jóvenes. Se manifiesta como una masa palpable voluminosa, con linfadenopatía axilar en el 40% de pacientes. Desde un punto de vista microscópico, el tumor tiene un patrón de crecimiento sincitial, sin diferenciación tubuloglandular en el 75% del tumor, presencia de

un infiltrado linfoplasmocítico y, en la mayoría de los casos, se asocia a linfadenopatía reactiva. Los núcleos son grandes y pleomórficos (grado 2 o 3). (1,2)

El CDIS puede observarse en tejidos sanos próximos, aunque no se ha documentado mayor riesgo de bilateralidad o multicentricidad. RE, RP, y *HER2/neu* suelen ser negativos, detectándose mutaciones de *TP53* (*p53*). El pronóstico es favorable.

El carcinoma mucinoso otro tipo histológico poco frecuente de cáncer de mama invasivo (<5%). Se da sobre todo en la séptima década de vida, y se manifiesta clínicamente como una masa palpable o, desde un punto de vista mamográfico (con frecuencia creciente), como un tumor mal definido y con apenas calcificaciones. Su característica distintiva histológica es la presencia de producción de mucina que ocupa más del 90% del tumor en las formas mucosas puras, y en porcentajes variables en las formas mixtas. Las células están agrupadas en pequeños islotes dispersos entre la mucina. Con frecuencia, en la vecindad del tumor está presente un CDIS. Los RE y RP son positivos en el 90 y el 68% de los casos, respectivamente. Rara vez, se detecta la sobreexpresión de *HER2/neu*. Las pacientes con carcinoma mucinoso puro tienen mejor pronóstico que aquéllas con formas mixtas u otros cánceres de mama, no especificados. (2)

El carcinoma inflamatorio se diagnostica clínicamente partiendo de la asociación de edema, eritema y engrosamiento de la piel (piel de naranja). Aunque la invasión linfática subdérmica y vascular es casi constante, no es un criterio requerido para el diagnóstico. La masa no es palpable en la mayor parte de casos. En los análisis moleculares, los RE y RP son negativos, se observa la sobreexpresión de *HER2/neu*, mutaciones de *TP53* y el índice de marcado de timidina suele ser elevado. El carcinoma inflamatorio es un tumor agresivo pero afortunadamente raro, de inicio súbito y un curso rápidamente progresivo. Sin un tratamiento multimodalidad, siempre conduce a la muerte. Debe diferenciarse de la celulitis benigna por la ausencia característica de leucocitos polimorfonucleares en la región afectada, y del cáncer de mama localmente avanzado con un componente inflamatorio secundario, cuyo curso es más lento y, en general, responde al tratamiento hormonal. (2)

### **Pezón**

La enfermedad de Paget de la mama es una entidad relativamente rara, puesto que representa alrededor del 1% de todos los cánceres de mama, observándose la mayor incidencia en la séptima década de la vida. Sin embargo, pueden observarse pruebas patológicas de la enfermedad en un 2-5% de piezas de mastectomía. Aproximadamente la mitad de pacientes debutan con una masa subyacente, que es un cáncer invasivo en el 93% y un CDIS en un 7%. En pacientes sin una masa en el momento de su presentación, se detecta cáncer invasivo en alrededor del 40% y un CDIS en aproximadamente el 60%. Desde un punto de vista histológico, la enfermedad se localiza en el epitelio del complejo pezón-aréola, y las células características o de Paget están presentes en la membrana basal. Estas células son grandes, pálidas (apenas se tiñen), con un núcleo prominente y nucléolo grande, dispersadas entre queratinocitos, como células solitarias o en agrupaciones. (2)

## Otros tipos

El carcinoma tubular es un tipo poco frecuente con un potencial metastásico limitado y buen pronóstico. El diámetro medio de los puros es inferior a 1 cm y se asocian a metástasis axilares en aproximadamente el 15% de casos. Los tumores detectados mediante mamografía (60-70%) suelen ser de menor tamaño y se asocian con menos frecuencia a metástasis a ganglios linfáticos que los detectados clínicamente. Algunas características de este tipo incluyen la presencia de estructuras tubulares y glandulares bien formadas, tapizadas por una sola capa de células epiteliales con núcleos de bajo grado y los llamados “hocicos” citoplásmicos apicales. Los elementos tubulares comprenden más del 90% de los carcinomas tubulares puros y diferentes proporciones en los mixtos. El CDIS se asocia con la mayor parte de estos tumores. Los RE y RP son positivos en el 70-100% y el 60-83% de los casos, respectivamente. La sobreexpresión de *HER2/neu* y la mutación de *TP53* son muy poco frecuentes. (2,4)

El carcinoma papilar es raro (<1% de los cánceres de mama) afectando a mujeres posmenopáusicas. Histológicamente, el tumor es circunscrito con células distribuidas en papilas delicadas. Los núcleos son de grado intermedio. Ocasionalmente, se puede observar la producción de mucina extracelular. Los RE y RP son positivos en alrededor del 100 y el 80% de los casos, respectivamente. En un tercio de casos se produce invasión de vasos linfáticos; sin embargo, la hipertrofia de ganglios linfáticos axilares puede relacionarse con cambios reactivos benignos en un número significativo de casos. Este tipo se asocia a un buen pronóstico. La papila en el tipo micropapilar carece de centro linfovascular. Este tumor se asocia con un menor grado de positividad RE y RP y un mayor porcentaje de sobreexpresión de *HER2/neu*, lo que explica su pronóstico menos favorable. (2)

## FISIOPATOLOGIA

En un estado normal, las células proliferan como respuesta a las señales externas promotoras de la proliferación hasta cumplir su función, como reemplazar las células perdidas o reparar los tejidos lesionados. Una vez se ha alcanzado el objetivo, se activan una serie de señales que reprimen la proliferación. Estas señales permiten que las células abandonen el ciclo de proliferación (ciclo celular) regresando a un estado inactivo (G0), mediante diferenciación o muerte celular (apoptosis). Efectúa cada una de estas funciones un complejo sistema de proteínas que interaccionan. La expresión constitutiva por mutación u otro cambio genético de cualquier componente del sistema de promoción de la proliferación puede desembocar en una proliferación descontrolada. El componente expresado constitutivamente se denomina oncogén. (1, 4)

Al contrario, la pérdida por la mutación o delección de un gen represivo que frena la proliferación, se traduce en la incapacidad de detener el ciclo celular y, por lo tanto, en

una proliferación continua, que posiblemente da lugar a un cáncer. El gen perdido se denomina gen supresor tumoral. Igualmente, la expresión constitutiva de los genes antiapoptóticos puede traducirse en la inmortalización de la célula, preparando el terreno para cambios genéticos adicionales, y en último término, la formación de un cáncer. La pérdida de genes proapoptóticos puede provocar resultados similares. Por lo tanto, la proliferación autónoma y la inmortalidad compartidas por todos los cánceres son la consecuencia final de cambios genéticos sucesivos, que pueden ser diferentes de uno a otro cáncer. (2)

En este sentido, el cáncer de mama no es ninguna excepción. Es consecuencia de los múltiples cambios genéticos que son diferentes de los de otros cánceres y que confieren a este cáncer su fenotipo característico. (1)

### **Disregulación del ciclo celular en el cáncer de mama**

Los estrógenos y la progesterona inducen la expresión de la ciclina D1 y *c-myc*. Aunque ambas hormonas sexuales proporcionan direccionalidad mediante un cambio de CDKI de *p21* desde CDK2 a CDK4, la progesterona favorece la maduración induciendo *p27*, mientras que sólo los estrógenos permiten múltiples ciclos. Los estudios recientes han descrito la amplificación de la ciclina D1 (un tercio de los cánceres de mama), la inactivación de *p16* y la mutación de *p53* en el cáncer de mama. (2)

La sobreexpresión de *c-myc* es una de las alteraciones genéticas más frecuentes detectadas en individuos con cáncer de mama (un tercio de pacientes). En función de la disponibilidad de las diferentes proteínas, puede dar lugar a proliferación e inestabilidad cromosómica (Myc-Max) o a diferenciación (Myc-Mad), probablemente a través del secuestro de Myc y la reducción de su disponibilidad. La amplificación del gen *c-myc* se asocia con un mal pronóstico y una alta fase S. (2)

Las células del cáncer de mama positivas al receptor estrogénico (RE) experimentan una apoptosis después de la supresión de estrógenos, lo que sugiere que esta hormona no sólo funciona como un mitógeno sino también como un factor de supervivencia. El factor antiapoptótico Bcl-2 se sobreexpresa frecuentemente en los cánceres de mama RE positivos. (3)

En un tercio de cánceres de mama primarios y, entre éstos, en un tercio de recidivas de los RE positivos, se observa negatividad para los RE. El gen ER suele estar intacto sin deleciones o mutaciones identificables. Aunque se desconoce el mecanismo exacto de esta ausencia de expresión, la hipermetilación usada normalmente por el genoma para silenciar determinados genes es una posible explicación. En la mayoría de cánceres de mama RE negativos y en una fracción reducida de los RE positivos se ha descrito la metilación de áreas ricas en citosina (llamadas islotes CpG) de la región promotora del gen ER. La desmetilación de estas áreas con agentes específicos (p.ej., 5-azacitidina) restablece la expresión de ER y su función *in vitro*. (2)

El receptor de la progesterona (RP) está presente en alrededor del 50% de todos los tumores RE positivos. Su presencia depende de la expresión de un RE funcional, que explica su ausencia en caso todos los cánceres de mama RE negativos. En el cáncer de mama el efecto mitogénico de la progesterona puede depender de la inducción de producción local de hormona del crecimiento en el epitelio mamario hiperplásico. Sin embargo, se ha demostrado que dosis altas de progestágenos producen efectos inhibidores sobre el crecimiento del cáncer de mama mediado por la regulación a la baja de la fase G1 por CDK y ciclina D1, que da lugar a diferenciación celular. (2)

Con respecto a la regulación celular dependiente de la adhesión, las glicoproteínas transmembrana, es decir, las cadherinas epiteliales (E-cadherinas), median las interacciones célula a célula de su dominio extracelular, lo que estabiliza la célula en el tejido epitelial. Su dominio intracelular interacciona y controla los factores de transcripción B-cateninas. Una mutación o la ausencia de E-cadherinas dan lugar al desprendimiento de las células, un aumento de la motilidad e invasividad y la liberación de B-cateninas, lo que regula al alza la expresión *c-myc*. (2)

En el cáncer de mama la expresión de las E-cadherinas está regulada a la baja. Otra familia de moléculas de adhesión, las integrinas, participa en las interacciones célula a matriz. Las integrinas señalan la vía Fak-Src, que activa PI3K y AKT, dando lugar a una mayor supervivencia, proliferación y motilidad. Los principales componentes de esta vía (Fak, PI3K y AKT) son inhibidos por PTEN (es decir, la fosfatasa en el producto génico del cromosoma 10, mutado en la enfermedad de Cowden), lo que origina la supresión de la supervivencia y la apoptosis.

La familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) desempeña un papel decisivo en la tumorigénesis mamaria. Aparte del propio receptor EGF, se han descrito otros tres miembros de esta familia, incluido *c-erb-B2* (HER2, HER2/neu), *c-erb-B3*, y *c-erb-B4*; este último se denomina receptor inactivo de la cinasa (*kinase-dead*) porque no es portador de una función cinasa en el dominio citoplásmico del receptor, lo que contrasta con los otros miembros de la familia. (2)

Estos receptores interactúan con muchos ligandos, incluido EGF, factor del crecimiento transformante (TGF)-alfa, heparina (o factor de diferenciación Neu), factor de crecimiento similar a EGF de unión a heparina, beta- celulina y epirregulina. La unión de un ligando con su receptor relacionado, produce un proceso de homodimerización o heterodimerización, seguido de autofosforilación del dominio intracelular y activación del dominio catalítico intrínseco.

La transmisión de la señal se activa a través de la fosforilación de las proteínas adaptadoras (GRB2-SOS, Shc, IRS-1/2, STAT) acopladas o reclutadas al dominio citoplásmico del receptor, seguido de la activación de la proteína RAS-GTP, y, a continuación, una de tres vías hasta al núcleo (es decir, Raf/MEK/ERK-1/2, MEK1/MEK4/7/JNK, PI3K/AKT/GSK).



La transmisión de la señal desde las proteínas de adaptación al núcleo sin mediación de RAS es posible a través de las vías Fak/Src o Rho/Rac/CDC42. Además, la fosfolipasa C-gamma es activada por interacción directa con c-erb-B-2 fosforilado; sin embargo, no se conoce por completo su vía intracelular. El resultado final es la inducción de los factores de transcripción (es decir, Myc, NF-kB, ATF, Ets, AP-1, EIK, SRF) que dirigen el ciclo celular regulando al alza las ciclinas e inhibiendo CDKI y las señales proapoptóticas. (2)

Una vez se ha ejecutado el mensaje biológico, el complejo ligando-receptor se internaliza y se destruyen los lisosomas. El patrón de heterodimerización, la vía intracelular usada y la tasa de internalización y de destrucción del receptor dependen del ligando específico unido al receptor. (2)

Aunque c-erb-B2 carece de un ligando específico, su papel en la transmisión de señales desde el receptor del factor de crecimiento epidérmico es decisivo. Las líneas celulares que carecen de c-erb-B2 son resistentes al efecto tumorigénico de EGF, mientras que aquellas con un receptor EGF deficiente en cinasa o con el carboxilo terminal truncado y c-erb-B2 intacto pueden continuar ejecutando todas las funciones del tipo salvaje. (1)

El descubrimiento del papel de *HER2* en el cáncer de mama ha sido uno de los hitos de la investigación sobre este cáncer en las dos últimas décadas. El gen se sobreexpresa en un 20-30% de cánceres de mama. Las células tumorales que sobreexpresan *HER2/neu* pueden tener hasta 2 millones de copias del receptor en la superficie comparado con 20.000-50.000 copias en las células epiteliales mamarias sanas. Debido a su abundancia, *HER2/neu* está presente en muchos heterodímeros, lo que desemboca en una potente señalización intracelular y crecimiento del tumor. (2)

A pesar de la controversia persistente sobre ciertos aspectos de su biología, valor pronóstico y métodos de evaluación, en general, se acepta que la sobreexpresión o la amplificación de *HER2* se correlacionan con un grado histológico elevado, ausencia de expresión del receptor hormonal, aneuploidía, índice de proliferación elevado, tamaño tumoral y un mal desenlace clínico. No se ha definido claramente su papel como variable pronóstica de la quimioterapia y del tratamiento hormonal (TH). (1)

En algunos estudios clínicos en los que se administró tamoxifeno, en el grupo de pacientes con sobreexpresión de *HER2* no sólo se demostró ausencia de respuesta, sino también un efecto lesivo. La revisión retrospectiva de los datos de quimioterapia demostró una supervivencia libre de enfermedad y global más prolongadas en las pacientes que sobreexpresaban *HER2* que recibieron una pauta de quimioterapia con dosis altas de doxorubicina comparado con pacientes *HER2* negativas. Los datos disponibles concernientes a la interacción entre la quimioterapia con ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo (CMF) y la sobreexpresión de *HER2* no son concluyentes y no permiten alcanzar conclusiones definitivas. (2)

Los taxanos parecen conferir una elevada eficacia en pacientes que sobreexpresan *HER2* (riesgo relativo, 65%) comparado con el grupo *HER2* negativo (riesgo relativo, 35%).

La familia IGF consiste en IGF-1, IGF-2, receptor 1 de IGF, receptor 2 de IGF, y proteínas de unión a IGF. Los miembros de esta familia desempeñan un importante papel en el desarrollo mamario normal y en la tumorigénesis. Tanto IGF-1 como IGF-2 se unen al receptor 1 de IGF, cuyo efecto mutagénico potente es sinérgico con los estrógenos. En el cáncer de mama, el receptor 1 de IGF e IGF-1 e IGF-2 se sobreexpresan en las células epiteliales y estromales, respectivamente. Paradójicamente, esta sobreexpresión se correlaciona con un buen pronóstico, lo que quizás refleja una simple dependencia o asociación hormonal. El receptor 2 de IGF desempeña un papel supresor tumoral, regulando a la baja IGF-2.

La familia TGF-beta consiste en 3 TGF-beta y dos receptores independientes de la serina-treonina cinasa. En las células epiteliales sanas de los mamíferos, TGF-beta bloquea la expresión de la ciclina A, una proteína promotora de la fase S y (hasta un menor grado) las ciclinas D y E que intervienen en la fase G1, e induce la expresión de CDKI p15, lo que se traduce en la detención del ciclo celular y, potencialmente, en la apoptosis. Esto explica su papel en la regresión de la glándula mamaria después de la lactancia. (2)

En el cáncer de mama la expresión de TGF-beta aumenta y parece correlacionarse con la progresión de la enfermedad más que con la supresión tumoral. La mutación de los receptores de TGF-beta (tipo I y II) o cualquiera de las moléculas anterógradas (Smad4) que participan en la transducción de señales intracelulares aumenta la resistencia de las células del cáncer de mama a sus efectos supresores. Sin embargo, su papel en la promoción de la angiogénesis y la invasión y supresión del sistema inmunitario, se convierte en una ventaja para las células cancerosas, que adquieren una ventaja proliferativa perdiendo la sensibilidad a TGF-beta y desarrollando un medio para evadir la inmunovigilancia del huésped. (2)

Las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, los genes de vulnerabilidad al cáncer de mama, son factores de riesgo demostrados. En el gen *BRCA1* se han descrito más de 500 mutaciones (banda 17q21) y en el gen *BRCA2* se han descrito 250 (banda 13q12-13). Las mutaciones que se producen en cualquiera de los extremos del gen *BRCA1* se asocian con tumores más agresivos; las que ocurren en el extremo 5' se asocian con cáncer de mama y ovario, mientras que las que se producen cerca del extremo 3' sólo se asocian con cáncer de mama. (1)

No se conoce por completo la función biológica del producto génico *BRCA1*. Las pruebas acumuladas sugieren que este gen es una proteína nuclear que participa en la expresión de otros genes, en la progresión del ciclo celular, y en la respuesta a la lesión del ADN. Ésta da lugar a la activación e interacción de *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51* y *TP53* (*p53*) con la expresión ulterior de *p21*, lo que desemboca en una pausa del ciclo celular hasta la reparación de la lesión. La mutación o la ausencia de *BRCA1* produce el fracaso de la reparación de las lesiones del ADN y el ciclo celular continúa acumulando mutaciones adicionales, provocando finalmente tumorigénesis. *BRCA2* parece desempeñar un papel

similar al de *BRCA1* en el ciclo celular, la expresión de otros genes y la reparación de la lesión del ADN. (4)

## **EPIDEMIOLOGIA**

La *American Cancer Society* estimó que en 2005 en Estados Unidos se diagnosticarían 211.240 nuevos casos de cáncer de mama (el 32,1% de todas las neoplasias en las mujeres), lo que lo convierte en el tumor más diagnosticado entre mujeres. El cáncer de mama en hombres es una enfermedad muy poco frecuente y en Estados Unidos (2005) eran predecibles 1.690 casos. Las tasas de incidencia real han permanecido estables desde 1987 a 1996 después de un aumento constante desde 1979 (aumento del 1% anual desde 1979 a 1982 y del 4% anual desde 1982 a 1987). La ausencia de una disminución de su incidencia en la década de los noventa contrasta con una ligera disminución (del 1,3% al año desde 1992 a 1997) de la tasa de incidencia del cáncer en general. En 2005 en Estados Unidos se esperaban hasta 40.870 casos de muertes por cáncer de mama. (5)

Partiendo de los casos de cáncer diagnosticados desde 1995 a 1997, la probabilidad de desarrollar un cáncer invasivo es del 0,44% (1/225) para mujeres menores de 39 años, del 4,15% (1/24) para las de 40-59 años, y del 7,02% (1/14) para las de 60- 79 años. La probabilidad estimada de desarrollar cáncer de mama durante la vida es del 12,83% (~1/8) y es mayor en mujeres blancas que de cualquier otro grupo racial o étnico. (5)

Aunque la tasa de mortalidad por este cáncer ha disminuido una media del 2,2 % anual desde 1990 a 1997, el número registrado de muertes ha permanecido estable, siendo de alrededor de 43.000 al año. En 1998, el número de muertes disminuyó hasta 41.737 después de alcanzar la cifra de 43.844 en 1995. Entre las mujeres de 20-59 años de edad, este cáncer es la causa principal de muerte. Sin embargo, el cáncer de pulmón sigue siendo la causa principal de muerte por cáncer en aquéllas de 60 años de edad en adelante. (5)

## **Situación Actual del Cáncer de Mama en México**

### **Tendencias en la mortalidad y la incidencia a nivel mundial**

A nivel mundial, el cáncer mamario es el cáncer más común entre las mujeres, registrándose 411,000 muertes al año a causa de esta enfermedad. Éste es el cáncer más prevalente a nivel mundial: en los últimos cinco años hay 4.4 millones de mujeres que viven con la enfermedad. En 2009 se proyectan 1.35 millones de nuevos casos, que aumentará a 1.5 millones en 2010. El cáncer mamario corresponde al 10.5% de todos los nuevos casos de cánceres –el único tipo de cáncer que registra más casos es el de pulmón (Boyle y Levin, 2008; Beaulieu, Bloom, Bloom, 2009).

El 45% de los casos, así como la mayoría de las muertes por cáncer mamario, se registran en los países en vías de desarrollo, y se estima un aumento en las proporciones –tanto de casos como de muertes (Boyle y Levin, 2008; Porter, 2008; Knaul, Bustreo, Ha y Langer, 2009). De los 1.35 millones de nuevos casos proyectados para 2009, 69,000 se ubican en los países de ingresos bajos, 415,000 en los países de ingreso medio-bajo y 224,000 en los países de ingreso medio-alto (Beaulieu, Bloom, Bloom, 2009). (5)

La mortalidad por cáncer mamario se concentra en los países en vías de desarrollo debido, en gran medida, a la falta de acceso a la detección temprana y al tratamiento, y muestra una relación clara con el nivel de desarrollo del país. La letalidad medida como la razón de mortalidad y nuevos casos (entre mujeres) es 56%, 44% y 39% entre los países de ingresos bajos, medio-bajo y medio-alto, respectivamente; comparado con el 24% observado en los países de ingresos altos (Beaulieu, Bloom, Bloom, 2009). (5)

Entre los países de ingresos medio-alto, el cáncer mamario es el segundo cáncer más común a nivel poblacional después de cáncer pulmonar, con 11.5% y 11.8% de los nuevos casos proyectados para 2009, respectivamente. Entre los países de ingresos medio-bajo es el cuarto cáncer más común, después de pulmón, estómago e hígado, con 13.3%, 11.9% y 10.2% respectivamente. Las cifras para los países de ingresos bajos reflejan una mayor proporción de cánceres relacionados con infecciones, siendo el cáncer de cérvix, con 11.8%, el más común, seguido por hígado –con 8.5%–, pero aún allí el cáncer mamario corresponde al 7.7% de los casos, y es el tercero más común en términos de nuevos casos. Además, para 2020 se proyecta un aumento de 36%, 28%, y 20% en el número de nuevos casos en los países de ingresos bajos, medio-bajo y medio-alto, comparado con 14% en los países de ingresos altos (Beaulieu, Bloom, Bloom, 2009). (5)

Como proporción de todas las muertes por cáncer entre mujeres, en los países en vías de desarrollo el cáncer de mama representa el 6.4% de las muertes y el 7.4% del total de los años de vida saludable potencialmente perdidos (AVISA, DALYs por sus siglas en el inglés). Respectivamente, para los países de ingresos altos el cáncer de mama representó el 7.5% de todas las muertes por cáncer y el 9.7% del total de la pérdida de AVISA. (5)

Comparado con el cáncer cérvicouterino, el cáncer de mama representa una mayor proporción, tanto de las muertes como de la pérdida de años de vida saludables AVISA, en los países de ingresos altos como bajos (Knaul, Bustreo, Ha, *et al.*, 2009; Brown, Goldie, Gerrit, *et al.*, 2006). (5)

Debido a las muertes tempranas por cáncer mamario, la Organización Mundial de la Salud ha estimado que los años de vida perdidos (AVISA) por cáncer mamario son alrededor de 600,000 en la región de Latinoamérica, cifra tres veces mayor que los años perdidos por muertes de cáncer pulmonar. En ausencia de intervenciones efectivas en los sistemas de salud para la detección y control del cáncer mamario la cifra aumentará a 900,000 AVISA en el 2020 (Murray y López, 1996). (5)

### **Tendencias en la mortalidad en México**

En México, doce mujeres mueren diariamente a causa de cáncer mamario, lo cual representa, aproximadamente, una tercera parte de las pacientes diagnosticadas con este tumor maligno (Knaul, López-Carrillo, Lazcano, *et al.*, 2009). La tendencia observada en la mortalidad de esta enfermedad en este país muestra incrementos constantes; basta mencionar que en el período de 1980 a 2005 se registraron un total de 67,854 defunciones por cáncer mamario, con un aumento estimado anual del 3.6% en los últimos 18 años (Franco, Lazcano y López-Carrillo, 2009). Adicionalmente, a partir de 2006 el cáncer

mamario es la segunda causa de muerte general en mujeres de 30 a 54 años y la primera por cáncer, desplazando al cáncer cérvicouterino (Knaul, Nigenda, Lozano, *et al.*, 2009). (5)

Las tasas de mortalidad ajustadas por edad muestran que la mortalidad por cáncer cérvicouterino en las mujeres mexicanas superó la mortalidad por cáncer de mama en el período 1955-2005. En 1980 el riesgo de morir por cáncer cérvicouterino era dos veces mayor respecto del cáncer de mama. No obstante, desde 1990 las tasas de mortalidad por este cáncer descienden en forma rápida y constante. En sentido inverso, a lo largo del mismo período, las tasas de mortalidad atribuibles al cáncer de mama se incrementaron y para el año 2006, por primera vez, el cáncer de mama superó al cáncer cérvicouterino como causa de muerte entre las mujeres mexicanas (Knaul, Nigenda, Lozano, *et al.*, 2009). (6)

Este fenómeno –la disminución de la morbilidad y mortalidad por cáncer cérvicouterino en comparación con el cáncer mamario– se observa no sólo a nivel nacional, sino también a nivel estatal y entre áreas geográficas, tanto en aquellas con un desarrollo económico mayor como en las zonas con un desarrollo económico menor. El riesgo de morir por cáncer mamario ha aumentado en la gran mayoría de las entidades federativas de la República Mexicana, aunque el fenómeno es más marcado en el norte y el centro (Palacio, Lazcano, Allen, *et al.*, 2009). (5)

En el Distrito Federal y Nuevo León, por ejemplo, las tasas de mortalidad observadas del cáncer de mama son mayores que las del cáncer cérvicouterino desde finales de la década de los ochenta. (5)

Si bien el cáncer cérvicouterino sigue siendo más común entre los segmentos pobres de la población, el cáncer de mama ha ganado terreno con rapidez. Aún en los estados con mayor marginación, donde el cáncer cérvicouterino presenta las mayores tasas de incidencia en el país (como Oaxaca y Tabasco), el cáncer mamario está próximo a desplazarlo de acuerdo a las tendencias de los últimos años, pues el primero muestra un franco descenso y el segundo sigue en aumento (Knaul, Nigenda, Lozano, *et al.*, 2008). (5)

Más aún, desde los años cincuenta la edad al morir por cáncer de mama se ha mantenido prácticamente estable, en tanto que la edad de muerte por cáncer cérvicouterino se ha elevado en grado considerable. Antes de 1985, la edad promedio al morir por cáncer cérvicouterino se encontraba por debajo de la del cáncer de mama, mientras que actualmente la edad promedio de la mujer mexicana que muere por cáncer de mama es casi dos años menor respecto de aquellas que mueren por cáncer cérvicouterino, 56 *versus* 58 años (Knaul, Nigenda, Lozano, *et al.*, 2008). (6)

## **CLINICA**

### **Anamnesis**

Previamente, la gran mayoría de los pacientes se presentaban con una masa palpable, no dolorosa. Aunque más del 80% de estas masas son benignas, la decisión de simplemente

observarlas sólo debe tomarse tras una evaluación clínica, mamográfica y patológica cuidadosas. Las lesiones quísticas identificadas clínicamente o en las imágenes ecográficas deben examinarse utilizando biopsia-aspiración con aguja fina (AAF). La obtención de un líquido no sanguinolento y la resolución completa del quiste confirman su naturaleza benigna. Si el líquido es sanguinolento o el quiste no se resuelve tras la aspiración, o su aspecto es complejo en la imagen ecográfica, está indicada una biopsia. (2)

En ocasiones están presentes otros síntomas, como dolor o deformidad mamaria, telorrea y eritema o ulceración de la piel. Las pacientes con enfermedad de Paget presentan un exantema eccematoide de larga duración en el complejo pezón-aréola, prurito, dolorimiento, sensación urente y en ocasiones telorrea sanguinolenta.

La umbilicación de la piel, como consecuencia del acortamiento o retracción de los ligamentos de Cooper, inducidos por el tumor, carece de valor pronóstico, mientras que el signo ominoso de la piel de naranja refleja la invasión del plexo linfático subdérmico y predice una disminución de la supervivencia.

En algunos casos se observan síntomas relacionados con metástasis a distancia, como dolor óseo, disnea o síndrome meningítico.

En la práctica actual, un número cada vez mayor de casos de cáncer de mama se diagnostica mediante mamografía en un estadio preclínico. La mamografía de cribado ha dado lugar a un diagnóstico más precoz del cáncer de mama, lo que en los últimos años se ha traducido en una disminución del 25 % de la tasa de mortalidad relacionada con la neoplasia. Los signos mamográficos sugestivos de cáncer incluyen distorsiones arquitectónicas, microcalcificaciones o masas. (2)

Estos cambios requieren una evaluación adicional utilizando mamografías diagnósticas con o sin ecografía. Si se confirman estos cambios, están indicadas biopsias. Las características útiles en la evaluación de masas mamarias palpables son las siguientes:

- Masas malignas:
  - Duras
  - No dolorosas: las masas malignas sólo son dolorosas en un 10-15% de pacientes
  - Irregulares
  - Posiblemente fijadas a la piel o a la pared torácica.
  - Umbilicación de la piel.
  - Retracción del pezón.
  - Telorrea sanguinolenta.
- Masas benignas:
  - Masa firme y elástica.
  - Frecuentemente dolorosas
  - Bordes regulares.

- No fijadas a la piel o a la pared torácica y móviles.
- Sin umbilicación cutánea.
- Sin retracción del pezón.
- Sin telorrea sanguinolenta.
- Quistes: no se dispone de características fiables que distingan los quistes de las masas sólidas partiendo de los datos clínicos.

La telorrea puede ser espontánea o inducida, uni o bilateral y de diferente color y consistencia. Si se asocia con una o más de las características sugestivas, requiere investigación adicional. Las características clínicas de la telorrea son las siguientes:

- Telorrea maligna:
  - Unilateral.
  - Espontánea.
  - De un conducto
  - Sanguinolenta, serosanguinolenta o serosa.
- Telorrea benigna:
  - Bilateral.
  - Espontánea o inducida.
  - Múltiples conductos.
  - Espesa, verde o amarillenta, inducida o bilateral (ectasia ductal).

## **Etiología**

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea sin una causa individual caracterizada. (1) Los estudios epidemiológicos han identificado numerosos factores de riesgo que aumentan la probabilidad de que una mujer desarrolle cáncer:

- Factores con un riesgo relativo mayor de 4:
  - Edad avanzada.
  - Concentraciones sanguíneas premenopáusicas altas de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)-1.
  - Niveles sanguíneos posmenopáusicos altos de estrógenos.
  - Antecedentes de cáncer de mama en la madre y una hermana.
- Factores asociados a un riesgo relativo de 2-4:
  - Posición socioeconómica alta.
  - Edad >30 años del primer embarazo a término.
  - Antecedentes de cáncer en una mama.
  - Cualquier familiar en primer grado con antecedentes de cáncer de mama.

- Antecedentes de lesión proliferativa benigna, cambios mamográficos displásicos y dosis altas de radiación ionizante al tórax.
- Factores asociados con un riesgo relativo de 1.1-1.9:
  - Nuliparidad.
  - Menarquía precoz (edad <11 años).
  - Menopausia tardía (edad >55 años).
  - Obesidad posmenopáusica.
  - Dieta rica en grasas/grasas saturadas.
  - Residencia en áreas urbanas y el norte de Estados Unidos.
  - Raza blanca: mayor de 45 años.
  - Raza negra: menor de 45 años.
  - Antecedentes de cáncer endometrial u ovárico.
- Factores identificados con una papel protector frente al cáncer de mama:
  - Edad de la menarquía de más de 15 años.
  - Lactancia materna durante más de un año.
  - Dieta rica en grasas mono insaturadas.
  - Actividad física.
  - Obesidad pre menopáusica.

### **Factores genéticos**

Al igual que con otros cánceres, el de mama es consecuencia de múltiples cambios o mutaciones genéticas. Las mutaciones precoces pueden ser hereditarias (p.ej., mutaciones de las células germinales mamarias) o adquiridas (p.ej., mutaciones somáticas debidas a la radiación ionizante, carcinógenos químicos o lesión exudativa). (2)

Mediante su efecto favorecedor de la proliferación sobre el epitelio mamario, más tarde, los estrógenos aumentan la probabilidad de errores de replicación del ADN que dan lugar a mutaciones carcinogénicas. De hecho, el denominador común de muchos de estos factores de riesgo es su efecto sobre el grado y duración de la exposición a la estimulación estrogénica endógena. (2)

La menarquía precoz, la ovulación a intervalos regulares y la menopausia tardía aumentan la exposición a los estrógenos durante la vida en las mujeres pre menopáusicas, mientras que la obesidad y el tratamiento hormonal sustitutivo aumentan los niveles de estrógenos en mujeres posmenopáusicas. Al contrario, la menarquía tardía, anovulación y menopausia precoz (espontánea o inducida) son protectoras, debido a su efecto sobre la reducción del nivel de estrógenos o acortando la duración de la exposición estrogénico). (2)

La lactancia y la obesidad pre menopáusica se asocian con niveles más bajos de estrógenos como consecuencia de la anovulación. Por razones desconocidas, el embarazo disminuye la predisposición del tejido mamario a las mutaciones somáticas; por lo tanto, cuanto más temprano tiene lugar el primer embarazo, más breve es el período de vulnerabilidad. (2)



Se había considerado que los cánceres de mama hereditarios representaban una proporción reducida (5-10 %) de todas las neoplasias de mama. Sin embargo, partiendo de los nuevos datos derivados de la comparación de gemelos idénticos y no idénticos, hasta un 27 % de estos tumores pueden atribuirse a factores hereditarios. Las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* son responsables de alrededor del 30-40 % de cánceres de mama hereditarios. (2)

En la población general la prevalencia de *BRCA1* es del 0,1 %, comparado con el 20 % en la población de judíos ashkenazi. El gen se detecta en el 3 % de la población no seleccionada con cáncer de mama y en el 70% de mujeres con cáncer de mama de inicio precoz, hereditario. Hasta un 50-87% de mujeres portadoras de mutaciones del gen *BRCA1* desarrollan el cáncer durante la vida. (1)

Los riesgos de cáncer de ovario y próstata también aumentan en los portadores de esta mutación. Las mutaciones del gen *BRCA2* se identifican en el 10-20 % de familias con riesgo elevado de cáncer de mama y ovario y sólo en el 2,7 % de aquéllas con cáncer de mama de inicio precoz. En mujeres portadoras, el riesgo de desarrollar cáncer de mama durante la vida es del 25-30 %. Las mutaciones del gen *BRCA2* también son un factor de riesgo de cáncer de mama en el varón; los portadores corren un riesgo del 6% de desarrollar el tumor. Las mutaciones de este gen se asocian con otros tipos de cánceres, como el de próstata, páncreas, trompa de Falopio, vejiga, linfoma no hodgkiniano y carcinoma basocelular. (2)

El síndrome de Li-Fraumeni, caracterizado por una mutación del gen *p53*, se asocia con múltiples cánceres, incluido el síndrome SBLA (*sarcoma, breast and brain tumors, leukemia, laryngeal and lung cancer*). La susceptibilidad al cáncer se transmite mediante un patrón autosómico dominante, con una penetrancia de alrededor del 90 % a los 70 años de edad. Este síndrome se identifica en el 1 % de mujeres con cáncer de mama de inicio precoz. En hasta un 25 % de pacientes, es bilateral. (2)

La enfermedad de Cowden es un síndrome genético poco frecuente asociado con papilomatosis de los labios y de la mucosa oral, múltiples triquilemomas faciales y queratosis acral. La tasa de prevalencia de cáncer de mama en mujeres con esta enfermedad es del 29%. También son más frecuentes las anomalías mamarias benignas (p.ej., fibroadenomas, lesiones fibroquísticas, hiperplasia epitelial ductal y malformaciones del pezón). Otras enfermedades genéticas poco frecuentes, como el síndrome de Peutz-Jeghers y Muir-Torre, se asocian con un mayor riesgo de cáncer de mama. (2)

## **DIAGNOSTICO**

### **Estudios de laboratorio**

- Hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas.
- Estudios de química sanguínea y pruebas de función renal.
- Pruebas de función hepática.
- Determinación de calcio y fósforo.

### **Métodos de imagen:**

- Mastografía
- Ultrasonido
- Resonancia Magnética
  
- Biopsia guiada por ultrasonido
- Biopsia guiada por estereotaxia
- Biopsia marcaje guiada por mastografía
- Biopsia marcaje guiada por ultrasonido

Los hallazgos observados en el estudio mamográfico se clasifican según el BIRADS. (7)

### **BI-RADS (BREAST IMAGING REPORT AND DATA SYSTEM) (ACR)**

#### **0 ESTUDIO INSUFICIENTE/NO CONCLUYENTE**

#### **1 MAMA NORMAL**

#### **2 PATOLOGIA BENIGNA**

#### **3 PATOLOGIA PROBABLEMENTE BENIGNA**

#### **4 SOSPECHA DE MALIGNIDAD**

a) Baja a moderada sospecha 2-10% (VPP)

b) Moderada sospecha 11-40% (VPP)

c) Moderada a alta sospecha 41-94% (VPP)

#### **5 ALTA SOSPECHA DE MALIGNIDAD**

#### **6 MALIGNIDAD CONFIRMADA (Estudio Histopatológico)**

## **BI RADS – MAMOGRAFIA**

### **A. Nódulos**

Un nódulo es una lesión ocupante de espacio y debe visualizarse en dos proyecciones diferentes. Si una posible imagen nodular se visualiza sólo en una proyección debería definirse como una “asimetría” hasta que se confirme que se visualiza al menos en dos proyecciones.

#### **1. Morfología**

- a. Redondeada
- b. Ovalada
- c. Lobulada
- d. Irregular

#### **2. Márgenes**

- a. Circunscritos (bien definidos)
- b. Microlobulados (varias lobulaciones que producen pequeñas ondulaciones de sus contornos o bordes parcialmente mal definidos)
- c. Ocultos (es cuando el borde esta oculto o superpuesto al tejido normal adyacente. Se emplea cuando el radiólogo cree que el nódulo está bien definido, pero el contorno queda enmascarado por el tejido mamario circundante)
- d. Borrosos (mal delimitados, mal definidos)
- e. Espiculados (los contornos están formados por finas líneas que se proyectan desde el borde del nódulo hacia el parénquima circundante)

#### **3. Densidad.** Se emplea para definir la atenuación de los rayos X de la lesión al compararla con la de un volumen similar de tejido fibroglandular.

- a. Densos (alta densidad)
- b. Misma densidad (isodenso)
- c. Baja densidad, pero no contiene grasa
- d. Baja densidad con contenido grasa (incluye todas las lesiones que contienen grasa, como el quiste oleos, el lipoma o el galactocele así como lesiones mixtas como el hamartoma)

### **B. Calcificaciones**

#### **1. Típicamente benignas**

- a. Calcificaciones cutáneas

Habitualmente tiene un centro radiotransparente y su aspecto es patognomónico. Las calcificaciones cutáneas se visualizan con mayor frecuencia junto al pliegue inframamario en la región paraesternal, axila y areola.

- b. Calcificaciones vasculares  
Calcificaciones con trayectos paralelas o en “en rieles de tren” o bien lineales que claramente forman parte de estructuras tubulares.
- c. Calcificaciones groseras o en “palomita de maíz”  
Son las clásicas calcificaciones de gran tamaño (mas de 2-3mm de diámetro) producidas por un fibroadenoma en involución.
- d. Calcificaciones voluminosas en forma de vara  
Estas calcificaciones benignas se asocian a ectasia ductal y pueden llegar a formar imágenes lineales tanto continuas como discontinuas, casi siempre de más de 1mm de diámetro. Pueden tener la parte central radiotransparente si el calcio se deposita en las paredes del conducto o pueden ser más gruesas cuando las secreciones retenidas solidifican en los conductos ectásicos. Su orientación suele ser hacia el pezón y ocasionalmente ramificándose, siendo con frecuencia bilaterales. Suelen aparecer en mujeres mayores de 60 años.
- e. Calcificaciones redondeadas  
Cuando son múltiples pueden variar en tamaño. Pueden considerarse benignas cuando están dispersas. Cuando son pequeñas (menores de 1mm), suelen originarse en los acinos de los lóbulos. Cuando son menores de 0.5mm podemos emplear el término (puntiformes). Ante un grupo aislado de Microcalcificaciones puntiformes podemos recomendar realizar un control avanzado o incluso una biopsia si son de nueva aparición o ipsilaterales a un cáncer, estando en ambos casos justificado el realizar estudios adicionales.
- f. Calcificaciones con centro radiotransparente  
Son calcificaciones benignas, que tienen un tamaño que varía desde menores de 1mm a mayores de un centímetro o más. Estas calcificaciones son redondeadas u ovaladas, con los bordes lisos y tienen un centro radiotransparente. La “pared” formada es mas gruesa que la de las calcificaciones en “anillo” o en “cáscara de huevo”. Se producen por áreas de necrosis grasa y residuos calcificados en los conductos.
- g. Calcificaciones en “cáscara de huevo” o en “anillo”  
Son calcificaciones benignas muy finas que se presentan como depósitos de calcio en la superficie de una esfera. Estos depósitos suelen tener paredes de menos de 1mm de grosor. La necrosis grasa y las calcificaciones en las paredes de los quistes son las que producen con más frecuencia éste tipo de calcificaciones.
- h. Calcificaciones en “Lechada de cal”  
Son calcificaciones que se encuentran depositadas en macro o microquistes. En la proyección craneocaudal suelen ser menos evidentes y en la proyección lateral a 90º están más claramente definidas, son semilunares, con forma de lunas crecientes, curvilíneas o incluso lineales, delimitando las superficies más inferiores de los quistes.

- i. Suturas calcificadas

Representan calcio depositado sobre material de sutura. Son de morfología típicamente lineal o tubular y con frecuencia se visualizan incluso los nudos.
  - j. Calcificaciones distróficas

Estas calcificaciones aparecen con frecuencia en la mama irradiada o después de un traumatismo mamario. Aunque son de morfología irregular, son groseras, y casi siempre mayores de 0.5mm. Con frecuencia tienen un centro radiotransparente.
2. Calcificaciones de sospecha intermedia
- a. Calcificaciones amorfas o indiferenciadas

Son lo suficientemente pequeñas o de apariencia imprecisa como para no poder clasificar su morfología con más precisión. Suele ser útil las proyecciones adicionales magnificadas. Las calcificaciones amorfas de distribución agrupada, regional, lineal o segmentaria pueden justificar una biopsia.
  - b. Calcificaciones heterogéneas groseras

Estas calcificaciones son irregulares y nítidas, generalmente miden más de 0.5mm, tienden a agruparse, aunque no llegan a tener el tamaño de las calcificaciones distróficas irregulares. Pueden asociarse con cáncer, pero pueden estar presentes en áreas de fibrosis, Fibroadenomas o asociarse a un traumatismo previo, representando calcificaciones distróficas en evolución.
3. Calcificaciones altamente sospechosas de malignidad
- a. Calcificaciones pleomórficas finas

Suele verse con mayor nitidez que las calcificaciones amorfas y no son ni calcificaciones típicamente benignas, ni calcificaciones irregulares típicamente malignas. Pueden variar en tamaño y morfología aunque suelen ser menores de 0.5mm de diámetro.
  - b. Calcificaciones lineales finas o lineales finas ramificadas

Son calcificaciones finas, lineales o curvilíneas irregulares, que pueden ser discontinuas y suelen ser de un grosor menor de 0.5mm. Su apariencia sugiere moldes de un conducto irregular afectado por cáncer de mama.
4. Patrones de distribución
- Se emplean para describir la disposición de las calcificaciones en la mama. Si existen múltiples grupos similares de calcificaciones, con la misma morfología y distribución, debemos indicarlo en informe radiológico.
- a. Difusas/dispersas

Son calcificaciones que están distribuidas aleatoriamente en toda la mama. Las calcificaciones puntiformes y amorfas con ésta distribución suelen ser benignas y con frecuencia bilaterales.
  - b. Regionales

Son calcificaciones dispersas en un gran volumen (mas de 2cc) de tejido mamario, sin configurar una distribución ductal. Como ésta distribución puede afectar la mayor parte de un cuadrante o incluso más de un cuadrante, es menos probable que sean malignas. Se debe incluir el estudio de su morfología como de su distribución.

c. Agrupadas o en cúmulos

Estos términos deberían emplearse cuando vemos al menos cinco calcificaciones que ocupan un pequeño volumen (menos de 1cc) de tejido.

d. Lineal

Son calcificaciones dispuestas en “fila-india”. Esta distribución puede levantar sospechas de malignidad y sugiere depósitos de calcio dentro del conducto.

e. Segmentaria

Las calcificaciones de distribución segmentaria son sospechosas en los casos que sugieren calcificaciones dentro de uno o varios conductos y sus ramificaciones sugieren la posibilidad de que se trate de un carcinoma que se está extendiendo o multifocal en un lobulillo o en un segmento de la mama. Aunque existen causas benignas de calcificaciones de distribución segmentaria (por ejemplo, calcificaciones secretorias), su morfología regular, en forma de vara y el mayor tamaño individual de éstas calcificaciones, ayudan a diferenciarlas de calcificaciones malignas, que son más irregulares y finas. En el caso de tratarse de calcificaciones redondeadas (puntiformes) o amorfas, su distribución segmentaria puede levantar sospecha.

### **C. Distorsión de la arquitectura**

La arquitectura normal de la mama está alterada sin que se observen nódulos. Ello incluye finas líneas o especulaciones que se irradian desde un punto y retracción focal o desestructuración del parénquima adyacente. La distorsión de la arquitectura puede asociarse también a un nódulo, una asimetría o calcificaciones. En ausencias de antecedentes traumáticas o quirúrgicas, la distorsión de la arquitectura es sospechosa de malignidad o bien de cicatriz radial, siendo apropiado realizar una biopsia.

### **D. Casos especiales**

1. Estructura tubular asimétrica/conducto solitario dilatado

Es una estructura tubular o ramificada que probablemente representa un conducto dilatado o aumentado. Si no se asocia a otros hallazgos clínicos o mamográficos sospechosos, suele carecer de significado patológico.

2. Ganglios linfáticos intramamarios

Los ganglios intramamarios tienen una típica forma reniforme, o bien tienen un centro radiotransparente que corresponde al hilio graso y suelen tener un tamaño de 1cm o menos. Pueden medir más de 1cm pero si tienen un hilio

graso prominente se consideran normales. Pueden ser múltiples, o si son únicos y son fundamentalmente de densidad grasa puede tener la apariencia de varios nódulos redondeados. Este diagnóstico específico se reserva para nódulos casi siempre situados en la parte externa y superior de la mama, aunque pueden aparecer en cualquier localización.

### 3. Asimetría global

El tejido mamario asimétrico se describe en relación a la misma zona de la mama contralateral y representa un mayor volumen de tejido mamario que ocupa una gran parte de la mama. No se visualizan nódulos, ni distorsión de la arquitectura ni calcificaciones sospechosas asociadas. Una asimetría global suele ser una variante normal, pero puede ser patológica si corresponde a una anomalía palpable.

### 4. Asimetría focal

Este es un hallazgo que no cumple los criterios de un nódulo. Se visualiza como una asimetría localizada con una morfología similar en dos proyecciones, pero que carece completamente de márgenes y de la definición de un verdadero nódulo. Podría representar un islote de tejido mamario normal, sobre todo cuando tiene grasa entre medio, pero la falta de características benignas específicas puede justificar el realizar pruebas adicionales.

## **E. Hallazgos asociados**

### 1. Retracción cutánea

La piel se encuentra anormalmente retraída.

### 2. Retracción del pezón

El pezón se encuentra retraído o invertido. Suele ser un hallazgo bilateral y si se mantiene estable y es crónico, en ausencia de otros hallazgos sospechosos no es signo de malignidad.

### 3. Engrosamiento cutáneo

Puede ser focal o difuso y la piel suele tener más de 2mm de grosor.

#### 4. Engrosamiento trabecular

Es un engrosamiento de los septos fibrosos de la mama.

#### 5. Lesión cutánea

Debe mencionarse cuando ésta se proyecta sobre la mama en las dos proyecciones, ya que puede llegar a confundirse con una lesión mamaria. Debería señalarse por el técnico con un marcador radiopaco y debe mencionarse en la ficha de la paciente.

#### 6. Adenopatías axilares

Los ganglios aumentados de tamaño (mas de 2cm), con hilio denso deben mencionarse y debe realizarse correlación con la clínica y con estudios adicionales si son de nueva aparición.

#### Composición de la mama

1. La mama es casi toda ella grasa (menos del 25% es tejido glandular)
2. Existen densidades dispersas o parcheadas de tejido fibroglandular (aproximadamente 25% a 50% de tejido glandular)
3. El tejido mamario es heterogéneamente denso, lo que podría impedir la detección de pequeñas nódulos (aproximadamente del 51% a 75% de tejido es glandular)
4. El tejido mamario es muy denso. Ello puede disminuir la sensibilidad de la mamografía. (mas del 75% es tejido glandular)

### **BI-RADS ECOGRAFIA**

Al igual que en la mamografía, existe una gran variabilidad en la composición del tejido. La ecoestructura circundante de la mama puede afectar la sensibilidad de la detección de lesiones, por lo que esta justificado ampliar el estudio. (7)

#### **1. Ecoestructura circundante**

##### a. Ecoestructura homogénea-grasa

Lóbulos grasos y bandas ecogénicas uniformes de tejido de sostén (ligamentos de Cooper) conforman la mayor parte del tejido mamario. No se visualizan áreas hipoecoicas significativas en la zona estudiada.

##### b. Ecoestructura homogénea-fibroglandular

##### c. Ecoestructura heterogénea

La heterogenicidad puede ser focal o difusa. La ecoestructura mamaria se caracteriza por múltiples áreas de pequeño tamaño de ecogenicidad aumentadas unas y disminuidas otras. Podemos observar áreas de



atenuación en las interfases entre los lóbulos grasos y el parénquima. Este patrón se visualiza en mujeres jóvenes y en aquellas mamas con parénquima heterogéneamente denso en la mamografía.

## 2. Nódulos

Un nódulo ocupa espacio y debe verse en dos proyecciones diferentes. Deben distinguirse de las estructuras anatómicas normales como las costillas o los lóbulos grasos, efectuando dos o mas proyecciones en tiempo real.

### 1. Morfología

- a. Ovalada
- b. Redondeada
- c. Irregular

### 2. Orientación

Esta característica de los nódulos se describe únicamente con la ecografía. La orientación se define con respecto al plano cutáneo. Una orientación paralela o más ancha que alta es una característica de algunos nódulos benignos, sobre todo fibroadenomas, sin embargo, muchos carcinomas tienen también esta orientación. La morfología y los márgenes deben ayudar a decidir el grado de sospecha de malignidad.

1. Paralela (el diámetro mayor de la lesión es paralelo al plano cutáneo)
2. No paralela (el diámetro antero-posterior o tamaño vertical es mayor que el tamaño transversal)

### 3. Márgenes

Los márgenes son el contorno o bordes de la lesión.

#### 1. Circunscritos

Un margen circunscrito es aquel que está bien definido, bien delimitado, con una transición abrupta entre la lesión y el tejido circundante. Casi todas las lesiones circunscritas tienen forma redondeada u ovalada.

#### 2. No circunscritos

Si no es circunscrito tiene una ó más de las siguientes características: indistinto, angulado, microlobulado, o espiculado.

### 4. Límites de la lesión

Los límites de la lesión describen la zona de transición entre el nódulo y el tejido circundante.

#### a. Límite o interfase abrupta

La delimitación entre la lesión y el tejido circundante puede ser imperceptible o puede verse un ribete ecogénico bien delimitado, de grosor variable.

#### b. Halo ecogénico

No existe una clara delimitación entre el nódulo y el tejido circundante, que está unido por una zona ecogénica transicional. El halo ecogénico es característico de algunos carcinomas y abscesos.

#### 5. Patrón ecogénico

- a. Anecoico
- b. Hiperecoico
- c. Complejo
- d. Hipoecoico
- e. Isoecoico

#### 6, Hallazgos acústicos posteriores

Los hallazgos acústicos posteriores representan las características de atenuación del nódulo con respecto a su transmisión acústica.

- a. Sin hallazgos sombra ni refuerzo acústico posterior en este nódulo; la ecogenicidad de la zona inmediatamente posterior al nódulo no se ve diferente de la del tejido adyacente a la misma profundidad.
- b. Refuerzo posterior  
No existe obstrucción a la transmisión sónica a su paso a través del nódulo. El refuerzo aparece como una columna que es ecogénica por detrás del nódulo. Uno de los criterios diagnósticos de los quistes es su refuerzo posterior.
- c. Sombra acústica  
La sombra acústica es una atenuación posterior de la transmisión acústica. Ecográficamente, la zona posterior al nódulo aparece más oscura.
- d. Patrón combinado o mixto  
Algunas lesiones tienen más de un patrón de atenuación posterior. Por ejemplo, un fibroadenoma que tenga una calcificación de gran tamaño puede mostrar sombra acústica posterior a la calcificación pero refuerzo de los tejidos posteriores al resto de la lesión no calcificada.

#### 7. Tejido Circundante

##### a. Conductos

Calibre y/o ramificación anormal.

##### b. Cambios en los ligamentos de Cooper

Rectificación o engrosamiento de los ligamentos de Cooper.

c. Edema

Ecogenicidad aumentada y reticulación de los tejidos circundantes (red irregular de líneas hipoecoicas)

d. Distorsión de la arquitectura

Disrupción de los planos anatómicos.

e. Engrosamiento cutáneo

Engrosamiento focal o difuso. El grosor de la piel es de 2mm o menos excepto en la zona periareolar y surcos submamarios.

f. Retracción/ irregularidad cutánea

La superficie cutánea es cóncava o mal delimitada y aparece apretada.

## 8. Calcificaciones

Las calcificaciones se visualizan mal con la ecografía pero pueden ser detectadas como focos ecogénicos, sobre todo cuando están dentro de un nódulo.

### 1. Macrocalcificaciones

Las macrocalcificaciones son calcificaciones groseras que miden 0.5mm o más. Como en otras zonas del cuerpo, las macrocalcificaciones atenúan el haz sónico, visualizándose una sombra acústica posterior.

### 2. Microcalcificaciones

Las microcalcificaciones situadas en la grasa o en el tejido fibroglandular son menos aparentes que cuando están presentes en un nódulo.

## 9. Casos Especiales

Los casos especiales son aquellos con un diagnóstico o hallazgos singulares.

### a. Microquistes agrupados

El hallazgo consiste en un grupo de pequeños focos anecoicos, cada uno menor de 2 o 3mm, con finos septos (menores de 0.5mm) que lo atraviesan, sin componente sólido significativo. Si no son palpables se evalúan dentro de la categoría de lesiones probablemente benignas, efectuando un control a corto plazo avanzado. Suelen ser secundarios a cambios fibroquísticos y metaplasia apocrina.

### b. Quistes complicados

Los ecos internos homogéneos que vemos con frecuencia como material hipoecoico, que caracterizan éste tipo de quistes pueden tener una apariencia en niveles. Niveles debris-liquido pueden llegar a moverse lentamente con pequeños cambios posturales de la paciente. Un quiste complicado puede contener focos hiperecogénicos que centellean al moverse. Si se aspiran pueden ser de color claro, amarillento o verdoso turbio. El término "COMPLICADO" describe la apariencia

ecográfica pero no indica que los ecos internos sean secundarios a pus o sangre. Los quistes complicados no contienen nódulos sólidos murales. Una proliferación sólida endocavitaria obliga a incluir la lesión quística en la categoría de NODULO COMPLEJO, siendo necesario realizar una punción aspirativa u otro procedimiento intervencionista.

c. Nódulo en o sobre la piel

Suelen ser clínicamente palpables e incluimos los quistes sebáceos, quistes de inclusión epidérmicos, queloides, verrugas, Neurofibromas y pezones accesorios.

Es importante reconocer la interfase entre la piel y el parénquima y verificar que el nódulo esté al menos parcialmente dentro de las bandas ecogénicas cutáneas.

d. Cuerpos extraños

Entre los cuerpos extraños podemos encontrar clips localizadores, "coils", arpones, catéteres, silicona, y metal o cristales por accidentes. Los antecedentes personales son importantes para establecer la presencia y origen de los cuerpos extraños encontrados en las pacientes. La silicona en el parénquima mamario nos da la imagen característica de una "tormenta de nieve", con artefactos ecogénicos, que van desde el nódulo hacia la profundidad, impidiendo la visualización de estructuras más profundas. La silicona extravasada o el gel de silicona pueden infiltrar los vasos linfáticos y depositarse en los ganglios linfáticos.

e. Ganglios linfáticos intramamarios

Los ganglios linfáticos son hallazgos frecuentes en la mama, incluyendo la prolongación axilar. Estos nódulos bien delimitados ovalados, se asemejan a riñones en miniatura. Cuando se ven en la mama, suele estar localizados en los 2/3 superiores y posteriores, aunque también pueden verse en la parte más medial de la mama. Su tamaño normal varía entre los 3 o 4mm y 1cm aproximadamente.

Cuando se visualizan en la mama o en la axila, tienen una morfología característica, con una cortical hipoecoica y un hilio graso ecogénico. Cuando la cortical está focalmente o difusamente engrosada o se detectan microcalcificaciones, hay que sospechar afectación metastásica, aunque también debemos considerar un proceso infeccioso-inflamatorio, linfoma o leucemia, enfermedad Granulomatosa, una conectivopatía como la artritis reumatoide o la sarcoidosis.

f. Ganglios linfáticos axilares

Los ganglios linfáticos axilares se detectan con frecuencia en la mamografía. Los ganglios normales miden menos de 2cm y tienen una zona grasa hiperecogénica en el hilio. Los ganglios de mayor tamaño también pueden considerarse normales si tienen una cortical delgada alrededor del hilio graso.

Los ganglios linfáticos redondeados o aquellos con un hilio graso pequeño o ausencia del mismo son patológicos, aunque no existe ningún hallazgo específico para distinguir un nódulo metastásica de una adenopatía reactiva benigna.

En una paciente con cáncer de mama, un engrosamiento focal cortical o una zona hiperecogénica focal en la cortical puede sugerir la afectación tumoral.

g. Vascularización

Podemos estudiar la vascularización como una característica más en el análisis de un nódulo. Comparar con una zona normal de tejido no afectado de la mama contralateral o de la misma mama puede ser útil. De todas maneras, ningún patrón es específico a la hora de hacer el diagnóstico.

a. Presente o ausente

Si un nódulo es avascular y otros hallazgos apoyan el diagnóstico de quiste simple, probablemente sea un quiste. Algunos nódulos sólidos tienen una vascularización muy pobre o nula, seguramente por motivos técnicos como la sensibilidad del doppler color del ecógrafo. Una fuerte compresión sobre el nódulo puede colapsar los vasos de pequeño calibre, por lo que no debemos ejercer mucha presión sobre el nódulo.

b. Presente inmediatamente adyacente al nódulo.

c. Aumento difuso de la vascularización en el tejido circundante.

- Tomografía computarizada (TC) del cerebro, tórax, abdomen y pelvis: se obtendrán TC si la paciente presenta síntomas neurológicos, resultados anormales en la radiografía de tórax, linfadenopatía supraclavicular y hepatoesplenomegalia o resultados anómalos de las pruebas de función hepática.
- Radiografía ósea: sólo indicada para las regiones sintomáticas.
- Gammagrafía ósea: se efectuará en presencia de cualquiera de las situaciones siguientes:
  - Enfermedad local avanzada.
  - Metástasis a ganglios linfáticos.
  - Metástasis a distancia.
  - Síntomas óseos.

### Otros estudios

- Estudio patológico de las muestras tumorales: se evalúan tres características que se puntúan del 1 al 3: formación tubular, pleomorfismo nuclear y actividad mitótica. (2)
  - El grado tubular se define en función del grado de desarrollo de las formaciones tubulares.
    - Tumor bien diferenciado si las estructuras tubulares ocupan más del 75% del tumor: 1 punto.
    - Tumor moderadamente diferenciado si las estructuras tubulares representan del 10-75% del tumor: 2 puntos.
    - Tumor mal diferenciado si las estructuras tubulares representan menos del 10% del tumor: 3 puntos.
  - El grado tubular se define en función del tamaño del núcleo, densidad de la tinción y variaciones de la forma.
    - Núcleo pequeño y tinción uniforme, buen pronóstico: 1 punto.
    - Variación moderada del tamaño y forma del núcleo, pronóstico intermedio: 2 puntos.
    - Polimorfismo nuclear destacado con tinción oscura, mal pronóstico: 3 puntos.
  - Determinación de la fracción del ciclo (índice mitótico y fase S). Aunque la determinación de la fase S requiere el uso de

flujocitometría, el índice mitótico es la modalidad más sencilla y rápida para evaluar la proliferación. La puntuación del índice mitótico es la siguiente:

- reducido ( $0-3,3/\text{mm}^2$ ): 1 punto.
- Medio ( $3,3-7/\text{mm}^2$ ): 2 puntos.
- Alto ( $>7/\text{mm}^2$ ): 3 puntos.
- El grado histológico es un índice combinado obtenido de la suma de las puntuaciones tubular, nuclear y mitótica. El cáncer de mama invasivo se clasifica del modo siguiente:
  - Bien diferenciado: 3-5 puntos en total.
  - Moderadamente diferenciado: 6-7 puntos en total.
  - Mal diferenciado: 8-9 puntos en total.
- Evaluación del RE y RP. Para cuantificar los RE y RP se usan dos tipos de análisis:
  - Para los métodos de unión al ligando (p.ej., análisis de carbón recubierto de dextrano), los resultados se expresan en femtomoles de proteína del receptor por miligramo de proteína del citosol (fmol/mg). Los valores de corte varían desde 3 a 20 fmol/mg, en función del laboratorio. Para garantizar la precisión y reproducibilidad debe obtenerse una cantidad de tejido suficiente que debe fijarse de inmediato en nitrógeno líquido. La presencia de estrógenos o tamoxifeno en la muestra puede afectar a los resultados de este método.
  - Con respecto a los métodos basados en anticuerpos monoclonales (p.ej., inmunohistoquímica [IHC], enzimoimmunoanálisis), la IHC confiere dos ventajas:
- Puede efectuarse en cualquier tipo de muestra aun cuando se haya obtenido una cantidad reducida de tejido, incluidos bloques de células de líquidos corporales o los fijados en parafina. En segundo lugar, mide el contenido total de proteínas; por lo tanto, la presencia de estrógenos o de tamoxifeno no la afectan. La IHC es una técnica semicuantitativa que depende del observador y del tipo de anticuerpos usados. El enzimoimmunoanálisis produce resultados más objetivos debido al uso de un espectrofotómetro para cuantificar la proteína del receptor; no obstante, la técnica está limitada por la necesidad de una muestra congelada fresca en cantidad suficiente.
- Estado de *HER2/neu*: se han usado diversos métodos para su detección y cuantificación.
  - Los métodos IHC son de utilización difundida. El método es un análisis semicuantitativo que usa un anticuerpo monoclonal.
  - Más adelante, se describe la puntuación de la sobreexpresión de *HER2/neu* utilizando el examen DAKO HercepTest (DAKO Cytomation; Carpinteria, Calif). Se citan el patrón de tinción de la membrana celular, la interpretación y la puntuación.
    - Tinción completa e intensa en la membrana en más del 10% de células tumorales: se interpreta como intensamente positiva; puntuación de 3+

- Tinción completa débil o moderada en la membrana en más del 10% de células tumorales: se interpreta como débilmente positiva; puntuación de 2+
- Tinción apenas perceptible de la membrana en más del 10% de células tumorales: se interpreta como negativa; puntuación de 1+
- Ausencia de tinción o tinción del 10% de las células tumorales: se interpreta como negativa; puntuación de 0
- Tinción citoplásmica de cualquier intensidad: se interpreta como negativa; cualquier puntuación.
- Detección de la amplificación génica con hibridación *in situ* fluorescente (FISH): es muy específica y se caracteriza por una tasa de concordancia global del 82% con IHC. Sin embargo, cuando los resultados de este examen se expresan en función de las puntuaciones IHC, los resultados de FISH son positivos en el 92% de muestras 3+ y en el 39% de muestras 2+. Sólo en el 7% de muestras 1+ los resultados son FISH positivos. (2)
- Algunos expertos consideran que la FISH es el criterio de referencia para la evaluación de *HER2/neu*; sin embargo, puesto que este examen no está disponible fácilmente en muchos laboratorios, recomiendan usar la IHC como examen de primera elección; los resultados 3+ y 1+ corresponden a la expresión positiva y negativa de *HER2/neu*, respectivamente, y un resultado 2+ se considera en los límites. En estos casos, sólo se efectúa FISH porque un número significativo de pacientes *HER2/neu* verdaderas positivas puede identificarse en el grupo IHC 2+.

## Procedimientos

- Procedimientos quirúrgicos para las lesiones no palpables:
  - Biopsia con aguja gruesa guiada con técnicas de diagnóstico por la imagen:
- Es el método de elección para biopsiar una lesión no palpable. Debido al error de muestreo, entraña un riesgo más alto de hallazgos falsos negativos que la biopsia abierta. Los resultados negativos o dudosos frente a un hallazgo sugestivo en la mamografía o las calcificaciones residuales deben ir seguidos de una biopsia abierta. Los resultados falsos negativos se detectan en un 1-10 % de biopsias, obteniendo las mayores tasas los operadores con menor experiencia. (2)
- Para la técnica, la ecografía es el método de elección para guiar la biopsia con aguja gruesa. En lesiones no visualizadas en las imágenes ecográficas se usa una guía mamográfica estereotáxica. Las técnicas estereotáxicas con aguja tienen la ventaja de producir un menor número de complicaciones, además de asociarse a un menor coste, aunque no pueden usarse cuando la lesión está muy próxima a la pared torácica o a la aréola, en cuyo caso la mejor estrategia es una biopsia abierta. Es preciso comparar la radiografía con la mamografía para garantizar que todas las calcificaciones se incluyen en la muestra biopsica. (2)

- Biopsia abierta con localización mediante aguja:
- Las técnicas cruentas de localización con pequeñas agujas radioopacas para guiar la biopsia quirúrgica se usan con más frecuencia que las técnicas no cruentas.
- Para la técnica, en la mayor parte de casos es suficiente anestesia local, con o sin sedación intravenosa. Para la localización preoperatoria inmediata de la lesión se usa una aguja fina y un alambre fino con un segmento distal más grueso. La incisión puede incluir el lugar de entrada del alambre si la lesión es superficial. Se escinde el tejido alrededor del alambre (incluida la lesión identificada fácilmente por la implantación previa del segmento distal grueso en su interior) y se remite en bloque para evaluación radiológica. No obstante, cuando el lugar de entrada del alambre se localiza lejos de la lesión, la incisión debe practicarse directamente en la lesión; después se efectúa una disección para extraer el alambre.
- Una vez identificado, se extrae el extremo libre a través de la incisión. Se escinde el tejido a su alrededor (incluida la lesión) y se remite para evaluación radiológica. No se efectúa el cierre hasta la confirmación radiológica de que se ha escindido toda la lesión.
- Procedimientos quirúrgicos para lesiones palpables:
  - Biopsia aspiración con aguja fina:
- En manos expertas, la biopsia AAF puede proporcionar una elevada tasa de precisión cuando se combina con la exploración física y la mamografía (sensibilidad ~80-98%, especificidad ~100%). Sin embargo, los resultados negativos de una lesión palpable no puede excluir un carcinoma. Las lesiones más apropiadas para este procedimiento son los tumores T3 y T4, y recidivas axilares o de la pared torácica. (2)
- Debido a la elevada tasa de falsos negativos con AAF en lesiones que miden menos de 1 cm de diámetro, debe usarse otro procedimiento de diagnóstico. Puesto que las tasas de falsos positivos son muy bajas (<2 %), los resultados positivos son suficientes para planificar la cirugía, sin la necesidad de una investigación adicional. Sin embargo, son necesarias secciones congeladas perioperatorias para distinguir entre un carcinoma invasivo y uno *in situ* y determinar la necesidad de disección axilar porque los resultados de la AAF no pueden usarse para hacer esta distinción.
- De acuerdo con algunos expertos, un hallazgo negativo de la biopsia AAF, una exploración física sugestiva de la lesión benigna y un resultado normal de la mamografía (es decir, criterios triple negativos) son suficientes para interrumpir la evaluación sin una investigación adicional.
- El material que se requiere es simple, es decir, una pequeña aguja (de calibre 22 a 25) para lesiones sólidas, o una de mayor tamaño (calibre 20 a 21) montadas en una jeringa de 10 ml con 1-2 ml de aire, para la rápida visualización de la muestra obtenida, lo que permite la aspiración de una lesión quística.
- Después de la preparación estéril de la piel, se hace avanzar la aguja hacia la lesión al mismo tiempo que se estabiliza con los dedos de la mano no dominante. Una vez la aguja está colocada, se imprime un movimiento de arriba abajo de la punta a lo largo de un trayecto 5-10 mm al mismo tiempo que se aplica una aspiración potente de la jeringa efectuando tracción del émbolo. Acto seguido se libera la aspiración dejando bajar el émbolo cuando la muestra obtenida



alcanza la jeringa o el eje de la aguja y antes de retirarla para impedir la contaminación por el tejido sano.

- Si la muestra obtenida es líquido, se remitirá para análisis si (1) es sanguinolento, (2) si persiste una masa residual tras la aspiración completa o (3) en presencia de un quiste recurrente. Si la muestra está constituida por material celular, debe realizarse la extensión en el portaobjetos según la técnica habitual, fijando las extensiones finas que se someterán a análisis citológico.
  - Punción biopsica (aguja gruesa):
    - Aunque la técnica de punción biopsica se asocia con una mayor tasa de resultados verdaderos positivos que la técnica AAF, un resultado negativo puede reflejar el error de muestreo. Esta biopsia proporciona un cilindro de tejido para un análisis patológico más que citológico. Es posible la determinación de RE y RP.
    - Sus mejores indicadores son los grandes tumores y las recidivas en la pared torácica. Las lesiones pequeñas o las rodeadas de tejido fibroquístico se estudian mejor con AAF.
    - Tras aplicar anestesia local en la piel, se efectúa una pequeña incisión que permita la entrada de la aguja gruesa de biopsia (calibre 14), que puede introducirse mediante pistola de biopsia o manualmente al mismo tiempo que la mano no dominante estabiliza la lesión. Se obtiene una muestra que se remite para análisis patológico.
  - Biopsia resección (abierta):
    - Se extirpa toda la lesión mediante biopsia resección junto con un margen de tejido mamario sano.
    - Para efectuar la mayor parte de estos procedimientos, es suficiente una anestesia local, en ocasiones con sedación intravenosa. Se efectúa resección curvilínea directamente en la masa tumoral y orientada de tal modo que pueda incluirse en una futura incisión de mastectomía. En las lesiones muy laterales o mediales, es preferible efectuar una incisión radial sobre la lesión.
    - Una vez se ha extirpado el tumor, deben marcarse los márgenes. Después de obtener la hemostasia, sólo se efectúa aproximación del tejido mamario profundo si no da lugar a deformidad del contorno mamario. Por último término, la piel se cierra con una sutura intradérmica.
- Biopsia quirúrgica: está indicada para lesiones que miden 4 cm o más de diámetro y siempre que se considere quimioterapia o RT neoadyuvante.

## Clasificación

El sistema de clasificación por estadios del *American Joint Committee on Cancer* agrupa a las pacientes en función del tamaño del tumor (T), estado de los ganglios linfáticos (*node* [N]) y metástasis a distancia (M) en cuatro estadios, lo que permite a los médicos derivar la información pronóstica necesaria para tomar decisiones terapéuticas. (2)

El estado de los RE y RP en el tejido tumoral, estado de la menopausia y la salud general de la paciente son los otros factores requeridos para establecer el plan terapéutico definitivo. (2)

## Definiciones TNM

- Tumor primario (T):
- TX: No puede evaluarse el tumor primario.
- T0: sin pruebas de tumor primario.
- Tis: Carcinoma *in situ*, carcinoma intraductal, CLIS, o enfermedad de Paget del pezón, sin tumor asociado (nota: la enfermedad de Paget asociada a un tumor se clasifica de acuerdo con el tamaño del tumor).
- T1: Tumor de  $\leq 2$  cm en su dimensión máxima:
  - T1mic: microinvasión  $\leq 0,1$  cm en su dimensión máxima.
  - T1a: Tumor  $> 0,1$  cm pero no  $> 0,5$  cm en su dimensión máxima.
  - T1b: Tumor  $> 0,5$  cm pero no  $> 1$  cm en su dimensión máxima.
  - T1c: Tumor  $> 1$  cm pero no  $> 2$  cm en su dimensión máxima.
- T2: Tumor  $> 2$  cm pero no  $> 5$  cm en su dimensión máxima.
- T3: Tumor  $> 5$  cm en su dimensión máxima.
- T4: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a (a) pared torácica o (b) piel, sólo como se describe más adelante (nota: la pared torácica incluye las costillas, los músculos intercostales, y el músculo serrato anterior, pero no el músculo pectoral).
  - T4a: extensión a la pared torácica.
  - T4b: edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel de mama, o ganglios cutáneos satélite confinados en la misma mama.
  - T4c: tanto T4a como T4b.
  - T4d: carcinoma inflamatorio (nota: el carcinoma inflamatorio es una entidad clinicopatológica caracterizada por induración esclerosa difusa de la piel de la mama con un borde erisipeloides, habitualmente sin una masa palpable subyacente. Desde un punto de vista radiológico, puede estar presente una masa detectable y un engrosamiento característico de la piel de la mama. Esta presentación clínica se debe a una embolia tumoral de los linfáticos dérmicos, con ingurgitación de los capilares superficiales).
- Ganglios linfáticos regionales (N):

- NX: no pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales (p. ej., extirpados previamente).
- No: sin metástasis en ganglios linfáticos regionales.
- N1: metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales móviles.
- N2: metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsolaterales fijos entre sí o apelmazados o fijos a otras estructuras.
- N3: Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsolaterales.

### **Clasificación patológica**

- pNX: no pueden evaluarse los ganglios linfáticos regionales (es decir, extirpados o no extirpados previamente para estudio anatomopatológico).
- pN0: ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales.
- pN1: metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsolaterales móviles.
  - pN1a: sólo micrometástasis (ninguna >0,2 cm).
  - pN1b: metástasis en ganglios linfáticos > 0,2 cm:
    - pN1bi: metástasis en 1-3 ganglios linfáticos, > 0,2 cm y < 2 cm en su dimensión máxima.
    - pN1bii: metástasis en 4 o más ganglios linfáticos, > 0,2 cm y < 2 cm en su dimensión máxima.
    - pN1biii: rotura de la cápsula de un ganglio afectado, < 2 cm en su dimensión máxima.
    - pN1biv: metástasis en ganglios linfáticos, ≥ 2 cm en su dimensión máxima.
- pN2: metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsolaterales fijos entre sí o a otras estructuras.
- pN3: metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsolaterales.

### **Metástasis a distancia**

- MX: no pueden evaluarse las metástasis a distancia.
- M0: sin metástasis a distancia.
- M1: metástasis a distancia (incluye metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales).

### **Agrupaciones por estadios del *American Joint Committee on Cancer***

- Estadio 0: Tis, N0, M0
- Estadio I: T1 (incluye T1mic), N0, M0
- Estadio IIA

- T0, N1, M0
- T1 (incluye T1mic), N1 (el pronóstico de pacientes con enfermedad pN1a es similar al de pacientes con enfermedad pN0), M0
- T2, N0, M0
- Estadio IIB
  - T2, N1, M0
  - T3, N0, M0
- Estadio IIIA
  - T0, N2, M0
  - T1 (incluye T1mic), N2, M0
  - T2, N2, M0
  - T3, N1, M0
  - T3, N2, M0
- Estadio IIIB
  - T4, cualquier N, M0
  - Cualquier T, N3, M0
- Estadio IV - cualquier T, cualquier N, M1

## **PRONOSTICO**

Los factores pronósticos contribuyen a predecir el desenlace clínico de la enfermedad, mientras que los factores predictivos ayudan a predecir la respuesta al tratamiento. Algunos factores son tanto pronósticos como predictivos. (1)

Existe la evidencia del desarrollo de cáncer mamario entre pacientes con patrones mamarios densos y estado negativo de receptores estrógenicos, que en las pacientes con patrones grasos; 17 meses después de la primera exploración clínica. (8)

### **Factores pronósticos**

El estado de los ganglios linfáticos es un factor pronóstico significativo. La afectación de los ganglios linfáticos axilares y el número de ganglios linfáticos afectados siguen siendo los factores pronósticos más importantes del cáncer invasivo de mama. Aunque el 75% del drenaje linfático de la mama desagua en la axila y el 25% a los ganglios linfáticos mamarios internos, las metástasis aisladas en ganglios linfáticos mamarios internos son excepcionales (~5%). (1)

En función del número de ganglios linfáticos axilares afectados en pacientes que reciben quimioterapia adyuvante, el pronóstico es el siguiente:

- Con 0 ganglios positivos
  - Tasa de recidiva a los 5 años del orden del 20%
  - Tasa de supervivencia a los 10 años: 65-80%
- Con 1-3 ganglios positivos

- Tasa de recidiva a los 5 años: 30-40%
- Tasa de supervivencia a los 10 años: 35-65%
- Con 4 ganglios positivos
  - Tasa de recidiva a los 5 años del orden del 44%
  - Tasa de supervivencia a 10 años: no disponible
- Con más de 4 ganglios positivos
  - Tasa de recidiva a los 5 años: 54-82%
  - Tasa de supervivencia a los 10 años: 13-24%

Además, el tamaño del tumor se correlaciona firmemente con la afectación de ganglios linfáticos y el desenlace clínico. El tamaño del tumor y el porcentaje de ganglios axilares afectados es el siguiente:

- Tumor > 0,5cm: del orden del 20%.
- Tumor de 0,5-0,9 cm: del orden del 20%.
- Tumor de 1-1,9 cm: 33%.
- Tumor de 2-2,9 cm: 45%.
- Tumor de 3-3,9 cm: 52%.
- Tumor de 4-4,9 cm: 60%.
- Tumor de más de 5 cm: 70%.

Partiendo del tamaño del tumor y el estado de los ganglios linfáticos la tasa de supervivencia a los 5 años, es:

- Tumor de menos de 2 cm:
  - Ganglios negativos: 96%.
  - De 1 a 3 ganglios positivos: 87%.
  - 4 o más ganglios positivos: 66%.
- Tumor de 2-5 cm:
  - Ganglios negativos: 89%.
  - De 1 a 3 ganglios positivos: 79%.
  - 4 o más ganglios positivos: 58%.
- Tumor de más de 5 cm:
  - Ganglios negativos: 82%.
  - De 1 a 3 ganglios positivos: 73%.
  - 4 o más ganglios positivos: 45%.

El estado del receptor hormonal contribuye a predecir el desenlace clínico. La expresión de RE y/o RP entraña un buen pronóstico. También contribuye a predecir la respuesta al tratamiento hormonal. (1)

Por último, el grado histopatológico ayuda a predecir el desenlace de la enfermedad o pronóstico de la paciente. Es un índice combinado basado en la diferenciación nuclear

(grado nuclear I, II, III; cuanto más alto, peor pronóstico), diferenciación histológica (G1, G2, G3; cuanto menor es el grado de diferenciación [G3], peor es el pronóstico), y el índice mitótico (I, II, III; cuanto más alto, más desfavorable es el pronóstico).

### **Nuevos factores pronósticos o factores predictivos**

Los tumores que sobreexpresan *HER2/neu* suelen ser mal diferenciados y se asocian a ganglios linfáticos positivos. La sobreexpresión de *HER2/neu* se correlaciona con una conducta más agresiva y una disminución de la tasa de supervivencia libre de enfermedad, y de la tasa de supervivencia global. Además, la sobreexpresión es un marcador de respuesta a la quimioterapia y al TH, es decir, la resistencia relativa a tamoxifeno y CMF y sensibilidad a las pautas con antraciclinas y taxanos. (1)

La sobreexpresión de *HER2/neu* predice la respuesta a trastuzumab y a los anticuerpos monoclonales anti-*HER2/neu* en un contexto de cáncer de mama metastásico. Algunos estudios publicados recientes sugieren que los niveles séricos elevados de *HER2/neu* predicen resistencia al tratamiento hormonal. Su diseminación puede traducirse en una activación constitutiva de su dominio citoplásmico, y un fenotipo más agresivo, con posible activación de los receptores RE, independiente de los estrógenos, y, por esta razón, se observaría resistencia al tratamiento con tamoxifeno.

Otros factores predictivos o pronósticos incluyen la familia de receptor EGF, la fase F, y la ploidía del ADN. La sobreexpresión de la familia de receptor EGF se relaciona inversamente con la positividad de RE, y en general se asocia a un pronóstico desfavorable. Una fase S elevada indica una tasa rápida de proliferación, y se asocia a un pronóstico desfavorable. Puesto que la mayor parte de cánceres de mama son aneuploides, no se ha definido todavía el significado de la aneuploidía. Sin embargo, los tumores diploides suelen asociarse a un buen pronóstico. (2)

En la actualidad las micrometástasis de médula ósea constituyen un campo de investigación activa. Se ha mencionado que las micrometástasis ocultas de médula ósea contribuirían a predecir la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de pacientes con cáncer de mama tanto con ganglios linfáticos positivos como negativos. Su presencia se asocia con un mayor tamaño del tumor, un mayor grado tumoral y la afectación de ganglios linfáticos.

Las micrometástasis de médula ósea son un indicador pronóstico independiente, con un valor predictivo superior al estado de ganglios linfáticos axilares, el estadio del tumor y el grado del tumor.

El último grupo de nuevos factores predictivos o pronósticos incluye la angiogénesis, la invasión linfática peritumoral e invasión perineural, cathepsina D y obesidad.

## **TRATAMIENTO**

### **Tratamiento médico *in situ***

#### **Carcinoma ductal *in situ***

Alrededor del 85% de CDIS se detectan con mamografía, lo que representa un 20%–30% de cánceres de mama detectados con este procedimiento. El riesgo de desarrollar cáncer invasivo es del orden del 40% en la mama ipsilateral y del 5% en la contralateral. Con independencia de la modalidad inicial de tratamiento, el 50% de recidivas son un carcinoma invasivo. (2)

Con la mastectomía se obtiene la curación del 98%-99% de todos los tipos de CDIS, con una tasa de recaídas de tan sólo un 1-2%. Más recientemente, se ha demostrado que para la mastectomía segmentaria o la tumorectomía mamaria junto con RT las tasas de recaída local son del 7-13,4%, comparado con el 26,8-43% para la resección local exclusiva. Además, la adición de tamoxifeno dio lugar a una disminución del 44% del riesgo de cáncer de mama invasivo en la mama ipsilateral y del 52% en la contralateral. Las variables pronósticas de recaída en pacientes sometidas a cirugía conservadora de la mama (CCM) para CDIS son las siguientes:

- Microcalcificaciones residuales: riesgo de recidiva del 100%.
- Necrosis comedo.
- Márgenes positivos: para márgenes < 1 mm, la tasa de recaída es del 25%; para los de 1-9 mm, es del 15%; para los > 1 cm, es del 3%.
- Edad < 50 años.
- Telorrea sanguinolenta.

#### **Carcinoma lobular *in situ***

Esta lesión suele ser un hallazgo incidental en las muestras de biopsia mamaria. El CLIS no es un cáncer; es un indicador de mayor riesgo de cáncer de mama. Se estima que el riesgo es del 1-1,5% al año y del 20-30% durante la vida. De los carcinomas invasivos que se desarrollan en este contexto, el 50% son ductales y el 50% lobulares. (1)

Puede adoptarse una estrategia de observación o se ofrece a la paciente la participación en un ensayo de profilaxis con tamoxifeno. Si la paciente elige un tratamiento radical se recomienda mastectomía simple bilateral con reconstrucción inmediata. La quimioterapia y la RT no desempeñan ningún papel en el tratamiento de esta lesión.

#### **Tratamiento de la enfermedad invasiva**

El tratamiento moderno del cáncer de mama se basa en una estrategia multimodalidad, que combina cirugía, quimioterapia, tratamiento hormonal (TH) y radioterapia (RT). El

tratamiento se adapta a cada paciente en función del tamaño tumoral, afectación de ganglios linfáticos axilares, estado de RE y RP (las variables más importantes identificadas por numerosos estudios históricos), tipo histológico del tumor, grado patológico estandarizado, y estado de la menopausia. La 2000 US National Institutes of Health Consensus Conference actualizó las directrices de tratamiento adyuvante para el cáncer de mama. (2)

### **Tratamiento hormonal adyuvante**

El TH adyuvante sólo está indicado en presencia de receptores hormonales (RE y/o RP) en el tejido evaluado utilizando IHC. Se ha demostrado que el tratamiento adyuvante con tamoxifeno disminuye en un 50% el riesgo de recidiva del cáncer de mama y disminuye en un 28% la mortalidad por este cáncer, mientras que, en esta población, la ablación ovárica confiere beneficios similares a algunas pautas de quimioterapia (20-25%). (2)

En el cáncer de mama el objetivo del TH es inducir un estado de privación de estrógenos a nivel tumoral. Esto se obtiene mediante (1) bloqueo del receptor utilizando uno de los moduladores selectivos del receptor estrogénico, tamoxifeno o toremifeno; (2) supresión de la síntesis de estrógenos mediante inhibidores de la aromatasas (p. ej., astrarazol, letrozol, o exemestano) en las posmenopáusicas, o mediante análogos de la gonadorelina (p.ej., goserelina) en mujeres premenopáusicas; o (3) extirpación de los ovarios por medio de ovariectomía quirúrgica o terapia externa de radiación en las mujeres premenopáusicas.

El tamoxifeno ha constituido el preparado más habitual del TH adyuvante usado hasta la fecha. Puede administrarse tanto a mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas. Sin embargo, una publicación reciente de los resultados de muchos ensayos a gran escala (ATAC, BIG 1-98, ensayo de exemestano) sobre inhibidores de aromatasas (IA) ha demostrado que los IA son superiores al tamoxifeno como TH adyuvante en mujeres posmenopáusicas. El astrarazol y letrozol están aprobados para su uso en tratamiento hormonal de primera línea para mujeres posmenopáusicas con RH positivos, y el exemestano está aprobado para su uso secuencial después de 2-3 años de tratamiento con tamoxifeno. En el tratamiento con tamoxifeno se administran 20 mg/día durante 5 años. En mujeres asintomáticas, no se recomienda ningún procedimiento especial de cribado (p. ej., ecografía transvaginal o biopsia de endometrio) para el cáncer de endometrio. La dosis de astrarazol es de 1 mg/día, la de letrozol de 2,5 mg, y la de exemestano de 25 mg/día. (2)

Si la paciente es menor de 50 años y suscita preocupación la afectación de la función ovárica, deben determinarse las concentraciones plasmáticas de FSH/LH y estradiol para documentar el estado de la menopausia.

### **Quimioterapia adyuvante**

En un contexto adyuvante la quimioterapia de combinación es superior a la monoterapia. Los conocimientos sobre quimioterapia como tratamiento adyuvante del cáncer de mama se han beneficiado de las actualizaciones seriadas del análisis Oxford Review y de otros ensayos aleatorizados a gran escala que han demostrado una superioridad ligera pero estadísticamente significativa de las pautas con antraciclina sobre la CMF tradicional. La quimioterapia adyuvante da lugar a una disminución del orden del 25% de la mortalidad



por cáncer de mama. Sin embargo, la determinación de la pauta de elección con antraciclina todavía es objeto de investigación. Para las dosis y esquemas de las pautas más habituales usadas en el cáncer de mama, véase tabla 2. (2)

La doxorubicina (adriamicina) y ciclofosfamida (AC) producen un efecto umbral; por esta razón, dosis más altas que 60 y 600 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente, no confieren un beneficio adicional. Los resultados de tres ensayos a gran escala efectuados en los Estados Unidos (NSABP B22 y B25, Cancer and Leucemia Group B 9344) no respaldaron un papel de la intensificación de la dosis de la combinación AC. Sin embargo, otros dos estudios, uno francés (French Adjuvant Study Group -05) y otro canadiense, demostraron que, cuando se aumentó la dosis de epirrubicina en la combinación fluorouracilo-epirrubicina-ciclofosfamida (FEC), la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global mejoraron significativamente en el cáncer de mama operable, con ganglios linfáticos axilares positivos. (1)

La quimioterapia en dosis altas asociada a tratamiento de soporte con células precursoras o de médula ósea no demostró una superioridad a la quimioterapia de referencia y se reserva para ensayos clínicos.

En pacientes con enfermedad en estadio inicial (estadio I, IIA, y IIB), sin afectación ganglionar, no está indicada la quimioterapia si el tumor mide menos de 0,5 cm, con independencia del subtipo histológico. En aquéllas con carcinomas ductales y lobulares invasivos, los tumores que miden 0,6-1 cm sólo requieren quimioterapia si se asocian con características desfavorables (por ej., invasión angiolímfática, fase S elevada, alto grado nuclear, alto grado histológico), mientras que todos los tumores que miden más de 1 cm requieren quimioterapia adyuvante exclusiva (tumores negativos para el receptor hormonal) o en combinación con tamoxifeno (tumores positivos para el receptor hormonal). En pacientes con otros tipos histológicos (es decir, tubular, coloide, medular, adenoide), la quimioterapia sólo está indicada para los tumores > 3 cm. Puede considerarse en los de 1-2,9 cm, y no está indicada para tumores < 1 cm. (2)

En pacientes con enfermedad en estadio inicial y afectación ganglionar, la quimioterapia adyuvante con o sin TH adyuvante es la base del tratamiento. El tratamiento de elección es una pauta de doxorubicina (adriamicina) (60 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>), administrada en cuatro ciclos. Muchos oncólogos lo consideran insuficiente y recomiendan otros dos ciclos del mismo tratamiento o 2-4 ciclos de paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>).

En pacientes con enfermedad en estadio avanzado (estadios IIIA y IIIB), después del tratamiento quirúrgico, se recomienda la misma pauta AC durante cuatro ciclos, seguida de, como mínimo, dos ciclos más del mismo tratamiento, o cuatro ciclos de un taxano. En pacientes en este estadio se recomienda quimioterapia neoadyuvante.

El tratamiento de la enfermedad metastásica es en su mayor parte médico. En pacientes posmenopáusicas con tumores RE y/o RP positivos, el tratamiento de referencia de la enfermedad ósea y visceral limitada es el tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa (por ej., astranzol, letrozol o exemestano). En muchos casos, como mínimo, puede obtenerse una respuesta parcial. Las pacientes que continúan con TH de primera línea pueden responder al TH de segunda o tercera línea, inhibidores de la aromatasa y acetato de megestrol, respectivamente. (2)

La quimioterapia está indicada para pacientes con enfermedad visceral avanzada (crisis visceral) y aquéllas con tumores refractarios o no sensibles al tratamiento hormonal. En este contexto los objetivos de la quimioterapia son paliativos e incluyen el control de los síntomas, de la progresión de la enfermedad y la prolongación de la vida. Las mejores tasas de respuesta se obtienen con el tratamiento de primera línea y las pautas de combinación. Sin embargo, con independencia de las tasas de respuesta obtenidas con estos tratamientos (que incluyen quimioterapia en dosis altas y tratamiento de soporte con células precursoras [citoblastos] autólogas), en la mayoría de casos, no afectan a la supervivencia. (2)

**Tabla 2. Monoquimioterapia para el cáncer de mama metastásico**

Fármaco	Clase	Dosis esquema	Tasa de respuesta global	Toxicidad	Comentario
Paclitaxel	Estabilizador de los microtúbulos	175 mg/m <sup>2</sup> en infusión durante 3 horas cada 3 semanas	21-32%	Mielosupresión, alopecia, neuropatía, mialgias, artralgias, y reacciones alérgicas	Para prevenir las reacciones alérgicas, se administran corticosteroides en particular, después de las primeras dosis. Pueden omitirse más tarde si la paciente no presenta efectos adversos
		80-100 mg/m <sup>2</sup> /semana	23-53%	Ligera mielosupresión no acumulativa; con el uso prolongado, neuropatía, fatiga y retención de líquidos (edema) que son toxicidades limitantes de la dosis	
Docetaxel	Estabilizador de los microtúbulos	75-100 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas	30-68%	Mielosupresión, alopecia, reacciones cutáneas, mucositis y retención de líquidos (edema)	Para prevenir la retención de líquidos se administran corticosteroides. El tratamiento debe iniciarse con los primeros indicios de edema
		35-45 mg/m <sup>2</sup> /semana para seis ciclos, con 2 semanas de descanso	29-50%		

Doxorubicina	Antraciclina	45-60 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas; no debe superarse una dosis acumulativa de 450-500 mg/m <sup>2</sup>	35-50%	Mielosupresión, mucositis, náuseas, vómitos y disfunción del miocárdica	Como cardioprotector puede administrarse dexrazoxano
Epirubicina	Antraciclina	45-60 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas; no debe superarse una dosis acumulativa de 900 mg/m <sup>2</sup>	35-50%	Mielosupresión, mucositis, náuseas, vómitos y disfunción del miocárdica	
Formulación de doxorubicina liposómica pegilada	Antraciclina liposómica	20 mg/m <sup>2</sup> IV cada 3 semanas		Menor grado de cardiotoxicidad, neutropenia y alopecia; estomatitis y síndrome mano-pie	
Capecitabina	Fluoropirimidina por vía oral	2.500 mg/m <sup>2</sup> /día durante 2 semanas, con una semana de descanso	25-30%	Exantema, síndrome mano-pie, mucositis diarrea y neutropenia leve	
Vinorelbina	Actúa sobre el equilibrio dinámico de la tubulina en el sistema microtubular de la célula	25-30 mg/m <sup>2</sup> /semana	35-45%	Mielosupresión, neuropatía, alopecia, estreñimiento, fatiga y flebitis	
Carboplatino	Igual que cisplatino	Dosis calculadas para un área bajo la curva de 5 o 6		Neuropatía, náuseas, vómitos, disfunción renal y mielosupresión leve	

En pacientes con cáncer de mama metastásico las variables pronósticas de falta de respuesta a la quimioterapia son el mal estado general, metástasis múltiples y/o viscerales, intervalos breves libres de enfermedad y ausencia de respuesta a la

quimioterapia previa. Puesto que en pacientes con cáncer de mama metastásico los objetivos de la quimioterapia son paliativos, en lugar de combinaciones, muchos expertos recomiendan la administración secuencial de monoquimioterapia paliativa a fin de limitar la toxicidad. Los taxanos, antraciclinas, fluoropirimidinas orales, vinorelbina y gemcitabina son los antineoplásicos más eficaces usados en este contexto. (2)

El trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el dominio extracelular del receptor *HER2/neu*, ha demostrado una actividad antitumoral significativa en pacientes con cáncer de mama metastásico, que sobreexpresa *HER2/neu*. En estas pacientes para este preparado se han descrito tasas de respuesta del 30-35% como terapia de primera línea. Cuando se administró trastuzumab en combinación con quimioterapia, el riesgo relativo de mortalidad disminuyó en un 20% con un seguimiento mediano de 30 meses. Sin embargo, cuando se administró en combinación con doxorubicina, se identificó un aumento significativo de la cardiotoxicidad. Por esta razón, en la actualidad se recomienda evitar el tratamiento con trastuzumab en combinación con doxorubicina o después de ella. (2)

El mecanismo de acción de trastuzumab sigue siendo objeto de debate. El preparado induce la regulación a la baja de *HER2/neu* y previene su heterodimerización, restableciendo la sensibilidad de las células de cáncer de mama al TH y la quimioterapia. Como consecuencia de esta regulación a la baja, se induce *p27*, provocando una detención del ciclo celular en fase G1. Además, trastuzumab se une al receptor en un lugar donde, en general, las metaloproteinasas desdoblán el dominio extracitoplásmico (DEC). El desdoblamiento de DEC provoca un receptor truncado, constitutivamente activo y un fenotipo más agresivo, lo que previene la unión de trastuzumab al receptor. Por último, trastuzumab puede inducir citotoxicidad dependiente de anticuerpos, desembocando en la muerte celular. (2)

En un contexto adyuvante se han conducido cuatro grandes ensayos multicéntricos con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama *HER2/neu* positivo (NSABP B31, NCCTG N9831, el ensayo HERA y BCIRG 06). (2)

Un análisis combinado de los dos primeros ensayos mostró una mejora espectacular de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en el grupo asignado aleatoriamente a recibir trastuzumab con quimioterapia que consistió en AC x 4 seguida de T x 4.

## **Radioterapia**

La RT reduce el riesgo de recidiva local y tiene el potencial de disminuir la mortalidad a largo plazo por cáncer de mama. Aunque algunos estudios han demostrado que la RT después de la quimioterapia da lugar a mayores tasas de supervivencia a largo plazo en comparación con lo contrario, actualizaciones recientes de Bellon y cols. y el ensayo aleatorizado efectuado por el Joint Center no mostraron diferencias significativas entre el grupo tratado primero con quimioterapia y el tratado primero con RT en cualquier criterio de valoración examinado. Una disminución de las recidivas locales del orden del 20% se correlaciona con una reducción absoluta de la mortalidad a largo plazo de alrededor del 5% al cabo de 10-15 años. (2)

**Tabla 3. Pautas de quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama**

Pauta	Dosis y esquema	Intervalo del ciclo, días	Ciclos
CMF (referencia)	100 mg/m <sup>2</sup> /día por vía oral durante 14 días		
Ciclofosfamida	40 mg/m <sup>2</sup> /día IV días 1 y 8	28	6
Metotrexato		28	6
5-fluorouracilo	600 mg/m <sup>2</sup> /día IV días 1 y 8	28	6
CMF (IV; en pacientes con ganglios negativos)	600 mg/m <sup>2</sup> IV		
Ciclofosfamida	40 mg/m <sup>2</sup> IV	21	12
Metotrexato		21	12
5-Fluorouracilo	600 mg/m <sup>2</sup> IV	21	12
CAF	100 mg/m <sup>2</sup> /día vía oral durante 14 días		
Ciclofosfamida	30 mg/m <sup>2</sup> /día IV días 1 y 8	28	6
Doxorubicina (adriamicina)		28	6
5-fluorouracilo	500 mg/m <sup>2</sup> /día IV días 1 y 8	28	6
CAF	600 mg/m <sup>2</sup> IV día 1		
Ciclofosfamida	60 mg/m <sup>2</sup> IV día 1	21-28	4-6
Doxorubicina	600 mg/m <sup>2</sup> /día IV días 1 y 8	21-28	4-6
5-fluorouracilo		21-28	4-6
AC	60 mg/m <sup>2</sup> IV día 1		
Doxorubicina	600 mg/m <sup>2</sup> IV día 1	21	4
Ciclofosfamida		21	4
AC seguido de paclitaxel Doxorubicina ciclofosfamida	60 mg/m <sup>2</sup> IV día 1		
		21	4

Paclitaxel	600 mg/m <sup>2</sup> IV día 1 175 mg/m <sup>2</sup> IV día 1	21	4 (después de AC)
AC seguido de CMF			
Doxorubicina	75 mg/m <sup>2</sup> IV día 1	21	4
Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup> IV día 1	21	8 (ciclos 5-12)
Metotrexato	40 mg/m <sup>2</sup> IV día 1	21	8 (ciclos 5-12)
5-fluorouracilo	600 mg/m <sup>2</sup> IV día 1	21	8 (ciclos 5-12)

## Tratamiento quirúrgico

### Procedimientos

La mastectomía radical (MR) es la resección en bloque de la mama, piel suprayacente, músculos pectorales y todo el contenido axilar (disección de ganglios de nivel I, II, y III). Una MR extendida es una MR con exéresis de los ganglios mamarios internos. En la práctica clínica actual estos procedimientos se efectúan raramente. Además de la mutilación de todas estas estructuras, provocan deterioros funcionales como consecuencia de las lesiones neurológicas y de los vasos linfáticos. La resección de la parte afectada del músculo es satisfactoria aun cuando el tumor sea contiguo a la fascia del pectoral o la invada, o cuando, en el momento de la biopsia, se haya penetrado en la fascia. (2)

La MR modificada incluye la exéresis del tejido mamario, la fascia subyacente del músculo pectoral mayor y parte de los ganglios linfáticos axilares. Es preciso resecar el complejo pezón-aréola y el área circundante de la escisión de la biopsia, pero puede preservarse la piel restante de la mama.

En la mastectomía total se reseca toda la mama preservando los músculos pectorales y los ganglios axilares.

En la mastectomía con preservación de la piel se reseca el parénquima mamario, el área de la biopsia previa y la piel que reviste los tumores superficiales a través de una incisión periareolar. Por esta razón, se preserva la piel de la mama, lo que permite una reconstrucción inmediata con mejores resultados estéticos. La mastectomía con preservación de la piel puede asociarse a biopsia del ganglio linfático centinela (BGLC).

En la CCM (tumorectomía) se extirpa el tumor junto con 0,5-1 cm de tejido sano. A menudo se asocia con la obtención de muestras de ganglios linfáticos axilares ipsolaterales y, con una frecuencia creciente, con BGLC. La cuadrantectomía es la exéresis del cuadrante del tumor junto con la piel suprayacente y la aponeurosis subyacente del pectoral. La BGLC, cuando se efectúa en un tumor mamario primario de 2 cm de nivel I y II, reduce la probabilidad de recidiva regional aproximadamente desde un 20% a un 3%. (2)

Por lo que respecta a la biopsia del ganglio centinela, el uso combinado de un radioisótopo y un colorante azul aumenta la tasa de detección del ganglio. El azul de isosulfano es el colorante de uso más difundido para la linfografía. Se inyectan 5 ml del colorante azul en el parénquima efectuando un cuidadoso masaje en el lugar de la inyección durante 3-5 minutos antes de efectuar la biopsia.

El radioisótopo de elección, el sulfuro de tecnecio coloidal, se usa en una dosis de 0,1-1 mCi. El isótopo se inyecta en el parénquima 1-2 horas antes del procedimiento. El GLC se localiza preoperatoriamente usando una sonda de detección de radiaciones gamma.

### **Carcinoma ductal *in situ***

Durante años, la mastectomía ha sido el criterio de referencia, con tasas de recidiva local y de mortalidad significativamente bajas, (0,75 y 1,7%, respectivamente). La idea de usar cirugía conservadora de la mama (CCM) ha ganado aceptación después de los buenos resultados obtenidos en mujeres con enfermedad invasiva. (1, 2, 3, 4)

Cuando se efectúa CCM, con frecuencia, la RT forma parte del plan de tratamiento porque, tras su administración, la prevalencia de cáncer de mama ipsolateral no invasivo se redujo del 13,4 al 8,2% y, para el invasivo, del 13,4 al 3,9% (National Surgical Adjuvant Breast Project [NSABP] B-17). Puesto que en este estudio la mayor parte de tumores medían menos de 1 cm de diámetro, un plan razonable es continuar ofreciendo la mastectomía a (1) pacientes con multicentricidad extensa, (2) aquéllas con multifocalidad y (3) aquéllas en las que, con una exéresis extensa, no puedan obtenerse márgenes negativos. La disección de ganglios axilares o la quimioterapia adyuvante no desempeñan ningún papel en el tratamiento de este tumor.

Las pacientes con cáncer de mama invasivo en estadio inicial (estadio I y II) de la clasificación TNM se benefician de la CCM. Se ofrecerá a pacientes con tumores pequeños y un volumen suficiente de la mama. Los antecedentes familiares, localización del tumor y presencia de ganglios linfáticos axilares afectados patológica o clínicamente no son contraindicaciones para el tratamiento quirúrgico. Las contraindicaciones absolutas son la presencia de dos o más tumores primarios en diferentes cuadrantes, RT previa de la mama, márgenes positivos persistentes y embarazo. (2)

Un componente intraductal extenso en la lesión índice y el tejido que la rodea no se asocian con un mayor riesgo de rediviva siempre que puedan obtenerse márgenes negativos en la cirugía.

Para la enfermedad de Paget, se efectúa mastectomía en pacientes cuyo tumor sobrepasa la porción central de la mama, mientras que en pacientes con enfermedad limitada al área retroareolar se considera CCM con escisión del complejo pezón-aréola y exéresis completa de las anomalías mamográficas junto con un cono de 2 cm de tejido areolar. Si los márgenes quirúrgicos son negativos, el tratamiento se completa con RT; de lo contrario, la mastectomía es el tratamiento de elección.

Las indicaciones de la mastectomía incluyen la preferencia de la paciente, la imposibilidad de obtener márgenes negativos sin una deformación inaceptable del tejido mamario residual, tumores primarios múltiples, irradiación previa de la pared torácica, embarazo y

colagenopatía grave (p. ej., lupus), considerados contraindicaciones absolutas de la cirugía conservadora de la mama.

La mastectomía simple está indicada en el tratamiento del carcinoma ductal *in situ* (CDIS), después de tumorectomía o disección axilar, con o sin radioterapia, si en la muestra los márgenes son positivos, en pacientes frágiles en las que está contraindicada la disección axilar y como medida profiláctica.

En presencia de contraindicaciones de la CCM o como preferencia de la paciente se efectúa MR modificada.

La disección de los ganglios linfáticos axilares (DGLA) sigue siendo el tratamiento de referencia del carcinoma invasivo de mama. No está indicada en el carcinoma *in situ* a menos que se sugiera firmemente la presencia de un componente invasivo.

Recientemente, ha irrumpido la cirugía conservadora de mama como una alternativa creíble a la disección de ganglios linfáticos axilares. En manos expertas, la CCM identifica el ganglio linfático centinela (GLC) en un 85-98% de pacientes, y establece el diagnóstico de extensión (estadificación) correcto en la axila en más del 95 % de pacientes, con una tasa de falsos negativos de menos del 5 %. En la linfogammagrafía el uso combinado de técnicas con sulfuro de tecnecio coloidal y colorante azul aumenta la tasa de detección del GLC. (2)

La CCM se ofrece a pacientes con cáncer de mama en estadio inicial (estadio I o II) que no presentan afectación macroscópica de ganglios linfáticos axilares. La CCM está contraindicada en pacientes con linfadenopatía axilar palpable desde un punto de vista clínico, enfermedad multifocal o lesiones localmente avanzadas. Las pacientes con hallazgos positivos en la biopsia del ganglio linfático centinela deben someterse a una disección de los ganglios linfáticos axilares de nivel I y II. Debido a la lenta curva de aprendizaje de este procedimiento, la American Society of Breast Surgeons considera que, para reducir a un mínimo el riesgo de resultados falsos negativos, un cirujano debe efectuar, como mínimo, 20 procedimientos de biopsia del ganglio linfático centinela con DGLA. (2)

### **Anatomía pertinente de la mama**

La mama se localiza entre la segunda y sexta costillas; está formado por tejido mamario, piel y tejido subcutáneo. El tejido mamario está formado por parénquima y estroma. A su vez, el parénquima está constituido por 15-25 lóbulos, y cada uno de ellos contiene 20-40 lobulillos. Cada lobulillo consta de 10 a 100 alvéolos. Proporcionan un drenaje independiente para el lóbulo correspondiente 15 a 25 conductos galactóforos. Antes de abrirse en el pezón, estos conductos se dilatan formando el seno galactóforo. El tejido mamario está recubierto superficialmente por la fascia superficial del pectoral y profundamente por la fascia profunda de este músculo, manteniéndose ambas capas conectadas por unas bandas fibrosas denominadas ligamentos suspensorios de Cooper. (9)

El drenaje linfático de la mama es unidireccional, desde la superficie hasta el plexo linfático profundo. Acto seguido, la linfa fluye de forma centrífuga hasta los ganglios linfáticos regionales, después de recorrer los vasos linfáticos de los conductos galactóforos. El 97%



de este líquido se acumula en los ganglios linfáticos axilares, mientras que sólo un 3% alcanza los ganglios mamarios internos. (9)

Los ganglios linfáticos axilares se dividen en ganglios linfáticos apicales, interpectoriales (de Rotter), y ganglios linfáticos a lo largo de la vena axilar, centrales, escapulares y mamarios externos. Un método arbitrario divide estos ganglios linfáticos en tres niveles relativos a su relación con el músculo pectoral menor:

- Nivel I (tercio inferior de la axila): ganglios linfáticos laterales al borde lateral del músculo pectoral menor.
- Nivel II (tercio medio de la axila): ganglios linfáticos entre los bordes medial y lateral del músculo pectoral menor y ganglios linfáticos interpectoriales (de Rotter).
- Nivel III (axila apical): ganglios linfáticos mediales al borde medial del músculo pectoral menor, incluidos los nombrados como apicales.

Diversas estructuras, incluidos vasos y músculos con su inervación, tienen relaciones con las mamas, y deben preservarse durante la mastectomía, o la disección de los ganglios axilares. El músculo pectoral menor y porción lateral del pectoral mayor están inervados por el nervio pectoral medial. La preservación de este nervio es de particular importancia para prevenir la atrofia de estos músculos si se planifica una reconstrucción con un implante submuscular. (9)

Además, el músculo serrato anterior está inervado por el nervio torácico largo de Bell, cuya preservación es decisiva para impedir la sobreelevación de la escápula (escápula alada). Siempre que sea posible, ha de evitarse la resección del nervio toracodorsal que inerva el músculo dorsal ancho, aunque no da lugar a secuelas estéticas o funcionales. Es preciso evitar la exposición de la arteria axilar y del plexo braquial. (9)

Además, la lesión de ciertas ramas sensoriales del plexo braquial que en ocasiones cruzan superficialmente la vena axilar puede provocar parestesias del brazo que se extienden hasta la muñeca. (9)

La lesión del nervio intercostobraquial dará lugar a parestesias en la región del tríceps. Puede identificarse por su gran tamaño (2 mm de diámetro) y su localización cerca de la vena axilar. (9)

En ocasiones, este nervio está constituido por múltiples ramas finas que no pueden preservarse. En este caso el nervio se cortará con bisturí para impedir una causalgia postoperatoria relacionada con el uso de electrocauterización. (9)

## **Contraindicaciones**

- Contraindicaciones absolutas de la tumorectomía/RT:
  - Embarazo.
  - Irradiación previa de la mama.
  - Dos o más focos macroscópicos de cáncer en cuadrantes diferentes de la misma mama.
  - Hallazgos mamográficos sugestivos de áreas difusas de cáncer.
  - Imposibilidad de obtener márgenes quirúrgicos negativos pese a diversas tentativas.
  - Colagenopatías.
- Contraindicaciones relativas de la tumorectomía/RT:
  - Tumores que miden más de 5 cm de diámetro.

Mamas de tamaño muy grande o muy pequeño

## **OBJETIVOS**

Reportar la concordancia entre los reportes de mastografía y de ultrasonido de las lesiones sospechosas de malignidad con los reportes de las biopsias de dichas lesiones.

Determinar la frecuencia de concordancias y discordancias entre las imágenes y la histología.

## MATERIAL Y METODOS

Este es un estudio de diseño transversal, descriptivo, observacional, retrospectivo; donde de forma inicial se identificarán los resultados de las pacientes con estudios de mastografía y ultrasonido de mama, posteriormente se clasificaran y serán tomados en cuenta solo aquellos expedientes que cubrieron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

Ser derechohabiente del ISSSTE.

Contar con expediente clínico de nuestro hospital.

Reportes con BI-RADS 4 y 5.

Pacientes a las que se les haya realizado biopsia.

Criterios de exclusión:

Reportes incompletos radiológicos o de histopatología.

Pacientes a las que no se les haya realizado biopsia.

De los expedientes se capturaron los diagnósticos, la edad y comorbilidades de las pacientes.

El análisis estadístico incluyo medidas de frecuencia y de tendencia central con dispersión, se realizó un análisis de concordancia (kappa) entre los reportes radiológicos, versus la histopatología utilizando los criterios de Fleiss, para valorar resultados. En caso de variables cualitativas, comparándolas, se utilizó ji cuadrada con alfa de 0.05.

## RESULTADOS

Se realizó el análisis de de 107 estudios con reportes BIRADS IV y V, los cuales pertenecían a pacientes con una edad promedio de  $50 \pm 11.1$  años, con una amplitud entre 27 y 86 años. El grupo de edad que se presento con mayor frecuencia fue el de 50 a 60 años (ver gráfica 1).

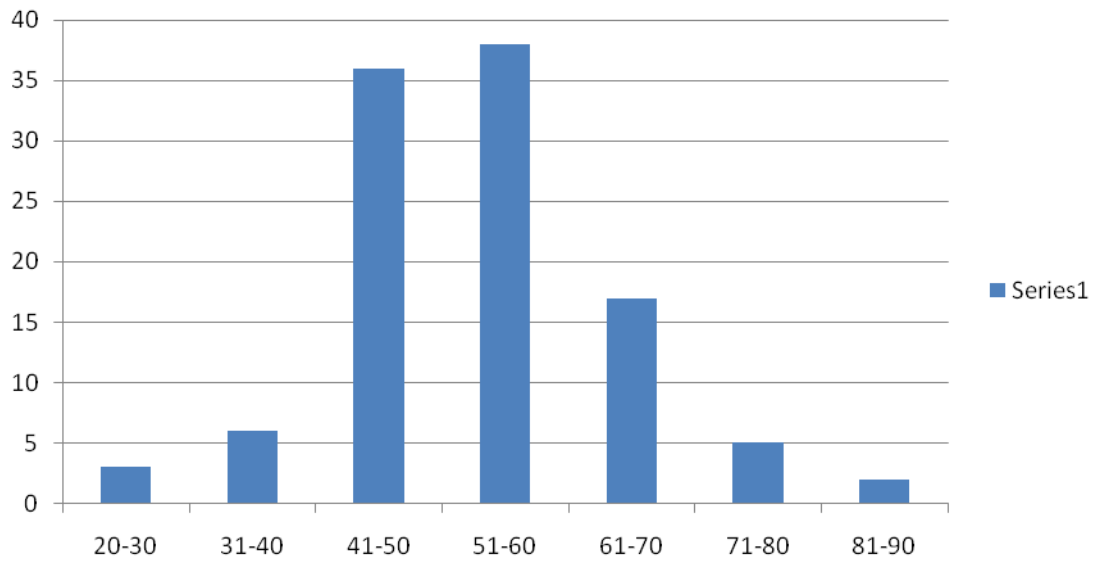
De las 107 biopsias reportadas 33 fueron compatibles con lesiones malignas lo cual nos indica una prevalencia de 30.8%, y 74 fueron compatibles con lesiones benignas. (Cuadro 1)

La patología más común dentro de las pacientes con cáncer mamario fue carcinoma canalicular infiltrante y carcinoma in situ y la patología benigna reportada fue condición fibroquística, en primer lugar; seguida de la hiperplasia ductal y adenosis. (Cuadro 2) Así mismo se identificaron las patologías concomitantes de las pacientes, siendo la hipertensión arterial sistémica la enfermedad que se presento en la mayoría de las pacientes, con una prevalencia de 34.5%; seguida por la diabetes mellitus tipo2 con una prevalencia de 15.8%. (Cuadro 3)

Al comparar los diagnósticos BIRADS reportados y el reporte histopatológico, se encuentra que en el 30.8% de los casos los reportes BIRADS y la histopatología coinciden en el diagnóstico, sin embargo en el 69.1% de los casos el diagnóstico entre los reportes BIRADS y la histopatología no coinciden.

El análisis de concordancia en la interpretación de lesiones sospechosas de malignidad por mastografía y ultrasonido en estos 107 casos se evaluó comparando los reportes BIRADS y la histopatología.

El índice de Kappa para la mastografía fue de 0.44 lo que indica una concordancia moderada entre los reportes BIRADS IV y V, y la histopatología.



**Grafica 1. Grupo de edad.**

**Cuadro 1. Lesiones benignas y malignas por histopatología\***

<b>Características</b>	<b>Frecuencia (n=107)</b>
Benigna	74 (69.2)
Maligna	33 (30.8)
<b>Total</b>	<b>107 (100.0)</b>

**\*Se reportan frecuencias y porcentajes.**

**Cuadro 2. Patología encontrada \***

<b>Patología</b>	<b>Frecuencia (n=107)</b>
Adenosis	11 (10.3)
Ca lobulillar in situ	1 (0.9)
Ca lobulillar infiltrante	1 (0.9)
Carcinoma canalicular in situ	4 (3.7)
Carcinoma canalicular infiltrante	7 (6.5)
Carcinoma coloide	1 (0.9)
Carcinoma ductal infiltrante	4 (3.7)
Carcinoma ductal microinvasor	2 (1.9)
Carcinoma in situ	7 (6.5)
Carcinoma infiltrante	2 (1.9)
Carcinoma invasor	1 (0.9)
Carcinoma lobulillar in situ	1 (0.9)
Carcinoma lobulillar infiltrante	1 (0.9)
Carcinoma mucinoso	2 (1.9)
Carcinoma tubular	1 (0.9)
Condición fibroquistica	14 (13.1)
Ectasia ductal	1 (0.9)
Esclerosis sin atipia	1 (0.9)
Fibroadenoma	3 (2.8)
Fibroma mamario	1 (0.9)
Fibrosis estromal difusa	1 (0.9)
Fibrosis periductal	1 (0.9)
Hiperplasia ductal sin atipia	13 (12.1)
Hiperplasia linforeticular	1 (0.9)
Inflamación crónica Granulomatosa	1 (0.9)
Lesión quística benigna	1 (0.9)
Mastitis aguda	3 (2.8)
Mastitis crónica	5 (4.7)

Mastopatía fibrosa	2 (1.9)
Metaplasia apocrina	3 (2.8)
Metástasis de Ca de ovario	1 (0.9)
Nódulo sin atipias	4 (3.7)
Papiloma intraductal	1 (0.9)
Papiloma intraquistico atípico	1 (0.9)
Sin células malignas	1 (0.9)
Tejido adiposo anormal	1 (0.9)
Xantogranuloma	1 (0.9)
Total	107 (100.0)

**\*Se reportan frecuencias y porcentajes.**

### **Cuadro 3. Antecedentes personales patológicos\***

<b>ANTECEDENTES</b>	<b>Frecuencia (n=107)</b>
Apendicetomía	1 (0.9)
Ca de ovario HAS	1 (0.9)
Colecistectomía	4 (3.7)
Colecistectomía HAS	2 (1.9)
DM	17 (15.9)
DM Colecistectomía	1 (0.9)
DM HAS	2 (1.9)
HAS	37 (34.6)
HAS Colecistectomía	5 (4.7)
HAS DM	11 (10.3)
HAS Hernioplastía Colecistectomía	1 (0.9)
Sana	25 (23.4)

**\*Se reportan frecuencias y porcentajes.**



## DISCUSION

El cáncer de mama representa una de las causas mas frecuentes de cáncer en nuestro medio. Se necesitan estudios que mejoren la capacidad diagnóstica y detección temprana, en el caso de nuestro hospital las decisiones diagnosticas en estadio avanzados nos podrán facilitar la toma de decisiones tempranas.

Con relación a las modalidades diagnosticas es necesario contar con la certeza de que las interpretaciones de estadios avanzados sean de alta calidad para poder garantizar diagnósticos oportunos.

Dentro de las modalidades diagnosticas se encuentran; la autoexploración mamaria, la valoración por personal medico capacitado y como modalidades de apoyo diagnostico, existe el ultrasonido, la mastografía y la resonancia magnética.

Para mejorar la certeza diagnostica se han desarrollado estudios de concordancia intraobservador e interobservador que reportan .55 en el estudio de Tabar y cols., en el caso de nuestro hospital fue de .44 la cual se puede considerar como moderada.

La concordancia moderada en nuestros estudios pudiera ser óptima si se pudiera mejorar la lista de cotejo.

Cabe aclarar que en nuestro caso solamente fue un medico radiólogo, el que interpreto los estudios de ultrasonido y mastografía, existiendo otro medico capacitado, por lo que se requerirá hacer estudios de concordancia intraobservador e interobservador con lo cual consideramos que pudiera mejorarse la concordancia.

Con respecto al número de pacientes que fueron catalogadas con BIRADS 4, y que en el estudio histopatológico reportaron 30.8% de cáncer, esto se considera alto, en comparación a los estudios realizados por ,lo que puede explicarse por el sesgo de referencia ya que es un hospital de 3er nivel.

Según Pedrosa (3) aparecen 700,000 nuevos casos en el mundo, siendo que 8 de cada 10 mujeres presentan un cáncer de mama en su vida. La *Breast Cancer Detection Demonstration Project, (BCDDP)*, que se llevo a cabo en 27 centros de 28 ciudades de Estados Unidos demostró que el porcentaje de canceres diagnosticado por mastografía fue del 42% y de la exploración clínica de 8%, y que un tercio de los canceres se produjeron en mujeres menores de 50 años. Otros estudios realizados en Suecia (Tabar y col., 1985) en Holanda (Verbeek y cols., 1984; Collette y col., 1984) y en Italia (Ciatto, 2009) han demostrado la detección temprana mediante la mastografía.

En este estudio se realizó una descripción de los diferentes tipos de lesiones mamarias por mastografía y ultrasonido planteadas en la cuarta edición del BIRADS y en base a esta, se calificaron estudios mastográficos; los resultados se compararon con la prueba de oro (biopsia).

En el estudio de Pérez & cols.; titulado *Nivel de concordancia en la interpretación de calcificaciones mamarias en las pacientes que fueron llevadas a biopsia por esterotaxia en la FCI –IC entre noviembre de 2004 a noviembre de 2008*, se observa una Kappa de 0.333 y

en nuestro estudio se observa una Kappa de 0.444, tomando en cuenta que en este estudio se evaluaron calcificaciones; y en nuestro estudio todo tipo de lesiones, nuestra concordancia es mayor; también se demostró que no estamos alejados de la concordancia de otros estudios de variabilidad; mas sin embargo es necesario realizar un estudio intraobservador para tener mayor certeza de los resultados obtenidos en este estudio; así mismo se comprobó que tal como lo plantea el BIRADS las características morfológicas de las lesiones del tejido mamario ayudan para la predicción de cáncer, sobre todo teniendo en cuenta que pueden diagnosticarse de forma correcta con el método de tamizaje empleado a nivel mundial (mastografía).

## **CONCLUSIONES**

En este estudio la concordancia interobservadores (imagenología e histopatología) para la clasificación de las lesiones mamarias sospechosas de malignidad es moderada, lo que nos indica que los reportes de imagen en nuestro hospital, no están alejados de la realidad, si tomamos en cuenta que el standard de oro es la biopsia y fueron comparados contra ella, y que esto nos motiva a implementar herramientas de mejoramiento continuo de la calidad.

## BIBLIOGRAFIA

- **Imagenología Mamaria.** Gilda Cardenosa, MS, MD. Ediciones Journal. 2005. 1ª edición. Págs. 239-279. (1)
- [www.medcenter.com/medscape](http://www.medcenter.com/medscape) centro de información. Cáncer de mama. Ismael Makhoul.2009 (2)
- **Diagnóstico por Imagen.** Cesar S. Pedrosa. MARBAN. 2009. 3a edición. Tomo III. Págs. 471-515. (3)
- **Breast Imaging.** Kopans, MD. CD-ROM. (4)
- Knaul FM, López-Carillo L, et al., **México Reporte Rosa 2009-2010: Cáncer de mama acon-ciencia. Informe final.** México, D.F.: Fundación Mexicana para la Salud, 2009. (5)
- Felicia Marie Knaul, PhD<sup>I,II</sup>; Gustavo Nigenda, PhD<sup>I</sup>; Rafael Lozano, MD, M en C<sup>IV,V,VI</sup>; Héctor Arreola-Ornelas, M en C<sup>II,VI</sup>; Ana Langer, MD<sup>VII</sup>; Julio Frenk, PhD<sup>VIII</sup> **Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante.** Salud Pública Mex. V.51 supl. 2 Cuernavaca 2009. (6)
- BI-RADS, ACR. (7)
- Marilyn A. Roubidoux, MD Janet E. Bailey, MD Linda A. Wray, PhD, Mark A. Helvie, MD **Invasive Cancers Detected after Breast Cancer Screening Yielded a Negative Result: Relationship of Mammographic Density to Tumor Prognostic Factors** Radiology 2004; 230:42–48 (8)
- **Anatomía Humana.** H. Rouvière, A. Delmas. MASSON. 1987 .9ª edición. Tomo II. Págs. 336-339. (9)
- Jennifer A. Harvey, MD; Viktor E. Bovbjerg, PhD. **Quantitative Assessment of Mammographic Breast Density: Relationship with Breast Cancer Risk.** Radiology 2004; 230:29–41 (10)
- Solveig Hofvind, MSc Per Skaane, MD, PhD Bedrich Vitak, MD, PhD Hege Wang, PhD Steinar Thoresen, MD, PhD Liv Eriksen, MD Hilde Bjørndal, MD Audun Braaten, MD Nils Bjurstam, MD, PhD. **Influence of Review Design on Percentages of Missed Interval Breast Cancers: Retrospective Study of Interval Cancers in a Population-based Screening Program** Radiology 2005; 237:437–443 (11)
- Debra M. Ikeda, MD Robyn L. Birdwell, MD Kathryn F. O’Shaughnessy, PhD Edward A. Sickles, MD; R. James Brenner, MD, JD. **Computer-aided Detection Output on 172 Subtle Findings on Normal Mammograms Previously Obtained in Women with Breast Cancer Detected at Follow-Up Screening Mammography** Radiology 2004; 230:811–819 (12)
- Ukihide Tateishi, MD Cristina Gamez, MD Shaheenah Dawood, MD Henry W. D. Yeung, MD Massimo Cristofanilli, MD Homer A. Macapinlac, MD. **Bone Metastases in Patients with Metastatic Breast Cancer: Morphologic and Metabolic Monitoring of Response to Systemic Therapy with Integrated PET/CT** Radiology: Volume 247: Number 1—April 2008 (13)

- Simone Schradang, MD Christiane K. Kuhl, MD. **Mammographic, US, and MR Imaging Phenotypes of Familial Breast Cancer. *Radiology*: Volume 246: Number 1— January 2008. (14)**
- Mercidyl Gelig Thurfjell, MD, PhD Anders Lindgren, MD, PhD Erik Thurfjell, MD, PhD. **Non palpable Breast Cancer: Mammographic Appearance as Predictor of Histologic Type. *Radiology* 2002; 222:165–170 (15)**
- Allen M. Chen, MD<sup>2</sup> Bruce G. Haffty, MD Carol H. Lee, MD. **Local Recurrence of Breast Cancer after Breast Conservation Therapy in Patients Examined by Means of Stereotactic Core-Needle Biopsy. *Radiology* 2002; 225:707–712 (16)**
- Wei Tse Yang, FRCR Jenny Chang, MRCP Constantine Metreweli, FRCR, FRCR. **Patients with Breast Cancer: Differences in Color Doppler Flow and Gray-Scale US Features of Benign and Malignant Axillary Lymph Nodes. *Radiology* 2000; 215:568–573 (17)**
- Luz A. Venta, MD Christine M. Dudiak, MD Caryl G. Salomon, MD Michael E. Flisak, MD. **Sonographic Evaluation of the Breast. *RadioGraphics* 1994; 14:29-50**
- Wendie A. Berg, MD, PhD Cristina I. Campassi, MD<sup>2</sup> Olga B. Ioffe, MD. **Cystic Lesions of the Breast: Sonographic-Pathologic Correlation. *Radiology* 2003; 227:183–191 (18)**
- J. Jeffrey Carr, MD, Paul F. Hemler, PhD, Price W. Halford, MD Rita I. Freimanis, MD Robert H. Choplin, MD, Michael Y. M. Chen, MD. **Stereotactic Localization of Breast Lesions: How It Works and Methods to Improve Accuracy. *RadioGraphics* 2001; 21:463–473. (19)**
- Abid Irshad, MBBS; Susan J. Ackerman, MD; Thomas L. Pope, MD Christopher K. Moses, MD; Tihana Rumboldt, MD; Beata Panzegrau, MD. **Rare Breast Lesions: Correlation of Imaging and Histologic Features with WHO Classification. *RadioGraphics* 2008; 28:1399–1414 (20)**