

## Mama

Kelly K. Hunt, Lisa A. Newman,  
Edward M. Copeland III y Kirby I. Bland

<b>Antecedentes del tratamiento del cáncer de mama</b>	424	Factores de riesgo hormonales y no hormonales	436
<b>Embriología y anatomía funcional de la mama</b>	426	Modelos para valoración del riesgo	437
Embriología	426	Atención del riesgo	437
Anatomía funcional	426	Mutaciones de BRCA	438
Complejo pezón-areola	426	BRCA1	438
Mama inactiva y activa	427	BRCA2	438
Perfusión, inervación y linfáticos	428	Identificación de portadores de una mutación de BRCA	439
<b>Fisiología de la mama</b>	429	Pruebas para mutación de BRCA	439
Desarrollo y función de la mama	429	Prevención del cáncer en portadores de una mutación de BRCA	439
Embarazo, lactancia y envejecimiento	430	<b>Epidemiología y evolución del cáncer de mama</b>	440
Ginecomastia	430	Epidemiología	440
<b>Trastornos infecciosos e inflamatorios de la mama</b>	432	Evolución	442
Infección bacteriana	432	Cáncer de mama primario	442
Infecciones micóticas	433	Metástasis a ganglios linfáticos axilares	443
Hidradenitis supurativa	433	Metástasis distantes	443
Enfermedad de Mondor	433	<b>Histopatología del cáncer de mama</b>	443
<b>Trastornos y enfermedades benignas frecuentes de la mama</b>	433	Carcinoma <i>in situ</i>	443
Aberraciones de los procesos normales de desarrollo e involución	433	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>	444
Años reproductivos iniciales	433	Carcinoma ductal <i>in situ</i>	444
Años reproductivos tardíos	434	Carcinoma invasivo de la mama	444
Involución	434	<b>Diagnóstico del cáncer de mama</b>	446
Patología de trastornos no proliferativos	434	Exploración física	446
Enfermedad fibroquística	435	Inspección	446
Patología de trastornos proliferativos sin atipia	435	Palpación	446
Patología de enfermedades proliferativas atípicas	435	Técnicas de imagen	447
Tratamiento de algunos trastornos y enfermedades benignas de la mama	435	Mamografía	447
Quistes	435	Ductografía	448
Fibroadenomas	436	Ecografía	449
Trastornos esclerosantes	436	Resonancia magnética	450
Mastitis periductal	436	Biopsia de mama	450
Inversión del pezón	436	Lesiones no palpables	450
<b>Factores de riesgo para cáncer de mama</b>	436	Lesiones palpables	450
		<b>Estadificación y biomarcadores del cáncer de mama</b>	450
		Asignación del estadio del cáncer de mama	450
		Biomarcadores	451
		Índices de proliferación	451
		Índices de apoptosis	453

Índices de angiogénesis	453	Quimioterapia	464
Receptores de factor de crecimiento y factores de crecimiento	453	Quimioterapia adyuvante (complementaria)	464
Vía del receptor para hormona esteroidea	453	Quimioterapia neoadyuvante (preoperatoria)	464
Coexpresión de biomarcadores	454	Tratamiento endocrino neoadyuvante	465
<b>Generalidades del tratamiento para el cáncer de mama</b>	454	Tratamiento antiestrogénico	466
Cáncer de mama <i>in situ</i> (estadio 0)	454	Tratamiento endocrino ablativo	466
Cáncer de mama invasivo temprano (estadios I, IIA o IIB)	455	Tratamiento con anticuerpo anti-HER-2/ <i>neu</i>	467
Cánceres de mama regional y local y regional avanzado (estadios IIIA o IIIB)	456	<b>Situaciones clínicas especiales</b>	467
Ganglios linfáticos mamarios internos	456	Telorrea	467
Metástasis distantes (estadio IV)	456	Telorrea unilateral	467
Recurrencia local y regional	457	Telorrea bilateral	467
Pronóstico del cáncer de mama	457	Metástasis en ganglios linfáticos axilares al inicio de un cáncer primario desconocido	467
<b>Técnicas quirúrgicas en el tratamiento del cáncer de mama</b>	457	Cáncer de mama durante el embarazo	467
Biopsia escisional con localización por aguja	457	Cáncer de mama en varones	468
Biopsia de ganglio linfático centinela	458	Tumores filoides	468
Conservación de la mama	460	Carcinoma inflamatorio de la mama	468
Mastectomía y disección axilar	461	Cánceres de mama poco frecuentes	469
Mastectomía radical modificada	461	Carcinoma de células escamosas (epidermoide)	469
Reconstrucción de la mama y de la pared torácica	462	Carcinoma adenoide quístico	469
<b>Tratamientos no quirúrgicos para el cáncer de mama</b>	463	Carcinoma apocrino	469
Radioterapia	463	Sarcomas	469
		Linfomas	469

## ANTECEDENTES DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama, con su causa incierta, ha capturado la atención de los cirujanos en todas las épocas. A pesar de siglos de laberintos teóricos y preguntas científicas, el cáncer de mama aún es una de las enfermedades humanas más temibles.<sup>1-12</sup> La historia de los esfuerzos para afrontar el cáncer de mama es compleja y todavía no existe una conclusión satisfactoria como en las enfermedades en las que la causa y la curación se conocen. Sin embargo, se lograron adelantos para disminuir los horrores que antes devastaron el cuerpo y la psique. En la actualidad 50% de las mujeres estadounidenses consultará a su cirujano por una enfermedad de la mama, en 25% se obtendrá una biopsia de mama y 12% desarrollará alguna variante de cáncer de mama.

El Papiro quirúrgico de Smith (3000 a 2500 a. C.) es el primer documento conocido que se refiere al cáncer de mama. Aunque el cáncer se presentó en un varón, la descripción incluyó la mayor parte de las características clínicas frecuentes. En relación con este cáncer, el autor concluyó: “no hay tratamiento”.<sup>1</sup> Hubo pocas referencias históricas del cáncer de mama hasta el siglo I. En *De Medicina*, Celso comentó el valor de las operaciones para el cáncer de mama temprano: “Ninguno de éstos puede extirparse excepto los *cacoethes* (cáncer temprano), el resto se irrita con cualquier método de curación. Cuanto más violenta es la operación, con mayor enojo crecen.”<sup>2</sup> En el siglo II, Galeno escribió su observación clínica clásica: “Con frecuencia observamos en la mama un tumor que semeja con exactitud al cangrejo. Así como el cangrejo tiene patas en ambos lados de su cuerpo, también en esta enfermedad las venas que se extienden fuera del crecimiento anormal toman la forma de las patas de ese animal. A menudo hemos curado esta enfermedad en sus etapas tempranas, pero una vez que alcanza un tamaño grande nadie lo ha hecho. En todas las operaciones intentamos extirpar el tumor en el círculo en el que colinda con el tejido sano.”<sup>3</sup>

El sistema galénico de la medicina atribuyó los cánceres a un exceso de bilis negra y concluyó que la escisión de un brote corporal local no curaría

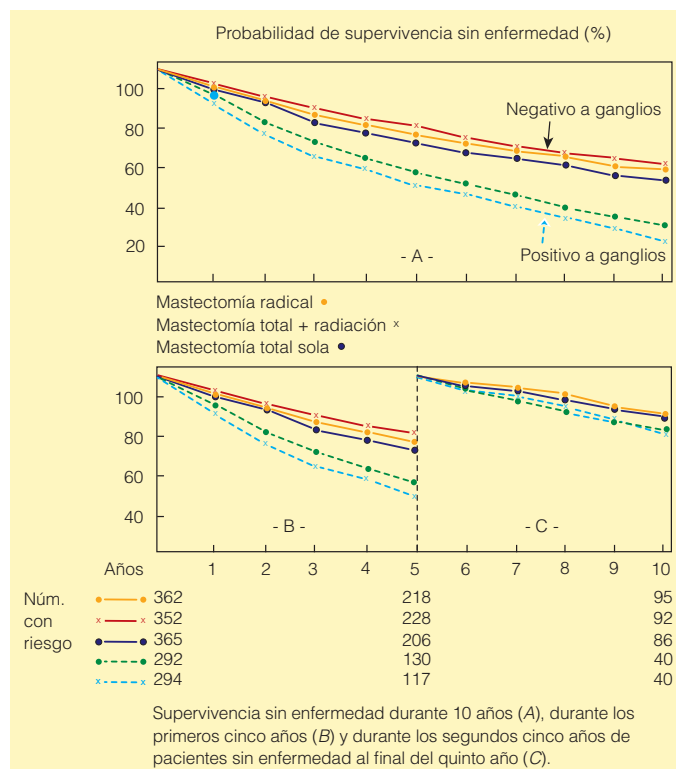
el desequilibrio sistémico. Las teorías defendidas por Galeno dominaron la medicina hasta el Renacimiento. La mayoría de los cirujanos respetados consideraba que la intervención quirúrgica era un esfuerzo fútil y mal aconsejado. No obstante, a partir de Morgagni se efectuaron con mayor frecuencia resecciones quirúrgicas, incluso algunos intentos iniciales de mastectomía y disección axilar. Le Dran repudió la teoría humoral de Galeno en el siglo XVIII y afirmó que el cáncer de mama es una enfermedad local que se disemina por los vasos linfáticos hacia los ganglios linfáticos axilares. Cuando operaba a una mujer con cáncer de mama, extirpaba de manera rutinaria cualquier ganglio linfático axilar crecido.<sup>5</sup>

En el siglo XIX Moore, del *Middlesex Hospital*, de Londres, enfatizó la resección completa de la mama por cáncer y afirmó que también debían extirparse todos los ganglios linfáticos axilares palpables.<sup>11</sup> En una presentación ante la *British Medical Association* realizada en 1877, Banks apoyó los conceptos de Moore y aconsejó la resección de los ganglios linfáticos axilares aun cuando la linfadenopatía palpable no fuera obvia puesto que a menudo había una alteración oculta de los ganglios linfáticos axilares. Halsted y Meyer publicaron sus operaciones para el tratamiento del cáncer de mama en 1894.<sup>4</sup> Al demostrar tasas de control local y regional superiores después de la resección radical establecieron a la mastectomía radical como el tratamiento último para esa era. Tanto Halsted como Meyer recomendaron la disección completa de los ganglios linfáticos axilares de los niveles I a III. Ambos resecaban en forma rutinaria el nervio del serrato anterior y el haz neurovascular toracodorsal con el contenido axilar.

En 1943, Haagensen y Stout describieron los signos graves del cáncer de mama, que incluyeron: a) edema de la piel de la mama, b) ulceración de la piel, c) fijación a la pared torácica, d) un ganglio linfático axilar >2.5 cm de diámetro y e) ganglios linfáticos axilares fijos. Las mujeres con dos o más signos tenían una tasa de recurrencia local de 42% y una supervivencia sin enfermedad a cinco años de sólo 2%.<sup>6</sup> Con base en estos hallazgos declararon que las mujeres con signos graves ya no podían curarse mediante una intervención quirúrgica radical. Con base en estos criterios de inoperabilidad se excluyó de la operación a cerca de 25% de las mujeres. En la actualidad, con la detección amplia por mamografía, estos cánceres

de mama avanzados se encuentran sólo en 10% de las mujeres. En 1948, Patey y Dyson, del *Middlesex Hospital*, de Londres, aconsejaron una mastectomía radical modificada para el tratamiento del cáncer de mama operable avanzado y explicaron: “En tanto no se desarrolle un medicamento general eficaz para el tratamiento del carcinoma de la mama, una proporción alta de estos casos está condenada a morir”.<sup>12</sup> Su técnica comprendió la extirpación de la mama y los ganglios linfáticos axilares con preservación del músculo pectoral mayor. Demostraron que la extirpación del músculo pectoral menor permite el acceso y la eliminación de los ganglios linfáticos axilares de los niveles I a III. Más tarde, Madden aconsejó una mastectomía radical modificada que preservaba los músculos pectorales tanto mayor como menor e incluso este método evitaba la disección completa de los ganglios linfáticos axilares apicales (nivel III).<sup>7</sup>

En la década de 1970 se dio una transición de la mastectomía radical de Halsted a la mastectomía radical modificada como el procedimiento quirúrgico que los cirujanos estadounidenses utilizaban con mayor frecuencia para el cáncer de mama. Esta transición reconoció que: a) no era esencial extirpar el músculo pectoral mayor para el control local y regional del cáncer de mama en estadios I y II, y b) ni la mastectomía radical modificada ni la mastectomía radical de Halsted lograban de modo constante el control local y regional del cáncer de mama en estadio III. El estudio *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-04*, que condujeron Fisher et al., comparó los tratamientos locales y regionales del cáncer de mama. Se obtuvieron estimaciones de las tablas de mortalidad de las 1 665 mujeres que se incluyeron y siguieron por una media de 120 meses (fig. 17-1). En este estudio se distribuyó al azar a mujeres con ganglios clínicamente negativos en tres grupos: a) mastectomía radical de Halsted, b) mastectomía total aunada a radioterapia y c) mastectomía total sola (MT). Las mujeres con ganglios positivos en la clínica se trataron con mastectomía radical de Halsted o mastectomía total más radioterapia. Este estudio inscribió pacientes entre 1971 y 1974, una época previa a la disponibilidad amplia de tratamiento sistémico efectivo para cáncer mamario. Por lo tanto, los resultados de ese estudio reflejan la supervivencia relacionada sólo con el tratamiento local y regional. No se observaron diferencias en la supervivencia entre los tres grupos de mujeres con ganglios negativos ni entre los dos grupos de mujeres con ganglios positivos (fig. 17-1A). De



**Figura 17-1.** Resultados del *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-04 (NSABP B-04)*. Supervivencia sin enfermedad en mujeres tratadas mediante mastectomía radical (círculos naranja), mastectomía total más radiación (x), o mastectomía total sola (círculos azules). (Tomada de Fisher B et al: *Ten-Year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation*. N Engl J Med 312:674, 1985, con autorización. Copyright © Massachusetts Medical Society. All rights reserved.)

## PUNTOS CLAVE

1. La mama recibe su principal suministro sanguíneo de las ramas perforantes de la arteria mamaria interna, ramas laterales de las arterias intercostales posteriores y ramas de la arteria axilar, incluidas las ramas torácica superior, torácica lateral y pectoral de la arteria toracoacromial.
2. Los ganglios linfáticos axilares casi siempre reciben más de 75% del drenaje linfático de la mama, el resto fluye por los vasos linfáticos que acompañan a las ramas perforantes de la arteria mamaria interna y penetra al grupo paraesternal (mamario interno) de ganglios linfáticos.
3. El desarrollo y la función mamarios se inician por diversos estímulos hormonales, los principales efectos tróficos están modulados por el estrógeno, progesterona y prolactina.
4. Los trastornos y enfermedades benignos de la mama se relacionan con procesos normales de la vida reproductiva y la involución, y existe un espectro de alteraciones mamarias que va desde la normalidad al trastorno y a la enfermedad (clasificación de las alteraciones en el desarrollo normal e involución).
5. Para calcular el riesgo de cáncer de mama con el modelo de Gail, los factores de riesgo de una mujer se traducen en una calificación de riesgo general mediante la multiplicación de sus riesgos relativos de varias categorías. Luego, la calificación de riesgo se compara con un riesgo poblacional ajustado de cáncer de mama para conocer el riesgo individual de la mujer. Este modelo no es apropiado para las mujeres con mutación conocida de *BRCA1* o *BRCA2*, ni para aquellas con carcinoma *in situ* lobulillar o ductal.
6. El uso rutinario del mamograma de detección en las mujeres  $\geq 50$  años de edad disminuye 33% la mortalidad por cáncer de mama.
7. La biopsia con aguja gruesa es el método preferido para el diagnóstico de anomalías mamarias palpables y no palpables.
8. Cuando se establece el diagnóstico de cáncer de mama, el cirujano debe conocer el estadio clínico, las características histológicas y los niveles de los biomarcadores apropiados antes de iniciar el tratamiento local.
9. La disección del ganglio centinela es el método preferido para establecer el estadio de los ganglios linfáticos regionales en las mujeres con cáncer de mama invasivo y ganglios negativos a la exploración clínica.
10. La mejor forma de tomar decisiones para el tratamiento local-regional y sistémico de una paciente particular con cáncer de mama es mediante una estrategia terapéutica multidisciplinaria.

manera correspondiente, no se identificaron diferencias en la supervivencia durante el primer y el segundo periodos de vigilancia de cinco años (fig. 17-1B y C). Estos patrones de equivalencia general de supervivencia han persistido a los 25 años de seguimiento.<sup>13</sup>

Otros estudios clínicos prospectivos que compararon la mastectomía radical de Halsted con la mastectomía radical modificada fueron el *Manchester Trial*, publicado por Turner et al., y el *University of Alabama Trial*, dado a conocer por Maddox et al.<sup>8,9</sup> En ambos estudios el tipo de procedimiento quirúrgico no influyó en las tasas de recurrencia de pacientes con cáncer de mama en estadios I y II. El criterio para incluirse en el *Alabama Breast Cancer Project* (1975 a 1978) fue un cáncer de mama T1 a T3 sin metástasis a distancia evidentes. Las pacientes se sometieron a mastectomía radical o radical modificada. Aquellas con ganglios positivos recibieron quimioterapia adyuvante con ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo o melfalán coadyuvante. Tras un periodo de seguimiento de 15 años se demostró que ningún tipo de cirugía o quimioterapia modificó la supervivencia total o sin enfermedad local y regional.<sup>8</sup> A partir de la década de 1970 se lograron grandes adelantos en la integración de la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia para controlar la enfermedad local y regional, mejorar la supervivencia e incrementar la posibilidad de conservar la mama. El control local y regional se logra en casi 80% de mujeres con cánceres de mama avanzados.

## EMBRIOLOGÍA Y ANATOMÍA FUNCIONAL DE LA MAMA

### Embriología

Dos bandas ventrales de ectodermo engrosado (rebordes mamarios, líneas lácteas) son evidentes en el embrión hacia la quinta o sexta semana del desarrollo fetal.<sup>14</sup> En casi todos los mamíferos se desarrollan pares de mamas a lo largo de estos rebordes, que se extienden desde la base del miembro anterior (futura axila) hasta la región del miembro caudal (área inguinal). Estos rebordes no son prominentes en el embrión humano y desaparecen después de un corto tiempo, excepto las porciones pequeñas que pueden persistir en la región pectoral. Pueden aparecer mamas accesorias (*polimastia*) o pezones accesorios (*politelia*) a lo largo de la línea láctea (fig. 17-2) cuando la regresión normal falla. Cada mama se desarrolla cuando una invaginación de ectodermo forma una yema de tejido primario en el mesénquima. La yema primaria, a su vez, inicia el desarrollo de 15 a 20 yemas secundarias. A partir de las yemas secundarias se desarrollan cordones epiteliales que se extienden hacia el mesénquima circundante. Se forman los conductos mayores (lactíferos), que se abren en una fosa mamaria superficial. Durante la infancia una proliferación del mesénquima transforma la fosa mamaria en un pezón. El resultado es un pezón invertido si la fosa no se eleva sobre el nivel de la piel. Esta malformación congénita ocurre en 4% de los lactantes. Las mamas son idénticas en varones y mujeres al nacimiento, y sólo muestran la presencia de conductos mayores. El crecimiento de la mama puede ser obvio y es posible que se produzca galactorrea, que se denomina *leche de brujas*. Estos fenómenos transitorios ocurren en respuesta a hormonas maternas que cruzan la placenta.

Las mamas permanecen sin desarrollarse en las mujeres hasta la pubertad, cuando crecen en respuesta al estrógeno y la progesterona ováricos, que inician la proliferación de los elementos de tejido epitelial y conjuntivo. Sin embargo, el desarrollo de las mamas es incompleto hasta que se presenta el embarazo. La ausencia de la mama (*amastia*) es poco frecuente y se debe a una detención del desarrollo del reborde mamario que ocurre durante la sexta semana fetal. El síndrome de Poland consiste en hipoplasia o ausencia total de la mama, defectos en los cartílagos costales y las costillas, hipoplasia de los tejidos subcutáneos de la pared del tórax y braquiesindactilia. La hipoplasia mamaria también puede inducirse de modo iatrogénico antes de la pubertad por traumatismos, infecciones o radioterapia. La *sinmastia* es una anomalía rara que se reconoce como una membrana entre las mamas a través de la línea media. Menos de 1% de los lactantes presenta pezones accesorios (*politelia*) y pueden acompañarse de anomalías de las vías urinarias (agenesia y cáncer renales), anomalías del sistema cardiovascular (alteraciones de la conducción, hipertensión, anomalías cardíacas congénitas) y otros trastornos (estenosis pilórica, epilepsia, anomalías del oído, artrogriposis). Las mamas supernumerarias



**Figura 17-2.** Línea láctea mamaria. (Tomada de Bland et al,<sup>14</sup> p 214, con autorización. Copyright Elsevier.)

rias pueden adquirir cualquier configuración a lo largo de la línea láctea mamaria, pero con mayor frecuencia se presentan entre el pezón de localización normal y la sínfisis púbica. Los síndromes de Turner (agenesia y disgenesia ováricas) y de Fleischer (desplazamiento de los pezones e hipoplasia renal bilateral) pueden tener polimastia como un componente. El tejido mamario axilar accesorio es raro y suele ser bilateral.

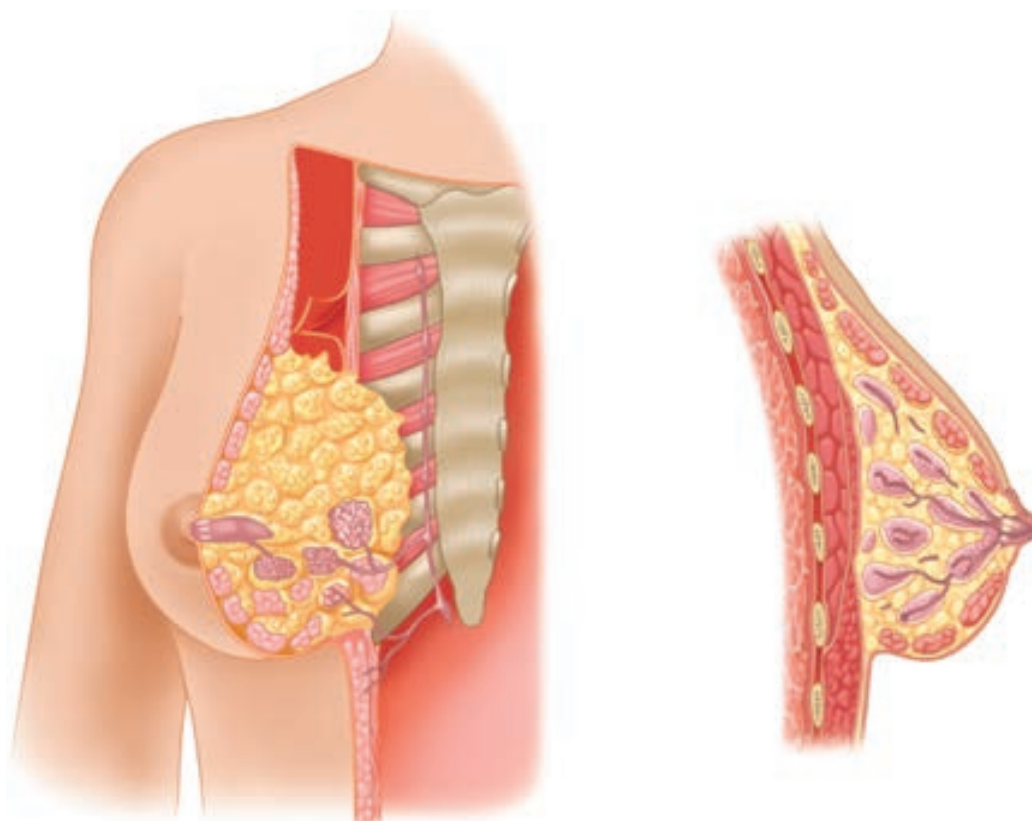
### Anatomía funcional

La mama se compone de 15 a 20 lóbulos (fig. 17-3), cada uno constituido por varios lobulillos.<sup>15</sup> Bandas fibrosas de tejido conjuntivo (ligamentos suspensores de Cooper) cruzan la mama, se insertan en forma perpendicular en la dermis y brindan apoyo estructural. La mama femenina madura se extiende desde el nivel de la segunda o tercera costilla hasta el pliegue inframamario en la sexta o séptima costilla. En sentido transversal se extiende del borde externo del esternón hasta la línea axilar anterior. La superficie profunda o posterior de la mama descansa en la fascia de los músculos pectoral mayor, serrato mayor y oblicuo mayor del abdomen, y la extensión superior de la vaina del recto. La bolsa retromamaria puede identificarse en la superficie posterior de la mama entre su fascia de revestimiento y la fascia del pectoral mayor. La cola axilar de Spence se extiende hacia afuera a través del pliegue axilar anterior. El cuadrante superior externo de la mama contiene mayor volumen de tejido que los otros cuadrantes. La mama tiene una forma cónica protuberante. La base del cono es más o menos circular y mide 10 a 12 cm de diámetro. Grandes variaciones en el tamaño, el contorno y la densidad de la mama son obvias entre las mujeres. La mama de mujeres nulíparas tiene una configuración hemisférica con un aplanamiento característico arriba del pezón. Las mamas crecen y aumentan de volumen y densidad con la estimulación hormonal que acompaña el embarazo y la lactancia, en tanto que en el envejecimiento asumen una configuración plana, flácida y más pendular con disminución del volumen.

### Complejo pezón-areola

La epidermis del complejo pezón-areola está pigmentada y arrugada de manera variable. Durante la pubertad, el pigmento se oscurece y el pezón toma una configuración elevada. La areola crece y la pigmentación se incrementa en el embarazo. La areola contiene glándulas sebáceas, sudorí-





**Figura 17-3.** Anatomía de la mama. Corte tangencial y transversal (sagital) de la mama y la pared torácica. (Tomada de Romrell et al,<sup>15</sup> p 20, con autorización. Copyright Elsevier.)

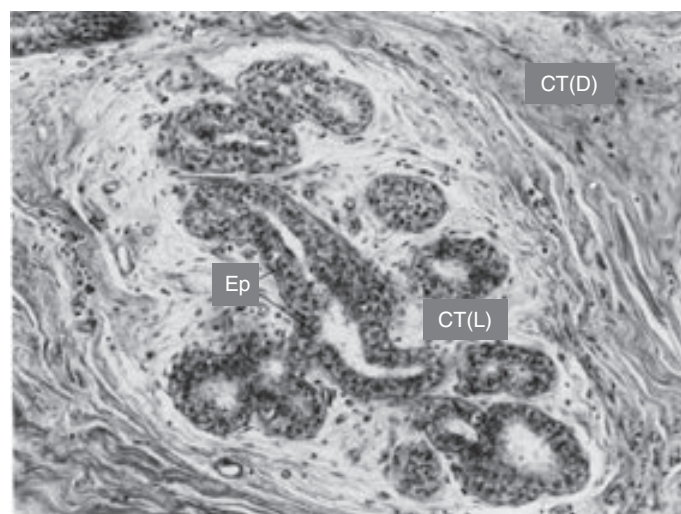
paras y accesorias que producen elevaciones pequeñas en la superficie de la misma (tubérculos de Montgomery). Fibras de haces de músculo liso, situadas en forma circunferencial en el tejido conjuntivo denso y de manera longitudinal a lo largo de los conductos mayores, se extienden hacia arriba al pezón, donde ocasionan la erección del mismo en respuesta a diversos estímulos sensoriales. La papila dérmica en la punta del pezón contiene múltiples terminaciones nerviosas sensoriales y corpúsculos de Meissner. Esta inervación sensorial abundante tiene importancia funcional porque la succión por el lactante inicia una cadena de fenómenos neurohumorales que producen la expulsión de la leche.

### Mama inactiva y activa

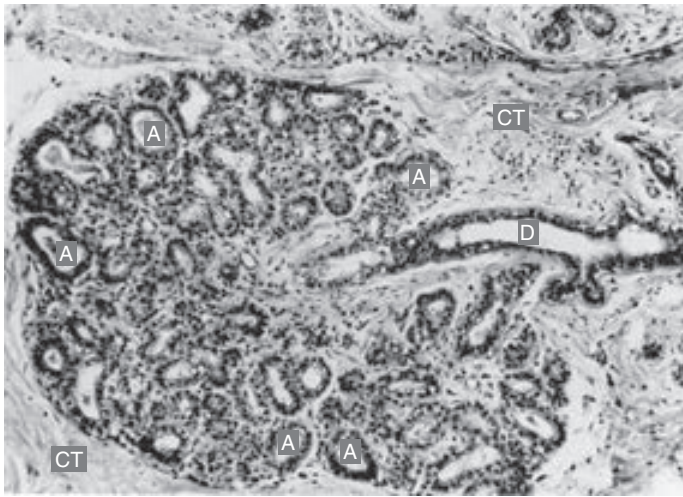
Cada lóbulo de la mama termina en un conducto mayor (lactífero) (de 2 a 4 mm de diámetro) que se abre a través de un orificio contraído (0.4 a 0.7 mm de diámetro) en la ampolla del pezón (fig. 17-3). Justo abajo del complejo pezón-areola, cada conducto mayor tiene una porción dilatada (seno lactífero), recubierta con epitelio escamoso estratificado. Los conductos mayores están recubiertos con dos capas de células cuboidales, en tanto que los menores sólo tienen una capa de células cilíndricas o cuboidales. Entre las células epiteliales de la lámina basal se encuentran células mioepiteliales de origen ectodérmico que contienen miofibrillas. El epitelio es escaso en la mama inactiva y consiste sobre todo en epitelio ductal (fig. 17-4). Los conductos menores son similares a un cordón con luces pequeñas en la fase inicial del ciclo menstrual. Con la estimulación estrogénica al momento de la ovulación, la altura del epitelio alveolar aumenta, la luz de los conductos se torna más prominente y se acumulan algunas secreciones. El epitelio alveolar regresa cuando la estimulación hormonal disminuye.

Con el embarazo la mama experimenta una maduración proliferativa y del desarrollo. Conforme la mama crece en respuesta a la estimulación hormonal, linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos se acumulan dentro de los tejidos conjuntivos. Los conductos menores se ramifican y se desarrollan alvéolos. El desarrollo de los alvéolos es asimétrico y pueden ocurrir variaciones en el grado de desarrollo dentro de un lobulillo aislado (fig. 17-5). Con el parto, el crecimiento de las mamas se debe a hipertrofia del epitelio alveolar y acumulación de productos secretores en la luz de los conductos menores. El epitelio alveolar contiene retículo endoplásmico

abundante, mitocondrias grandes, complejos de Golgi y lisosomas densos. El epitelio alveolar produce dos sustancias distintas: a) el componente proteínico de la leche, que se sintetiza en el retículo endoplásmico (secreción merocrina), y b) el componente lípido de la leche (secreción apocrina), que se forma como gotitas de lípido libres en el citoplasma. La leche que se expulsa en los primeros días del posparto se denomina *calostro* y su contenido en lípidos es bajo pero incluye grandes cantidades de anticuerpos; estos últimos provienen de los linfocitos y las células plasmáticas que se acumulan en los tejidos conjuntivos de la mama. Con la disminución subsiguiente del número de estas células, la producción de calostro se reduce y se expulsa leche abundante en lípidos.



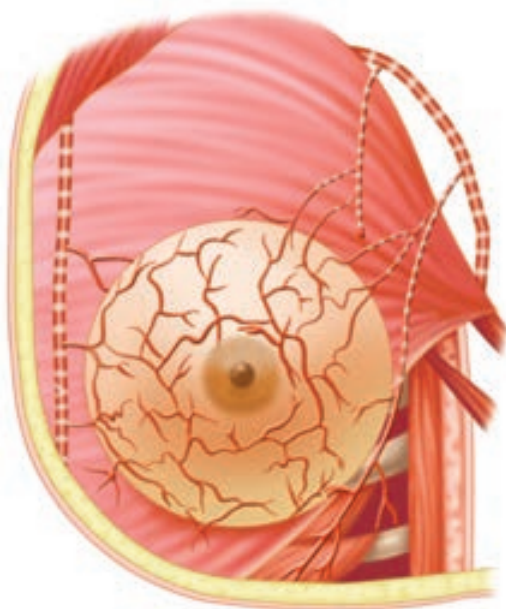
**Figura 17-4.** Mama humana inactiva (x160). El epitelio (Ep), que es principalmente ductal, está incluido en tejido conjuntivo laxo (CT(L)). Tejido conjuntivo denso (CT(D)) rodea el lobulillo. (Reproducida con autorización de Romrell et al,<sup>15</sup> p 22. Copyright Elsevier.)



**Figura 17-5.** Mama humana activa: embarazo y lactancia (×160). El epitelio alveolar se hace evidente durante el periodo proliferativo temprano. Se muestran un alvéolo (A) y un conducto (D). El alvéolo está rodeado por tejido conjuntivo celular (CT). (Tomada de Romrell et al,<sup>15</sup> p 23, con autorización. Copyright Elsevier.)

### Perfusión, innervación y linfáticos

La mama recibe su perfusión principal de: a) ramas perforantes de la arteria mamaria interna, b) ramas externas de las arterias intercostales posteriores y c) ramas de la arteria axilar, incluidas la torácica superior, la torácica inferior y las ramas pectorales de la arteria acromiotorácica (fig. 17-6). La segunda, tercera y cuarta perforantes intercostales anteriores y las ramas de la arteria mamaria interna se ramifican en la mama como arterias mamarias mediales. La arteria torácica inferior o mamaria externa da ramas a los músculos serrato mayor, pectorales mayor y menor, y subescapular. Asimismo origina las ramas mamarias externas. Las venas de la mama y de la pared torácica siguen el trayecto de las arterias con drenaje venoso a la axila. Los tres grupos principales de venas son: a) ramas perforantes de la vena mamaria interna, b) ramas perforantes de las venas intercostales posteriores y c) tributarias de la vena axilar. El plexo venoso vertebral de Batson, que reviste las vértebras y se extiende desde la base del cráneo hasta el sacro, puede proveer una vía para metástasis del cáncer de



**Figura 17-6.** Irrigación sanguínea de la mama, la axila y la pared torácica. (Tomada de Romrell et al,<sup>15</sup> p 28, con autorización. Copyright Elsevier.)

mama a vértebras, cráneo, huesos de la pelvis y sistema nervioso central. Por lo general los vasos linfáticos siguen un trayecto paralelo a los vasos sanguíneos.

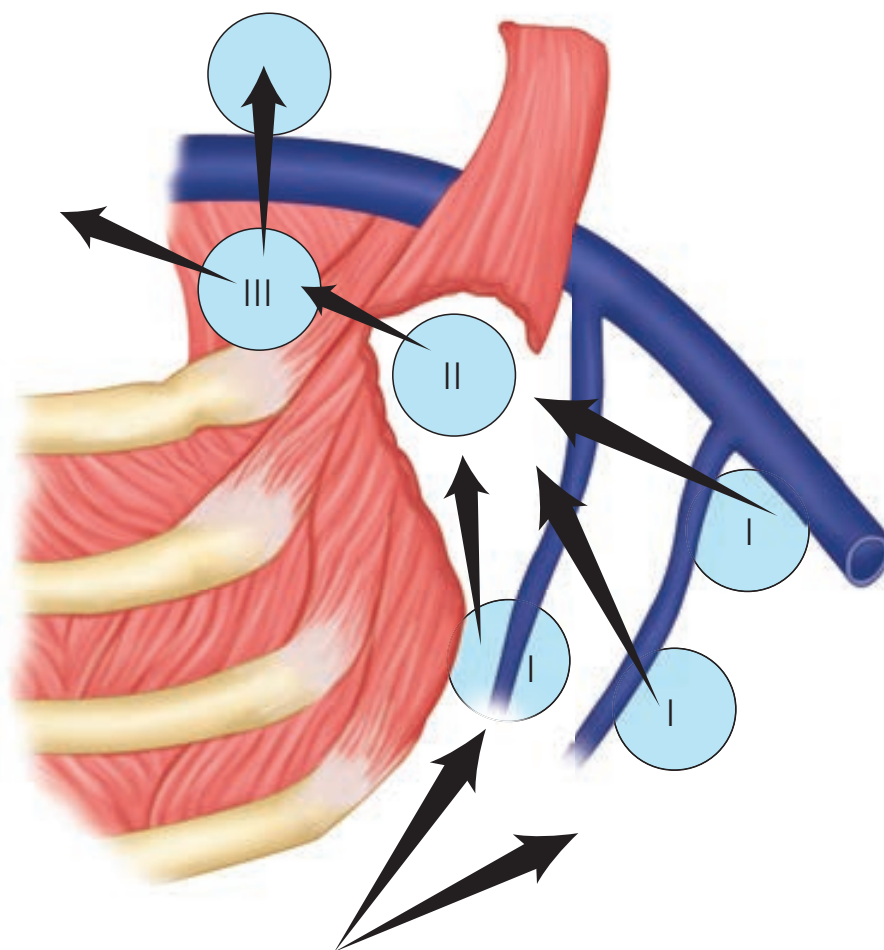
Las ramas cutáneas externas de los nervios intercostales tercero a sexto proporcionan la innervación sensorial de la mama (ramas mamarias externas) y de la pared anteroexterna del tórax. Estas ramas salen de los espacios intercostales entre hendiduras del músculo serrato mayor. Ramas cutáneas que surgen del plexo cervical, en específico de las ramas anteriores del nervio supraclavicular, innervan un área limitada de piel en la porción superior de la mama. El nervio intercostohumeral es la rama cutánea externa del segundo nervio intercostal y puede visualizarse durante la disección quirúrgica de la axila. La resección del nervio intercostohumeral ocasiona pérdida de la sensación de la superficie interna del brazo.

Los límites del drenaje linfático de la axila no están bien definidos y se observa una variación considerable en la posición de los ganglios linfáticos axilares. Los seis grupos de ganglios linfáticos axilares que los cirujanos identifican (figs. 17-7 y 17-8) son: a) el grupo de la vena axilar (externo), consistente en cuatro a seis ganglios linfáticos, que se sitúan en la parte interna o posterior de la vena y reciben la mayor parte del drenaje linfático de la extremidad superior; b) el grupo mamario externo (grupo anterior o pectoral) constituido por cinco o seis ganglios linfáticos, situados a lo largo del borde inferior del músculo pectoral menor contiguos a los vasos mamarios externos y que reciben la mayor parte del drenaje linfático de la superficie externa de la mama; c) el grupo escapular (posterior o subescapular) formado por cinco a siete ganglios linfáticos, que se localizan a lo largo de la pared posterior de la axila en el borde externo de la escápula contiguos a los vasos subescapulares y reciben el drenaje linfático en particular de la parte posterior e inferior de la nuca y posterior del tronco y el hombro; d) el grupo central consistente en tres a cuatro grupos de ganglios linfáticos, que están incluidos en la grasa de la axila, se sitúan justo atrás del músculo pectoral menor y reciben el drenaje linfático de la vena axilar, la mamaria externa, grupos escapulares de ganglios linfáticos y directamente de la mama; e) el grupo subclavicular (apical) constituido por 6 a 12 grupos de ganglios linfáticos, que se encuentran atrás y arriba del borde superior del músculo pectoral menor y reciben drenaje linfático de todos los otros grupos de ganglios linfáticos axilares, y f) el grupo interpectoral (de Rotter) formado por uno a cuatro ganglios linfáticos, que están interpuestos entre el pectoral mayor y el menor, y reciben en forma directa el drenaje linfático de la mama. La linfa que pasa a través del grupo interpectoral de ganglios linfáticos pasa directamente a los grupos central y subclavicular.



**Figura 17-7.** Vías linfáticas de la mama. Las flechas indican la dirección del flujo linfático. (Tomada de Romrell et al,<sup>15</sup> p 30, con autorización. Copyright Elsevier.)





**Figura 17-8.** Grupos de ganglios linfáticos axilares. El nivel I incluye los ganglios linfáticos que se localizan afuera del músculo pectoral menor (PM); el nivel II comprende los ganglios linfáticos situados en la profundidad del PM y el nivel III lo constituyen los ganglios linfáticos mediales al PM. Las flechas indican la dirección del flujo linfático. También se ilustran la vena axilar con sus principales tributarias y el grupo de ganglios linfáticos supraclaviculares. (Tomada de Romrell et al,<sup>15</sup> p 32, con autorización. Copyright Elsevier.)

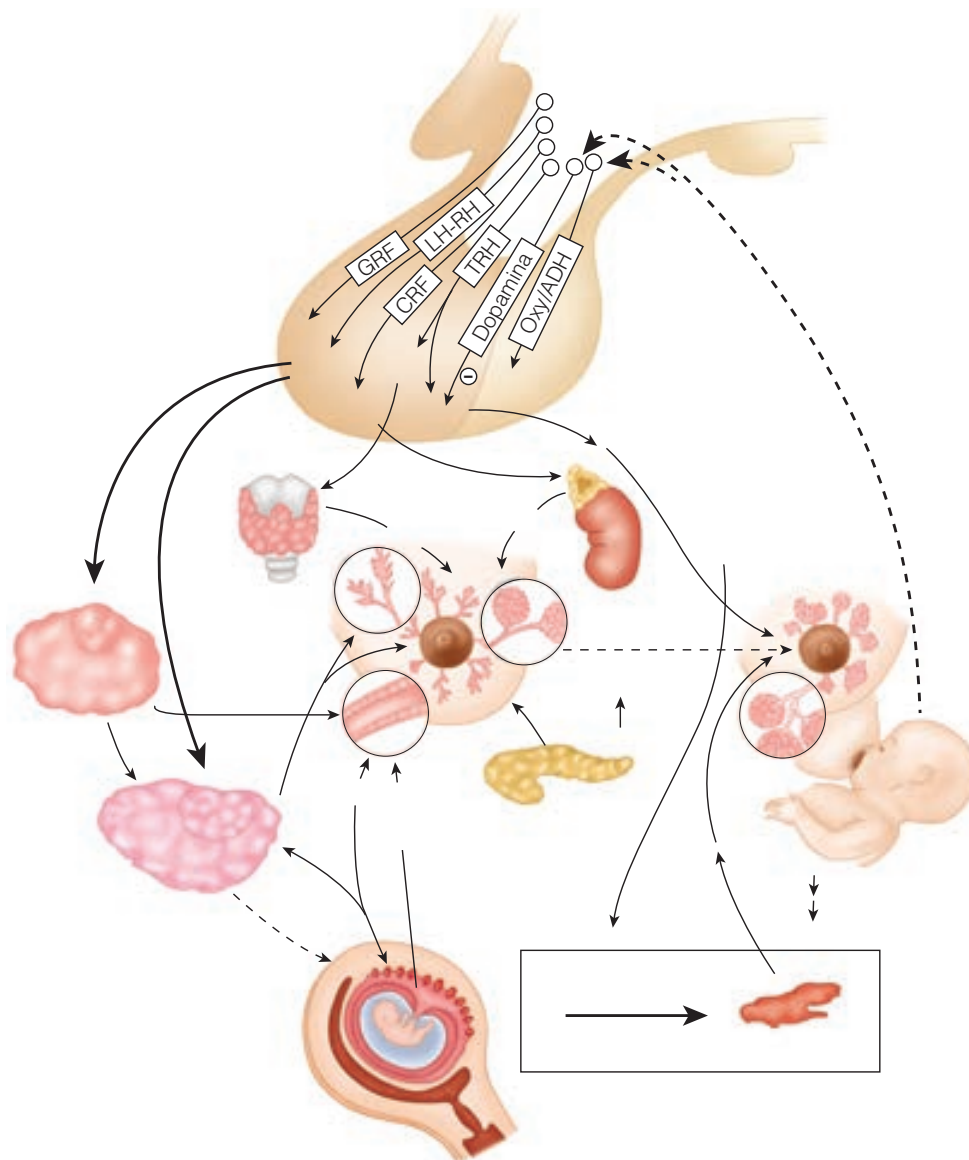
Como se ilustra en la [figura 17-8](#), los grupos de ganglios linfáticos se clasifican en niveles de acuerdo con su relación con el músculo pectoral menor. Los ganglios linfáticos que se localizan afuera o abajo del borde inferior del músculo pectoral menor se denominan *ganglios linfáticos de nivel I* e incluyen los grupos de la vena axilar, la mamaria externa y la escapular. Los ganglios linfáticos situados en la parte superficial o profunda del músculo pectoral menor se denominan *ganglios linfáticos de nivel II* y comprenden los grupos central e interpectoral. Los ganglios linfáticos que se ubican en la parte interna o arriba del borde superior del músculo pectoral menor se designan *ganglios linfáticos de nivel III* y consisten en el grupo subclavicular. El plexo de vasos linfáticos de la mama surge en el tejido conjuntivo interlobulillar y en las paredes de los conductos lactíferos, y se comunica con el plexo subareolar de los vasos linfáticos. Los vasos linfáticos eferentes de la mama pasan alrededor del borde externo del músculo pectoral mayor y perforan la fascia clavipectoral para terminar en el grupo mamario externo (anterior, pectoral) de ganglios linfáticos. Algunos vasos linfáticos pueden seguir directamente al grupo subescapular (posterior, escapular) de ganglios linfáticos. Desde la parte superior de la mama, unos cuantos vasos linfáticos pasan de manera directa al grupo subclavicular (apical) de ganglios linfáticos. Por lo general los ganglios linfáticos axilares reciben >75% del drenaje linfático de la mama. El resto se deriva sobre todo de la superficie interna de la mama, fluye a través de los vasos linfáticos que acompañan a las ramas perforantes de la arteria mamaria interna y penetra en el grupo de ganglios linfáticos paraesternales (mamario interno).

## FISIOLOGÍA DE LA MAMA

### Desarrollo y función de la mama

Una diversidad de estímulos hormonales, entre ellos estrógenos, progesterona, prolactina, oxitocina, hormona tiroidea, cortisol y hormona del cre-

cimiento, inicia el desarrollo y la función de la mama.<sup>16,17</sup> En especial los estrógenos, la progesterona y la prolactina tienen efectos tróficos intensos que son esenciales para el desarrollo y la función normales de la mama. Los estrógenos inician el desarrollo de los conductos, en tanto que la progesterona tiene a su cargo la diferenciación del epitelio y el desarrollo lobulillar. La prolactina es el principal estímulo hormonal para la lactogénesis hacia el final del embarazo y durante el posparto. Incrementa los receptores hormonales y estimula el desarrollo epitelial. La [figura 17-9](#) ilustra la secreción de hormonas neurotróficas del hipotálamo, el cual se encarga de la regulación de la secreción de las hormonas que afectan a los tejidos mamarios. Las gonadotropinas hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante de los folículos (FSH) regulan la liberación de estrógeno y progesterona de los ovarios. La liberación de LH y FSH de las células basófilas de la hipófisis anterior está regulada por la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) del hipotálamo. Efectos de retroalimentación positivos y negativos del estrógeno y la progesterona regulan la secreción de LH, FSH y GnRH. Estas hormonas se encargan del desarrollo, la función y la conservación de los tejidos mamarios ([fig. 17-10](#)). En mujeres recién nacidas, las concentraciones circulantes de estrógeno y progesterona disminuyen después del nacimiento y permanecen bajas durante toda la niñez a causa de la sensibilidad del eje hipotálamico-hipofisario a la retroalimentación negativa por estas hormonas. La sensibilidad del eje hipotálamico-hipofisario a la retroalimentación negativa disminuye con el inicio de la pubertad y su sensibilidad a la retroalimentación positiva por estrógenos aumenta. Estos acontecimientos fisiológicos inician un incremento de la secreción de GnRH, FSH y LH, y por último un aumento de la secreción de estrógeno y progesterona por los ovarios, lo que conduce al establecimiento del ciclo menstrual. Al principio de este último se observa un incremento del tamaño y la densidad de las mamas, seguido por congestión de los tejidos mamarios y proliferación epitelial. La congestión mamaria remite y la proliferación epitelial disminuye al comienzo de la menstruación.



**Figura 17-9.** Esquema general del control neuroendocrino del desarrollo y la función de la mama. ADH, hormona antidiurética; CRF, factor liberador de corticotropina; GRF, factor liberador de hormona del crecimiento; LH-RH, hormona liberadora de hormona luteinizante; Oxy, oxitocina; TRH, hormona liberadora de tirotropina. [Reproducida con autorización a partir de Kass R et al. *Breast physiology: normal and abnormal development and function*. En: Bland and Copeland (eds). *The Breast: Comprehensive management of benign and Malignant Disorders*. Philadelphia: Saunders, 2004, p 54. Derechos reservados Elsevier.]

### Embarazo, lactancia y envejecimiento

Durante el embarazo es obvio un marcado aumento de los estrógenos y las progestinas ováricos y placentarios circulantes, que da inicio a alteraciones notables en la forma y en el tejido de la mama (fig. 17-10B).<sup>16-18</sup> La mama crece conforme el epitelio ductal y lobulillar proliferan, la piel areolar se oscurece y las glándulas areolares accesorias de Montgomery se tornan prominentes. Conductos menores se ramifican y desarrollan en el primer y el segundo trimestres. Durante el tercer trimestre se acumulan gotitas de grasa en el epitelio alveolar y el calostro llena los espacios alveolares y ductales. Al final del embarazo la prolactina estimula la síntesis de grasas y proteínas de la leche.

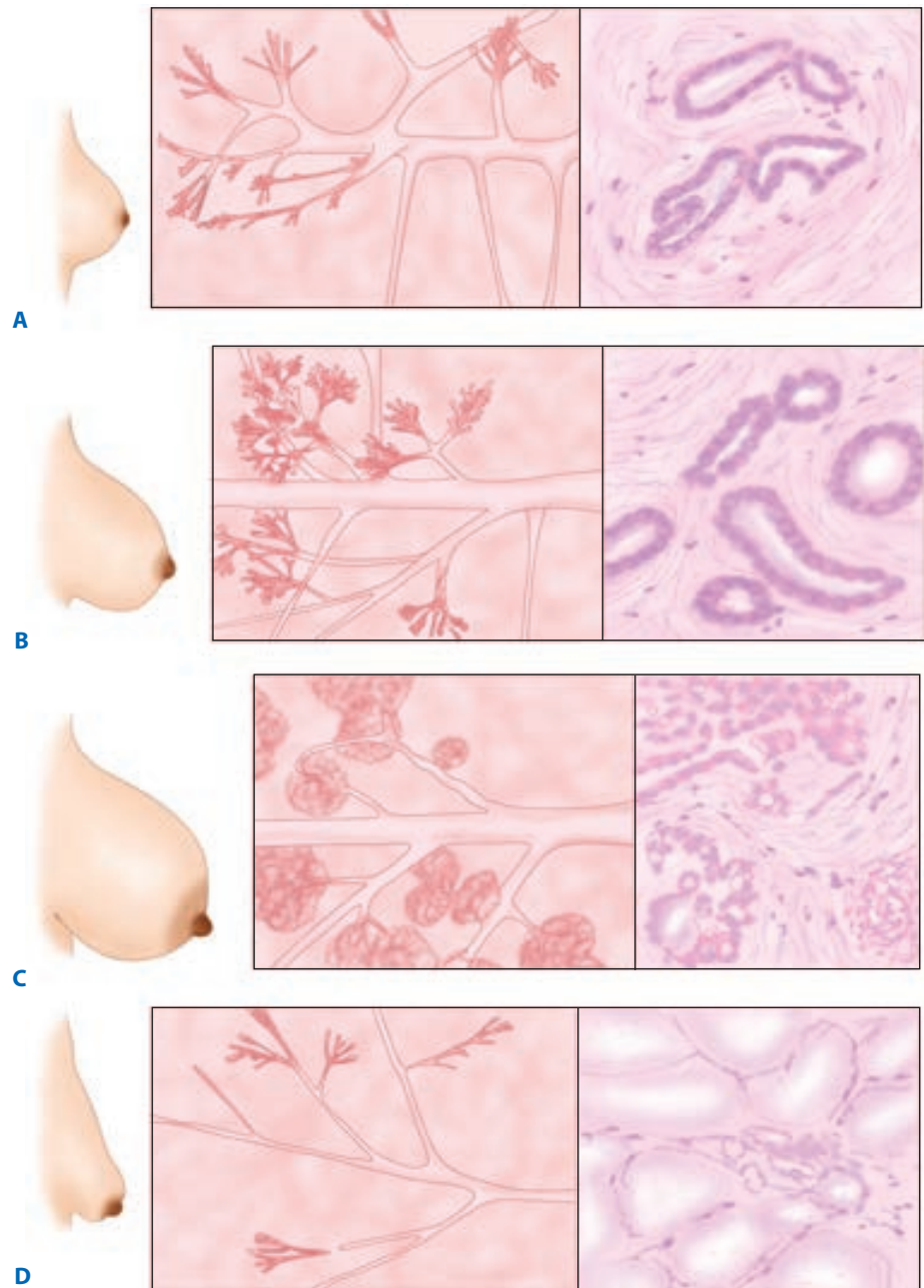
Las concentraciones circulantes de progesterona y estrógeno disminuyen tras la expulsión de la placenta, y ello permite la expresión plena de la acción lactógena de la prolactina. La producción y la liberación de la leche están controladas por arcos reflejos neurales que se originan en terminaciones nerviosas del complejo pezón-areola. El mantenimiento de la lactancia requiere la estimulación regular de estos reflejos neurales, cuyo resultado es la secreción de prolactina y la expulsión de la leche. La liberación de oxitocina se debe a estímulos auditivos, visuales y olfatorios relacionados con el amamantamiento. La oxitocina inicia la contracción de las células mioepiteliales y conduce a la compresión de los alvéolos y la expulsión de la leche a los senos lactíferos. La liberación de prolactina y oxitocinas disminuye tras el destete del lactante. La leche latente produce un incremento de la presión al interior de los conductos y los alvéolos que causa atrofia del epitelio (fig. 17-10C). Con la menopausia la secreción de estrógeno y progesterona por los ovarios disminuye, y los conductos y alvéolos

de la mama involucionan. La densidad del tejido conjuntivo fibroso circundante aumenta y los tejidos de la mama son reemplazados por tejidos adiposos (fig. 17-10D).

### Ginecomastia

*Ginecomastia* se refiere al crecimiento de las mamas en varones.<sup>19</sup> Suele ocurrir una ginecomastia fisiológica durante tres fases de la vida: el periodo neonatal, la adolescencia y el envejecimiento. El exceso de estrógeno circulante en relación con la testosterona circulante es un fenómeno que comparten estas fases. La ginecomastia neonatal se debe a la acción de los estrógenos placentarios en los tejidos mamarios neonatales, en la adolescencia se atribuye a un exceso de estradiol relacionado con la testosterona y con el envejecimiento disminuyen las concentraciones circulantes de testosterona, lo que ocasiona un hiperestronismo relativo. En la ginecomastia, las estructuras ductales de la mama masculina crecen, se alargan y ramifican con un incremento concomitante del epitelio. El padecimiento suele ser unilateral en la pubertad y por lo general ocurre entre los 12 y 15 años de edad. En contraste, la ginecomastia de la senectud suele ser bilateral. Para establecer un diagnóstico de ginecomastia en varones no obesos es necesaria la presencia de un tejido mamario de cuando menos 2 cm de diámetro. La mamografía y la ecografía se utilizan para diferenciar los tejidos mamarios. Masas dominantes o áreas de dureza, irregularidad y asimetría sugieren la posibilidad de cáncer de mama, en particular en varones de mayor edad. La ginecomastia no suele predisponer la mama masculina a cáncer. Sin embargo, el estado hipoandrogénico del síndrome de Klinefelter (XXY), en el que la ginecomastia suele ser evidente, se acompa-





**Figura 17-10.** La mama en diferentes estadios fisiológicos. La columna central contiene ilustraciones tridimensionales de estructuras microscópicas. **A.** Adolescencia. **B.** Embarazo. **C.** Lactancia. **D.** Senectud.

ña de un riesgo mayor de cáncer de mama. El [cuadro 17-1](#) presenta una clasificación clínica de la ginecomastia.

En el [cuadro 17-2](#) se identifican los mecanismos fisiopatológicos que pueden iniciar la ginecomastia. El exceso de estrógenos se debe a un incremento de la secreción de estradiol por los testículos o por tumores no testiculares, alteraciones nutricionales (como supresión de proteínas y grasas), trastornos endocrinos (hipertiroidismo, hipotiroidismo) y una hepatopatía (cirrosis no alcohólica y alcohólica). La ginecomastia por realimentación se relaciona con la reanudación de la secreción hipofisaria de gonadotropinas después de la supresión de la hipófisis. La deficien-

cia de andrógenos puede ocasionar ginecomastia. Junto con una disminución de las concentraciones circulantes de testosterona se observa un incremento del valor de globulina de unión de testosterona circulante que causa una reducción de la testosterona libre. Esta ginecomastia del envejecimiento suele ocurrir en varones de 50 a 70 años de edad. El síndrome de Klinefelter (XXY) se manifiesta por ginecomastia, hipogonadismo hipergonadotrópico, y azoospermia. La insuficiencia testicular primaria también puede deberse a deficiencia de corticotropina, defectos hereditarios de la síntesis de andrógenos y anorquia congénita (varones eunucoídes). La insuficiencia testicular secundaria puede resultar de traumatismos, orquitis y criptorquidia. Sin considerar la causa, la insuficiencia renal también puede iniciar la ginecomastia. Los fármacos con actividad estrogénica (digital, estrógenos, esteroides anabólicos, marihuana) o los que incrementan la síntesis de estrógenos (gonadotropina coriónica humana) pueden causar ginecomastia. Asimismo, suelen relacionarse medicamentos que inhiben la acción o la síntesis de testosterona (cimetidina, ketconazol, fenitoína, espironolactona, fármacos antineoplásicos, diazepam). Los fármacos como reserpina, teofilina, verapamilo, antidepresivos tricíclicos y furosemida inducen ginecomastia por mecanismos idiopáticos. Cuando la ginecomastia se debe a deficiencia de andrógenos, la administración de testosterona puede causar su regresión. Cuando es causada por los medicamentos, se suspenden si es posible. Cuando se debe a defectos

CUADRO 17-1 Clasificación clínica de la ginecomastia	
<b>Grado I</b>	Crecimiento leve de la mama sin piel redundante
<b>Grado IIa</b>	Crecimiento moderado de la mama sin piel redundante
<b>Grado IIb</b>	Crecimiento moderado de la mama con piel redundante
<b>Grado III</b>	Crecimiento notable de la mama con piel redundante y ptosis, que simula una mama femenina

Fuente: modificado con autorización de Simon BE: Classification and surgical correction of gynecomastia. *Plas Reconst Surg* 51:48, 1973. Wolters Kluwer Health.

**CUADRO 17-2 Mecanismos fisiopatológicos de la ginecomastia**

- I. Estados hiperestrogénicos
  - A. Origen gonadal
    1. Hermafroditismo verdadero
    2. Neoplasia del estroma gonadal (no germinal) del testículo
      - a. Célula de Leydig (intersticial)
      - b. Célula de Sertoli
      - c. Célula teca-granulosa
    3. Tumores de células germinales
      - a. Coriocarcinoma
      - b. Seminoma, teratoma
      - c. Carcinoma embrionario
  - B. Tumores no testiculares
    1. Neoplasias corticosuprarrenales
    2. Carcinoma de pulmón
    3. Carcinoma hepatocelular
  - C. Trastornos endocrinos
  - D. Enfermedades hepáticas: cirrosis no alcohólica y alcohólica
  - E. Alteración de la nutrición
- II. Estados de hipoandrogenismo
  - A. Envejecimiento
  - B. Estados hipoandrogénicos (hipogonadismo)
    1. Insuficiencia testicular primaria
      - a. Síndrome de Klinefelter (XXY)
      - b. Síndrome de Reifstein
      - c. Ginecomastia familiar de Rosewater, Gwinup, Hamwi
      - d. Síndrome de Kallmann
      - e. Enfermedad de Kennedy con ginecomastia relacionada
      - f. Varones eunucoides (anorquia congénita)
      - g. Defectos hereditarios de la biosíntesis de andrógenos
      - h. Deficiencia de corticotropina
    2. Insuficiencia testicular secundaria
      - a. Traumatismo
      - b. Orquitis
      - c. Criptorquidia
      - d. Radiación
  - C. Insuficiencia renal
- III. Relacionados con fármacos
- IV. Enfermedades sistémicas con mecanismos idiopáticos

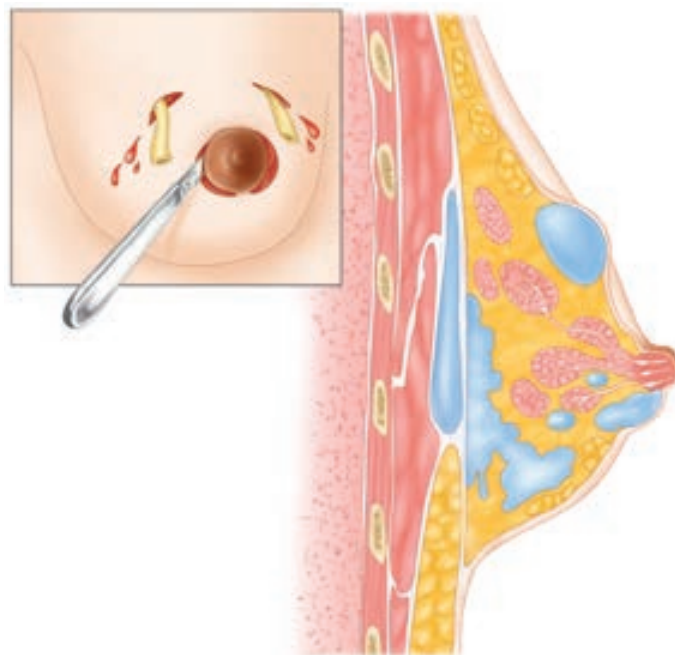
endocrinos, se trata en forma específica. Se considera el tratamiento quirúrgico si la ginecomastia es progresiva y no responde a otros tratamientos. Los intentos para revertir la ginecomastia con danazol suelen tener éxito, pero los efectos secundarios androgénicos del medicamento son considerables.

## TRASTORNOS INFECCIOSOS E INFLAMATORIOS DE LA MAMA

Excepto durante el posparto, las infecciones de la mama son raras y se clasifican en intrínsecas (secundarias a anomalías en la mama) o extrínsecas (resultado de una infección en una estructura adyacente, p. ej., piel, cavidad torácica).

### Infección bacteriana

Los microorganismos que se obtienen con más frecuencia de la secreción del pezón de una mama infectada son *Staphylococcus aureus* y especies de *Streptococcus*.<sup>16</sup> En las infecciones estafilocócicas suelen observarse abscesos mamarios y se presentan con dolor localizado a la palpación, eritema e



**Figura 17-11.** Abscesos mamarios. Vista sagital de la mama con los sitios de posible formación de absceso. Los abscesos profundos pueden ser multiloculares y comunicarse con sitios subcutáneos o subareolares. El recuadro muestra el drenaje de un absceso multilocular de la mama a través de incisiones alrededor de la areola y otras incisiones paralelas a las líneas de Langer.

hipertermia. Estos abscesos se relacionan con la lactancia y ocurren en el transcurso de unas cuantas semanas de amamantamiento. La figura 17-11 muestra la progresión de una infección estafilocócica, que puede ocasionar abscesos subcutáneos, subareolares, interlobulillares (periductales) y retromamarios (unicéntricos o multicéntricos), que requieren drenaje por medios quirúrgicos de las áreas afectadas. La ultrasonografía preoperatoria es eficaz para delinear la extensión del procedimiento de drenaje requerida, que se logra mejor mediante incisiones alrededor de la areola o paralelas a las líneas de Langer. Aunque las infecciones estafilocócicas tienden a ser más localizadas y pueden situarse en la profundidad de los tejidos mamarios, pueden ocurrir infecciones estreptocócicas con afectación superficial difusa. Estas últimas se tratan con cuidado local de la herida, que incluye compresas calientes y administración de antibióticos intravenosos (penicilinas o cefalosporinas). Las infecciones de la mama pueden ser crónicas, quizá con formación recurrente de abscesos. En estos casos se obtienen cultivos a fin de identificar bacilos acidorresistentes, bacterias anaerobias y aerobias, y hongos. Es posible que se encuentren microorganismos poco habituales y que sea necesario instituir antibioterapia por tiempo prolongado.

Por lo general, se recomienda la biopsia de la pared del absceso al momento de la incisión y drenaje para descartar cáncer mamario subyacente o coexistente con tumor necrótico.

Aunque las infecciones puerperales intrahospitalarias de la mama en el hospital son mucho menos frecuentes en la actualidad, las mujeres lactantes que presentan estasis láctea o inflamación no infecciosa aún pueden padecer este problema. La mastitis puerperal epidémica la inician cepas muy virulentas de *S. aureus* resistente a metilicina que se transmiten a través de la succión del recién nacido y pueden ocasionar morbilidad importante y a veces la muerte. A menudo es posible exprimir pus del pezón. En estas circunstancias la lactancia materna se suspende y se inician tanto antibióticos como tratamiento quirúrgico. La mastitis puerperal no epidémica (esporádica) se refiere a la invasión del tejido conjuntivo interlobulillar de la mama por un proceso infeccioso. La paciente presenta fisuras en el pezón y estasis láctea, que conducen a una infección bacteriana retrógrada. El vaciamiento de la mama con una bomba de aspiración acorta la duración de los síntomas y reduce la incidencia de recurrencias. La adición de antibióticos proporciona un resultado final satisfactorio en >95% de los casos.

La enfermedad de Zuska, también llamada *mastitis periductal recurrente*, es un trastorno con infecciones retroareolares y abscesos recurrentes.<sup>21,22</sup> El tratamiento para este síndrome es sintomático, con antibióticos además de incisión y drenaje en caso necesario. Los intentos para obtener control duradero mediante el desbridamiento amplio del tejido con infección crónica y/o resección de conductos terminales muchas veces se ven frustrados por infecciones posoperatorias. El tabaquismo se ha implicado como factor de riesgo para este trastorno.

### Infecciones micóticas

Las manifestaciones micóticas de la mama son poco frecuentes y suelen deberse a blastomicosis o esporotricosis.<sup>20</sup> Estas infecciones se inician por hongos intrabucuales que el lactante inocula en el tejido mamario y se presentan como abscesos mamarios muy cercanos al complejo pezón-areola. De los trayectos de las fístulas puede expresarse pus mezclado con sangre. La anfotericina B es el antimicótico más eficaz para el tratamiento de infecciones sistémicas (no cutáneas). Aunque este tratamiento suele evitar la práctica de una intervención quirúrgica, en ocasiones quizá se requiera drenaje de un absceso o incluso una mastectomía parcial para erradicar una infección micótica persistente. La afectación de la piel de la mama por *Candida albicans* se presenta con lesiones eritematosas, descamativas de los pliegues inframamario o axilar. El raspado de las lesiones demuestra elementos micóticos (filamentos y células enlazadas). El tratamiento comprende la eliminación de factores predisponentes como maceración y la aplicación tópica de nistatina.

### Hidradenitis supurativa

La hidradenitis supurativa del complejo pezón-areola o de la axila es un padecimiento inflamatorio crónico que se origina en las glándulas areolares accesorias de Montgomery o en las glándulas sebáceas axilares.<sup>20</sup> Las mujeres con acné crónica están predispuestas a padecer hidradenitis. Cuando se localiza en el complejo pezón-areola y alrededor del mismo, esta enfermedad puede simular otros estados inflamatorios crónicos, enfermedad de Paget del pezón o cáncer invasivo de la mama. La afectación de la piel de la axila casi siempre es multifocal y contigua. El tratamiento adecuado comprende antibioticoterapia con incisión y drenaje de las áreas afectadas y tal vez sea necesario extirparlas. La pérdida de áreas extensas de piel quizá demande su recubrimiento con colgajos por deslizamiento o injertos de piel de espesor parcial.

### Enfermedad de Mondor

Esta variante de tromboflebitis afecta las venas superficiales de la pared anterior del tórax y de la mama.<sup>23</sup> En 1939, Mondor describió el padecimiento como “flebitis en cordel”, una vena trombosada que se presenta como una estructura sensible similar a un cordón.<sup>24</sup> Las venas que más se afectan incluyen la mamaria externa, la toracoepigástrica y, con menos

frecuencia, la epigástrica superficial. Por lo general la mujer padece dolor agudo en la superficie externa de la mama o en la pared anterior del tórax. Se encuentra un cordón duro y doloroso a la palpación que sigue la distribución de una de las venas superficiales mayores. Pocas veces se observa en ambos lados y la mayoría de las mujeres no muestra evidencias de tromboflebitis en otros sitios anatómicos. Este trastorno benigno, que se cura de manera espontánea, no indica cáncer. Cuando el diagnóstico es incierto, o cuando se encuentra una masa cerca del cordón sensible, está indicada una biopsia. El tratamiento de la enfermedad de Mondor abarca el uso liberal de antiinflamatorios y compresas calientes aplicadas a lo largo de la vena sintomática. Es importante restringir el movimiento de la extremidad y del hombro del mismo lado, así como el apoyo de la mama con sostén. El proceso suele resolverse en el transcurso de cuatro a seis semanas. Resulta apropiado extirpar el segmento de la vena afectada cuando los síntomas persisten o son resistentes al tratamiento.

## TRASTORNOS Y ENFERMEDADES BENIGNAS FRECUENTES DE LA MAMA

Los trastornos y las enfermedades benignas de la mama comprenden una amplia gama de entidades clínicas y patológicas. Los cirujanos requieren un conocimiento profundo de estos trastornos con objeto de brindar explicaciones claras a las mujeres afectadas, instituir el tratamiento apropiado y evitar un seguimiento a largo plazo innecesario.

### Aberraciones de los procesos normales de desarrollo e involución

Los principios básicos subyacentes a la clasificación de las aberraciones de los procesos normales de desarrollo e involución (ANDI, *aberrations of normal development and involution*) de los padecimientos benignos de la mama son: a) los trastornos y las enfermedades benignas de la mama se relacionan con el proceso normal de la vida reproductiva y con la involución, b) una gama de padecimientos de la mama varía de normal a trastorno hasta enfermedad y c) la clasificación de las ANDI comprende todos los aspectos del estado de la mama, incluso la patogenia y el grado de anormalidad.<sup>25</sup> El componente horizontal del [cuadro 17-3](#) define las ANDI a lo largo de un espectro de normal a anormalidad leve (trastorno), hasta anormalidad grave (enfermedad). El componente vertical define el periodo durante el cual se desarrolla el trastorno.

### Años reproductivos iniciales

En mujeres jóvenes de 15 a 25 años se observan de manera predominante fibroadenomas ([fig. 17-12](#)).<sup>26</sup> Aunque estos últimos suelen crecer hasta 1 o 2 cm de diámetro y luego se estabilizan, es posible que alcancen un mayor tamaño. Los fibroadenomas pequeños ( $\leq 1$  cm) se consideran normales, en tanto que los fibroadenomas más grandes ( $\leq 3$  cm) son trastor-

**CUADRO 17-3** Clasificación de ANDI de los trastornos benignos de la mama

	Normal	Trastornos	Enfermedad
<b>Primeros años de la reproducción (edad 15 a 25)</b>	Desarrollo lobulillar Desarrollo del estroma Eversión del pezón	Fibroadenoma Hipertrofia de la adolescencia Inversión del pezón	Fibroadenoma gigante Gigantomastia Absceso subareolar Fístula del conducto mamario
<b>Edades tardías de la reproducción (edad 25 a 40)</b>	Cambios cíclicos de la menstruación	Mastalgia cíclica Nodularidad	Mastalgia incapacitante
<b>Involución (edad 35 a 55)</b>	Hiperplasia epitelial del embarazo Involución lobulillar  Involución ductal Dilatación Esclerosis Recambio epitelial	Telorrea sanguinolenta Macroquistes Lesiones esclerosantes  Ectasia ductal Retracción del pezón Hiperplasia epitelial	—   Mastitis periductal — Hiperplasia epitelial con atipia

ANDI, aberraciones de los procesos normales del desarrollo y la involución.

Fuente: modificado con autorización de Hughes LE: *Aberrations of normal development and involution (ANDI): A concept of benign breast disorders based on pathogenesis*, in Hughes LE, et al (eds): *Benign Disorders and Diseases of the Breast: Concepts and Clinical Management*. London: WB Saunders, 2000, p 23. Copyright Elsevier.



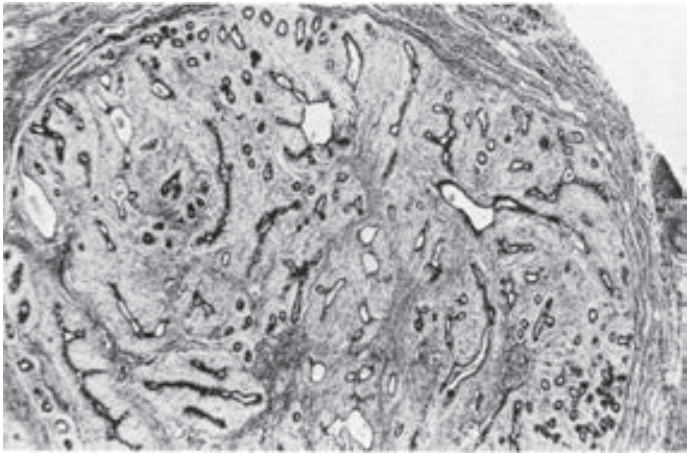


Figura 17-12. Fibroadenoma (x10). (Cortesía del Dr. R. L. Hackett.)

nos, y los fibroadenomas gigantes (>3 cm) constituyen enfermedad. De igual manera, es muy infrecuente que haya múltiples fibroadenomas (más de cinco lesiones en una mama) y se consideran patológicos. Asimismo múltiples fibroadenomas (más de cinco lesiones en una mama) son muy raros y se consideran enfermedad. La causa precisa de la hipertrofia de la mama en adolescentes se desconoce. Se observa una gama de cambios hiperplásicos del estroma de limitada a masiva (gigantomastia). La inversión del pezón es un trastorno del desarrollo de los conductos mayores que impide la protrusión normal del pezón. Las fistulas de los conductos mamarios surgen cuando la inversión del pezón predispone a obstrucción del conducto mayor, lo que ocasiona un absceso subareolar recurrente y una fistula del conducto mamario.

Años reproductivos tardíos

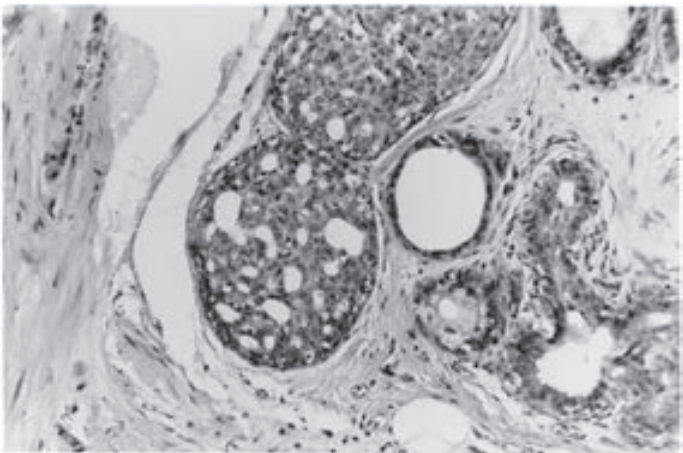
La mastalgia y la nodularidad cíclicas suelen relacionarse con el crecimiento premenstrual de la mama y se consideran normales. La mastalgia notable cíclica y la nodularidad dolorosa e intensa se distinguen de la molestia y el abultamiento fisiológicos. La nodularidad dolorosa que persiste más de una semana después del ciclo menstrual se considera un trastorno. En la hiperplasia epitelial del embarazo, proyecciones papilares a veces producen telorrea bilateral sanguinolenta.

Involución

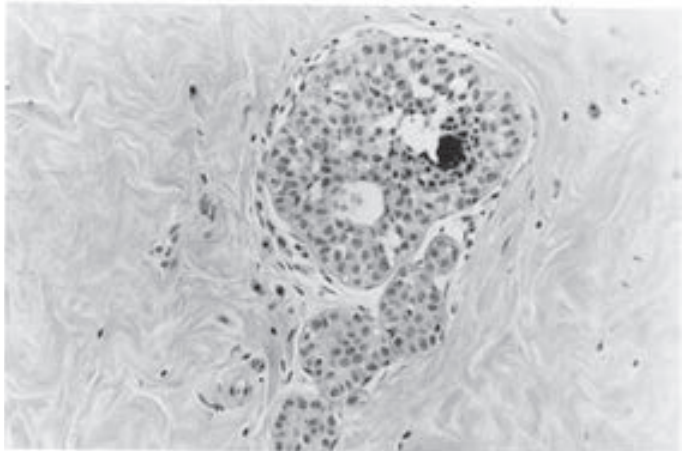
La involución del epitelio lobulillar depende del estroma especializado que lo rodea. Sin embargo, no siempre se observa una involución integrada del estroma y el epitelio mamarios, y los trastornos del proceso son frecuentes. Cuando el estroma involuciona muy rápido, permanecen alvéolos y forman microquistes, que son precursores de macroquistes. Estos últimos son comunes, con frecuencia de naturaleza subclínica y no requieren tratamiento específico. La adenosis esclerosante se considera un trastorno de las fases tanto proliferativa como involutiva del ciclo mamario. La ectasia ductal (conductos dilatados) y la mastitis periductal son otros componentes importantes de la clasificación de ANDI. La fibrosis periductal es una secuela de la mastitis periductal y puede causar retracción del pezón. Sesenta por ciento de las mujeres ≥70 años de edad muestra cierto grado de hiperplasia epitelial (fig. 17-13). Las enfermedades proliferativas atípicas incluyen hiperplasia ductal y lobulillar, y ambas muestran algunas características del carcinoma *in situ*. Las mujeres con hiperplasia ductal o lobulillar atípica tienen un riesgo cuatro veces mayor de cáncer de mama (cuadro 17-4).

Patología de trastornos no proliferativos

Un aspecto muy importante para el tratamiento óptimo de los trastornos y las enfermedades benignas de la mama es la diferenciación histológica en cambios benignos, atípicos y malignos.<sup>27,28</sup> La determinación de la importancia clínica de estas alteraciones es un problema que se complica a causa de una nomenclatura inconsistente. El sistema de clasificación elaborado por Page separa los diversos tipos de trastornos de enfermedades benignas de la mama en tres grupos de importancia clínica: trastornos no



A



B

Figura 17-13. A. Hiperplasia epitelial ductal. Los espacios intracelulares irregulares y los núcleos celulares variables diferencian este proceso del carcinoma *in situ*. B. Hiperplasia lobulillar. La presencia de luz alveolar y la distensión incompleta distinguen este proceso del carcinoma *in situ*. (Cortesía del Dr. R. L. Hackett.)

proliferativos, trastornos proliferativos sin atipia y trastornos proliferativos con atipia (cuadro 17-5). Los trastornos no proliferativos de la mama constituyen 70% de los padecimientos benignos de la mama y no conllevan un riesgo mayor de desarrollo de cáncer de mama. Esta categoría incluye quistes, ectasia ductal, mastitis periductal, calcificaciones, fibroadenomas y trastornos relacionados.

CUADRO 17-4 Riesgo de cáncer relacionado con trastornos benignos de la mama y carcinoma <i>in situ</i> de la mama	
Anormalidad	Riesgo relativo
Lesiones no proliferativas de la mama	Sin incremento del riesgo
Adenosis esclerosante	Sin incremento del riesgo
Papiloma intraductal	Sin incremento del riesgo
Hiperplasia florida	1.5 a 2 veces
Hiperplasia lobulillar atípica	4 veces
Hiperplasia ductal atípica	4 veces
Afectación ductal por células de hiperplasia ductal atípica	7 veces
Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>	10 veces
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	10 veces

Fuente: modificado de Dupont WD, et al: Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 312:146, 1985.

**CUADRO 17-5** Clasificación de trastornos benignos de la mama**Trastornos no proliferativos de la mama**

Quistes y metaplasia apocrina  
 Ectasia ductal  
 Hiperplasia epitelial ductal leve  
 Calcificaciones  
 Fibroadenoma y lesiones relacionadas

**Trastornos proliferativos de la mama sin atipia**

Adenosis esclerosante  
 Lesiones esclerosantes radiales y complejas  
 Hiperplasia epitelial ductal  
 Papilomas intraductales

**Lesiones proliferativas atípicas**

Hiperplasia lobulillar atípica  
 Hiperplasia ductal atípica

Fuente: modificado con autorización de Consensus Meeting.<sup>29</sup> Copyright © Medical Association.

Los macroquistes de la mama son un trastorno involutivo, ocurren con una frecuencia alta y a menudo son múltiples. La ectasia ductal es un síndrome clínico que describe conductos subareolares dilatados palpables y a menudo acompañados de telorrea viscosa. Haagensen consideraba la ectasia ductal como un fenómeno primario, que conducía a estancamiento de secreciones, ulceración epitelial y escape de secreciones del conducto (que contienen ácidos grasos químicamente irritantes) hacia el conducto periductal.<sup>30</sup> Se pensaba que esta secuencia producía un proceso inflamatorio local con fibrosis periductal y retracción subsecuente del pezón. Una teoría alternativa considera que la mastitis periductal es el proceso primario que conduce a debilitamiento de los conductos y dilatación secundaria. Es posible que ambos procesos ocurran y expliquen en conjunto la amplia gama de problemas que se observan, incluidos telorrea, retracción del pezón, masas inflamatorias y abscesos.

A menudo se encuentran en la mama depósitos de calcio. Casi todos son benignos y se deben a secreciones y residuos celulares o traumatismos e inflamación. Las calcificaciones que se relacionan con cáncer comprenden microcalcificaciones, que varían de tamaño y densidad y son <0.5 mm, y calcificaciones lineales finas, que pueden ramificarse. Los fibroadenomas poseen un estroma abundante con elementos celulares normales desde el punto de vista histológico. Muestran una dependencia hormonal similar a la de los lobulillos de la mama normal puesto que presentan los cambios que ocurren en la lactancia durante el embarazo e involucionan en el periodo posmenopáusico. Los adenomas de la mama están bien circunscritos y se componen de epitelio benigno con estroma escaso, la característica histológica que los diferencia de los fibroadenomas. Pueden dividirse en adenomas tubulares y adenomas de la lactancia. Los primeros se presentan en mujeres jóvenes no embarazadas, en tanto que los adenomas de la lactancia se forman durante el embarazo o el posparto. Los hamartomas son tumores discretos de la mama, por lo general de 2 a 4 cm de diámetro, duros y muy bien circunscritos. Los adenolipomas consisten en nódulos muy bien circunscritos de tejido adiposo, que contienen lobulillos y conductos mamarios normales.

**Enfermedad fibroquística**

El término *enfermedad fibroquística* es inespecífico. Con gran frecuencia se utiliza como un término diagnóstico para describir síntomas, justificar la necesidad de una biopsia de mama y explicar los resultados de esta última. Los sinónimos abarcan alteraciones fibroquísticas, mastopatía quística, enfermedad quística crónica, mastitis quística crónica, enfermedad de Schimmelbusch, mazoplasia, enfermedad de Cooper, enfermedad de Reclus y fibroadenomatosis. La *enfermedad fibroquística* se refiere a una gama de alteraciones histopatológicas que se diagnostican mejor y se tratan de manera específica.

**Patología de trastornos proliferativos sin atipia**

Los trastornos proliferativos de la mama sin atipia incluyen adenosis esclerosante, cicatrices radiales, lesiones esclerosantes complejas, hiperpla-

sia epitelial ductal y papilomas intraductales.<sup>27,28</sup> La adenosis esclerosante prevalece durante la edad reproductiva y la perimenopausia, y no tiene potencial maligno. Las alteraciones histológicas son de naturaleza tanto proliferativa (proliferación ductal) como involutiva (fibrosis del estroma, regresión epitelial). La adenosis esclerosante se caracteriza por deformación de los lobulillos de la mama y suele presentarse en el contexto de microquistes múltiples, pero a veces se observa como una masa palpable. A menudo las calcificaciones benignas se acompañan de este trastorno. Las cicatrices radiales y las lesiones esclerosantes complejas de la mama se caracterizan por esclerosis central y grados variables de proliferación epitelial, metaplasia apocrina y formación de papilomas. Las lesiones mayores de 1 cm de diámetro se denominan *cicatrices radiales* y las más grandes, se llaman *lesiones esclerosantes complejas*. Las cicatrices radiales se originan en sitios de ramificación terminal de conductos donde los cambios histológicos característicos irradian de un área central de fibrosis. Las lesiones esclerosantes complejas más grandes presentan todas las características histológicas de una cicatriz radial, pero una mayor alteración de la estructura con formación de papilomas, metaplasia apocrina y a veces adenosis esclerosante.

La hiperplasia ductal leve se distingue por la presencia de tres o cuatro capas de células sobre la membrana basal. La hiperplasia ductal moderada se caracteriza por la formación de cinco o más capas celulares arriba de la membrana basal. La hiperplasia epitelial ductal florida ocupa cuando menos 70% de la luz de un conducto menor. Se encuentra en más de 20% de los especímenes de tejido mamario, es sólida o papilar y conlleva un riesgo mayor de cáncer (cuadro 17-4). Los papilomas intraductales surgen en los conductos mayores, por lo general en mujeres premenopáusicas. Aunque suelen tener <0.5 cm de diámetro, quizá alcancen hasta 5 cm. Un síntoma de presentación habitual es la telorrea, que puede ser serosa o sanguinolenta. A simple vista los papilomas intraductales son de color canela rosado, friables y casi siempre unidos a la pared del conducto afectado por un tallo. Rara vez sufren transformación maligna y su presencia no incrementa el riesgo de una mujer de desarrollar cáncer de mama (a menos que se acompañen de atipia). Sin embargo, los papilomas intraductales múltiples, que se presentan en mujeres jóvenes y están menos relacionados con exudado por el pezón, son susceptibles a transformación maligna.

**Patología de enfermedades proliferativas atípicas**

Las enfermedades proliferativas atípicas poseen algunos de los rasgos del carcinoma *in situ* pero carecen de alguna característica mayor que lo defina o las presentan en una forma no desarrollada por completo.<sup>30</sup> En 1978 Haagensen et al. describieron la neoplasia lobulillar, una diversidad de trastornos que varían de hiperplasia lobulillar atípica a carcinoma lobulillar *in situ* (LCIS, *lobular carcinoma in situ*).<sup>31</sup>

**Tratamiento de algunos trastornos y enfermedades benignas de la mama****Quistes**

Puesto que la biopsia con aguja de masas mamarias puede producir artefactos que dificultan la valoración mediante la mamografía, muchos radiólogos prefieren obtener imágenes de masas de la mama antes de la biopsia con aguja.<sup>32,33</sup> Sin embargo, en la práctica la primera investigación de masas palpables de la mama suele ser la biopsia con aguja, que permite el diagnóstico temprano de quistes. Una aguja calibre 21 se une a una jeringa de 10 ml y se introduce en forma directa a la masa, que se fija con los dedos de la mano no dominante. El volumen de un quiste típico es de 5 a 10 ml, pero puede tener 75 ml o más. Si el líquido aspirado no está teñido con sangre, entonces el quiste se aspira hasta que quede vacío, la aguja se extrae y el líquido se desecha porque el examen citológico del mismo no es rentable. Tras la aspiración se palpa con cuidado la mama a fin de excluir una masa residual. Cuando existe alguna, se practica un examen con ecografía para descartar un quiste persistente, que se aspira de nuevo si está presente. Si la masa es sólida se obtiene una muestra de tejido. Cuando el líquido quístico es sanguinolento se obtienen 2 ml de líquido para citología. A continuación se toman una imagen de la masa mediante ecografía y una biopsia con aguja de cualquier área sólida en la pared del quiste. Aunque la presencia de sangre suele ser obvia, en quistes con líquido oscuro una prueba para sangre oculta o el examen microscópico eliminan cualquier duda.



Las dos reglas cardinales para la aspiración segura de un quiste son: a) la masa ha de desaparecer del todo después de la aspiración y b) el líquido no debe ser sanguinolento. Si no se cumple alguna de estas condiciones, puede realizarse una ecografía con biopsia con aguja o neumocistografía. Un quiste único pocas veces es causa de preocupación, pero un quiste complejo puede ser resultado de un tumor maligno subyacente. El neumocistograma se obtiene con la inyección de aire en el quiste para luego obtener un mamograma repetido. Cuando se usa esta técnica, es posible valorar con más cuidado la pared de la cavidad quística para detectar irregularidades.

### Fibroadenomas

Se recomienda extirpar todos los fibroadenomas sin tener en cuenta la edad de la paciente u otras consideraciones; con frecuencia se extirpan fibroadenomas solitarios en mujeres jóvenes a fin de aliviar la preocupación de las pacientes. No obstante, puesto que casi todos los fibroadenomas desaparecen en forma espontánea y tal vez no se diagnostiquen, una conducta más conservadora resulta razonable. El examen cuidadoso mediante ecografía con biopsia con aguja gruesa proporcionará un diagnóstico preciso. La ecografía puede revelar características específicas que son patognomónicas del fibroadenoma. En esta situación no es necesaria una biopsia con aguja gruesa. Después se asesora a la paciente sobre los resultados de la ecografía y la biopsia, y es posible evitar la escisión del fibroadenoma. La crioablación es un tratamiento aprobado para los fibroadenomas mamarios. En el seguimiento a corto plazo, un porcentaje significativo de los fibroadenomas se reduce y deja de ser palpable.<sup>34</sup> Sin embargo, muchos permanecen palpables, sobre todo los mayores de 2 cm. Por lo tanto, es necesario asesorar a las mujeres sobre el tratamiento, que incluye extirpación quirúrgica, crioablación y observación.

### Trastornos esclerosantes

La importancia clínica de la adenosis esclerosante estriba en su semejanza con el cáncer. Puede confundirse con este último en el examen físico, la mamografía y un examen anatomopatológico a simple vista. La exclusión del diagnóstico de cáncer suele requerir biopsia escisional y examen histológico. A menudo el estudio diagnóstico de cicatrices radiales y lesiones esclerosantes complejas incluye biopsia estereoscópica. Ya que con frecuencia no es posible diferenciar con certeza estas lesiones de un cáncer por las características de la mamografía, se recomienda una biopsia. Casi nunca es posible diferenciar con certeza estas lesiones del cáncer con base en sus rasgos mamográficos, por lo que se recomienda la biopsia. La apariencia mamográfica de una cicatriz radial o adenosis esclerosante (densidad de masa con márgenes espiculados) casi siempre conduce a una conclusión de que los resultados de una biopsia con aguja gruesa que muestran enfermedad benigna no concuerdan con los hallazgos radiográficos. Por tanto, los radiólogos especializados en mama a menudo evitan la biopsia con aguja guiada por la imagen de una lesión sospechosa por cicatriz radial y remiten el caso a un cirujano para la biopsia por escisión con localización por alambre.

### Mastitis periductal

Las masas dolorosas y sensibles atrás del complejo pezón-areola se aspiran con una aguja número 21 unida a una jeringa de 10 ml. Cualquier líquido que se obtiene se envía para examen citológico y cultivo en un medio de transporte apropiado para detectar microorganismos anaerobios. Cuando no se observa pus, se inicia la administración de metronidazol y dicloxacilina en tanto se esperan los resultados del cultivo. Luego los antibióticos se continúan con base en las pruebas de sensibilidad. Aunque muchas mujeres responden de modo satisfactorio, se recomienda tratamiento quirúrgico cuando la cantidad de pus es considerable. A diferencia de los abscesos puerperales, un absceso subareolar suele ser unilocular y con frecuencia se relaciona con un sistema ductal único. El ultrasonido preoperatorio delinea de manera precisa su extensión. El cirujano puede efectuar drenaje simple y tener en mente una intervención formal en caso de que el problema recurra o proceder con una operación definitiva. En una mujer en edad de procrear es preferible el drenaje simple, pero la infección suele recurrir en presencia de una infección anaerobia. El absceso recidivante con fistula es un problema difícil y puede tratarse mediante fistulectomía o escisión del conducto mayor, según las circunstancias (cuadro 17-6). La operación de elección cuando un absceso periareolar localizado ocurre en el sitio previo y muestra una fistula es una fistulectomía, que se acom-

### CUADRO 17-6 Tratamiento de la sepsis subareolar recurrente

Conveniente para fistulectomía	Conveniente para escisión total del conducto
Absceso pequeño localizado en un segmento	Absceso grande que afecta >50% de la circunferencia alveolar
Reurrencia que incluye el mismo segmento	Reurrencia que incluye un segmento distinto
Sin inversión del pezón o leve	Inversión notable del pezón
Paciente no preocupada por la inversión del pezón	La paciente solicita corrección de la inversión del pezón
Paciente más joven	Paciente de mayor edad
Sin exudado por otros conductos	Secreción purulenta por otros conductos
Sin fistulectomía previa	Reurrencia después de fistulectomía

Fuente: modificado con autorización de Hughes LE: The duct ectasia/periductal mastitis complex, in Hughes LE, et al (eds): *Benign Disorders and Diseases of the Breast: Concepts and Clinical Management*. London: WB Saunders, 2000, p 162. Copyright © Elsevier.

paña de complicaciones mínimas y de un grado alto de éxito. Sin embargo, el procedimiento de preferencia es la escisión total del conducto si la sepsis subareolar es difusa en lugar de localizarse en un segmento o si se presenta más de una fistula. La primera circunstancia se observa en mujeres jóvenes con metaplasia escamosa de un conducto aislado, en tanto que la última ocurre en mujeres de mayor edad con múltiples conductos ectásicos. La edad no siempre es una guía segura y el procedimiento inicial preferido para la sepsis localizada es la extirpación de la fistula sin considerar la edad. La antibioticoterapia es útil cuando la infección recurre tras la extirpación de la fistula y se recomienda un curso de dos a cuatro semanas antes de la escisión total del conducto.

### Inversión del pezón

Más mujeres solicitan que se corrija la inversión congénita del pezón que las que solicitan la corrección de una inversión del pezón secundaria a ectasia ductal. Aunque los resultados suelen ser satisfactorios, quienes buscan la corrección por razones estéticas siempre deben conocer las complicaciones quirúrgicas, que incluyen alteración de la sensibilidad y necrosis del pezón, y fibrosis posoperatoria con retracción del pezón. Puesto que la inversión del pezón se debe al acortamiento de los conductos subareolares, es necesario cortarlos por completo para lograr la corrección permanente del trastorno.

## FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA

### Factores de riesgo hormonales y no hormonales

El incremento de la exposición a estrógenos se acompaña de un mayor riesgo de cáncer de mama, en tanto que se piensa que una exposición reducida es protectora.<sup>35-41</sup> De manera correspondiente, los factores que incrementan el número de ciclos menstruales, como la menarquia temprana, la nuliparidad y la menopausia tardía, se relacionan con un incremento del riesgo. Grados moderados de ejercicio y un periodo de lactancia más prolongado, factores que disminuyen el número total de ciclos menstruales, protegen contra este riesgo. También protege la diferenciación terminal del epitelio mamario relacionada con un embarazo a término, de modo que una edad mayor al primer parto de producto vivo se acompaña de un aumento del riesgo de cáncer de mama. Por último se observa un vínculo entre obesidad y un mayor riesgo de cáncer de mama. Como la fuente más importante de estrógenos en mujeres posmenopáusicas es la conversión de androstenediona a estrona por el tejido adiposo, la obesidad se relaciona con un incremento de la exposición a estrógenos a largo plazo.

Los factores de riesgo no hormonales comprenden exposición a la radiación. Las mujeres jóvenes que reciben radioterapia en manto por linfoma de Hodgkin tienen un riesgo de cáncer de mama 75 veces mayor que las mujeres testigo de edad similar. Los sobrevivientes de la bomba atómica en Japón durante la Segunda Guerra Mundial tienen una incidencia más alta de cáncer de mama, tal vez por las mutaciones somáticas inducidas por la exposición a la radiación. En ambas circunstancias la exposición a la radiación durante la adolescencia, un periodo de desarrollo activo de



la mama, intensifica el efecto perjudicial. Asimismo los estudios sugieren que la cantidad y la duración del consumo de alcohol se relacionan con un mayor riesgo de cáncer de mama. Se sabe que el consumo de alcohol eleva las concentraciones séricas de estradiol. Por último, las pruebas sugieren que el consumo prolongado de alimentos con un contenido alto de grasas contribuye a un riesgo mayor de cáncer de mama por incremento de las concentraciones séricas de estrógenos.

### Modelos para valoración del riesgo

El riesgo promedio de cáncer de mama durante la vida en mujeres estadounidenses recién nacidas es de 12%.<sup>42-43</sup> Cuanto más tiempo vive una mujer sin cáncer, menor será el riesgo de presentar cáncer de mama. Por consiguiente, una mujer de 50 años de edad tiene riesgo durante la vida de 11% de cáncer de mama y el de una de 70 años de edad es de 7%. Como los factores de riesgo de cáncer de mama interactúan, es difícil valorar el riesgo que las combinaciones de éstos confieren. En la actualidad se utilizan dos modelos de valoración del riesgo para el de cáncer de mama. A partir del *Breast Cancer Detection Demonstration Project*, un programa de selección por mamografía que se realizó en la década de 1970, Gail et al. desarrollaron el modelo más utilizado, que incorpora la edad a la menarquia, el número de biopsias de mama, la edad al primer nacimiento vivo y el número de familiares de primer grado con cáncer de mama. Predice el riesgo acumulativo de este último según la década de la vida. Para calcular el riesgo de cáncer de mama con el modelo de Gail, los factores de riesgo de una mujer se traducen en una calificación total del riesgo mediante la multiplicación de sus riesgos relativos en varias categorías (cuadro 17-7). Esta calificación se compara después con el riesgo de cáncer de mama de la población ajustado para determinar el riesgo individual de una mujer. En <http://bcra.nci.nih.gov/brc> puede encontrarse un programa de computadora que incorpora el modelo de Gail proveniente del *National Cancer Institute*. Este modelo se modificó en fecha reciente para valorar con más exactitud el riesgo en mujeres de raza negra.<sup>45,46</sup>

Claus et al., con base en datos del *Cancer and Steroid Hormone Study*, un estudio de casos y testigos de cáncer de mama, elaboraron el otro modelo de valoración del riesgo más utilizado, que se basa en la suposición de la prevalencia de genes susceptibles de cáncer de mama de penetración alta.<sup>47</sup> En comparación con el modelo de Gail, Claus incorpora más información de los antecedentes familiares, pero excluye otros factores de riesgo. El modelo de Claus proporciona estimaciones individuales del riesgo de cáncer de mama según la década de la vida con base en el conocimiento de familiares de primer y segundo grados con cáncer de mama, y la edad al momento del diagnóstico. Los modelos de valoración del riesgo tanto de Gail como de Claus no incluyen factores de riesgo que se relacionan de manera menos consistente con el cáncer de mama (dieta, uso de anticonceptivos orales, lactancia) o que son poco frecuentes en la población general (exposición a radiación). Se han propuesto otros modelos que consideran la densidad de la mama en la mamografía para la valoración del riesgo de cáncer mamario.<sup>48,49</sup> Ninguno de estos modelos considera el riesgo relacionado con las mutaciones en los genes de susceptibilidad a cáncer mamario *BRCA1* y *BRCA2*.

### Atención del riesgo

El riesgo subyacente de cáncer de mama de una mujer puede afectar diversas decisiones médicas importantes,<sup>50-58</sup> que incluyen cuándo utilizar tratamiento de sustitución hormonal en la posmenopausia, la edad a la que debe iniciarse la detección por mamografía, cuándo utilizar tamoxifén para prevenir el cáncer de mama y cuándo practicar una mastectomía profiláctica para prevenir cáncer de mama. El tratamiento de sustitución hormonal posmenopáusico se prescribía con mucha frecuencia en las décadas de 1980 y 1990 por su efectividad para controlar los síntomas de la deficiencia estrogénica; o sea, síntomas vasomotores como bochornos, transpiración nocturna y la privación de sueño relacionada, osteoporosis y cambios cognitivos. Además, se pensaba que estos complementos hormonales disminuían también la coronariopatía. El uso de combinaciones de estrógeno y progesterona se convirtió en estándar para las mujeres que no se habían sometido a histerectomía, ya que el estrógeno sin oposición aumenta el riesgo de cáncer uterino. Las preocupaciones por la prolongación de la exposición estrogénica en la vida de la mujer aunado a datos contradictorios sobre el impacto de estas hormonas en la salud cardiovascular, motivaron la implementación de estudios clínicos de fase III a gran escala

**CUADRO 17-7** Cálculos del riesgo relativo para el modelo de Gail

Variable	Riesgo relativo
<b>Edad en la menarquia (años)</b>	
≥14	1.00
12 a 13	1.10
<12	1.21
<b>Número de biopsias/antecedente de enfermedad benigna de la mama, edad &lt;50 años</b>	
0	1.00
1	1.70
≥2	2.88
<b>Número de biopsias/antecedente de enfermedad benigna de la mama, edad ≥50 años</b>	
0	1.02
1	1.27
≥2	1.62
<b>Edad al primer nacimiento vivo (edad)</b>	
<20 años	
Número de familiares de primer grado con antecedente de cáncer de mama	
0	1.00
1	2.61
≥2	6.80
20 a 24 años	
Número de familiares de primer grado con antecedente de cáncer de mama	
0	1.24
1	2.68
≥2	5.78
25 a 29 años	
Número de familiares de primer grado con antecedente de cáncer de mama	
0	1.55
1	2.76
≥2	4.91
≥30 años	
Número de familiares de primer grado con antecedente de cáncer de mama	
0	1.93
1	2.83
≥2	4.17

Fuente: modificado con autorización de Armstrong K, et al: Primary care: Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 342:564, 2000. Copyright © Massachusetts Medical Society. All Rights reserved.

para valorar en forma definitiva los riesgos frente a los beneficios del tratamiento de sustitución hormonal posmenopáusica. Por lo tanto, los *National Institutes of Health* desarrollaron la *Women's Health Initiative* como una serie de estudios clínicos para valorar los efectos de la dieta, complementos nutricionales y hormonas en el riesgo de cáncer, enfermedad cardiovascular y salud ósea de las mujeres posmenopáusicas. Los hallazgos de los estudios principales del tratamiento de sustitución hormonal posmenopáusica se publicaron en 2002, y demostraron en forma concluyente que el riesgo de cáncer de mama se eleva tres o cuatro veces después de más de cuatro años de uso, y que no hay una disminución significativa en los riesgos coronarios o vasculares cerebrales.

El uso sistemático de la mamografía de detección en mujeres ≥50 años de edad reduce 33% la mortalidad por cáncer de mama. Esta disminución se obtiene sin riesgos sustanciales y a un costo económico aceptable. Sin embargo, el empleo de la mamografía de selección en mujeres <50 años de edad crea más controversias por varias razones: a) la densidad de la mama es mayor y es menos probable que la mamografía de detección encuentre un cáncer incipiente, b) la mamografía de detección origina más resultados falsos positivos que conducen a realizar biopsias innecesarias y c) puesto que es menos probable que las mujeres más jóvenes tengan cán-

cer de mama, muy pocas de ellas se beneficiarán con el estudio de detección. Con base en la población, los beneficios de la mamografía de selección en mujeres de 40 a 49 años de edad aún parecen exceder los riesgos. La mamografía dirigida a mujeres con un riesgo más alto de cáncer de mama también puede mejorar el equilibrio entre los riesgos y los beneficios. En un estudio de mujeres de 40 a 49 años de edad, hubo una probabilidad tres veces mayor de que algún hallazgo mamográfico anormal fuera cáncer en aquellas con antecedente familiar de cáncer de mama que en las que no tenían este antecedente. Además, como se indicó antes en la sección Modelos para valoración del riesgo, cada vez más datos sobre la densidad mamaria en la mamografía demuestran una correlación independiente con el riesgo de cáncer de mama. La incorporación de las mediciones de la densidad mamaria en los modelos para valoración del riesgo de cáncer parece una estrategia promisorio para aumentar la exactitud de estos recursos. Desafortunadamente, la aplicación amplia de estos modelos modificados se dificulta por las inconsistencias en el informe de la densidad mamográfica. Las recomendaciones actuales indican la práctica de un mamograma basal a los 35 años de edad y que luego se realice detección mamográfica anual a partir de los 40 años de edad.

El tamoxifén, un modulador selectivo del receptor estrogénico, fue el primer fármaco en disminuir la incidencia de cáncer mamario en mujeres sanas. El *Breast Cancer Prevention Trial* (NSABP P-01) asignó al azar a >13 000 mujeres con un riesgo relativo de Gail a cinco años para cáncer mamario de 1.70 o más para recibir tamoxifén o placebo. Después de una media de seguimiento de cuatro años, la incidencia de cáncer mamario se redujo 49% en el grupo que recibió tamoxifén.<sup>50</sup> En la actualidad se recomienda el tratamiento con tamoxifén sólo para mujeres con un riesgo relativo de Gail de 1.70 o más. Además, las mujeres que toman este fármaco tienen una incidencia 1.6 veces mayor de trombosis venosa, 3.0 veces más alta de embolia pulmonar y 2.5 veces mayor de cáncer endometrial. El aumento en el riesgo de cáncer endometrial se limita a cánceres en estadio inicial en mujeres posmenopáusicas. La extracción de catarata se requiere casi dos veces más a menudo entre las mujeres que toman tamoxifén. Más tarde, Gail et al. desarrollaron un modelo que considera el riesgo subyacente de cáncer mamario, así como la morbilidad concomitante, para establecer el riesgo-beneficio del uso de tamoxifén como quimioprevención.<sup>59</sup> En fechas más recientes, el NSABP completó su segundo estudio de quimioprevención, diseñado para comparar tamoxifén y raloxifén en la reducción del riesgo de cáncer mamario en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo. El raloxifén, otro modulador selectivo del receptor estrogénico, se eligió para el grupo experimental porque su empleo en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica sugirió que podría ser aun más efectivo para reducir el riesgo de cáncer mamario, pero sin los efectos adversos del tamoxifén en el útero. El estudio P-2, el *Study of Tamoxifen and Raloxifene* (conocido como *estudio STAR*), asignó al azar a 19 000 mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de cáncer mamario para recibir tamoxifén o raloxifén. Luego de una mediana de seguimiento de cinco años, se encontró que ambos agentes tenían una capacidad casi idéntica para disminuir el riesgo de cáncer mamario, pero raloxifén tenía un perfil de efectos adversos más favorable.<sup>60</sup> Entre lo importante a señalar, ambos fármacos reducen el riesgo de cáncer mamario en cerca de 50%. Aunque ya se demostró que tamoxifén disminuye la incidencia de LCIS y carcinoma ductal *in situ* (DCIS, *ductal carcinoma in situ*), raloxifén no tiene un efecto en la frecuencia de estos diagnósticos.

Un estudio retrospectivo de mujeres con riesgo alto de cáncer de mama reveló que la mastectomía profiláctica disminuyó su riesgo >90%.<sup>52</sup> Sin embargo, los efectos de la mastectomía profiláctica en la calidad de vida a largo plazo aún no se cuantifican bien. Un estudio que incluyó a mujeres portadoras de una mutación del gen de susceptibilidad a cáncer de mama (BRCA) encontró que el beneficio de la mastectomía profiláctica cambió de modo sustancial de acuerdo con el riesgo de cáncer de mama conferido por las mutaciones. La mastectomía profiláctica añadió casi tres años de vida en mujeres con un riesgo estimado durante la vida de 40%, en tanto que agregó más de cinco años de vida en mujeres con un riesgo durante la vida estimado de 85%.<sup>56</sup>

Mutaciones de BRCA

BRCA1

Cinco a 10% de los cánceres de mama se debe a la herencia de mutaciones en la línea germinal, como *BRCA1* y *BRCA2*, que se heredan en forma autosómica dominante con penetración variable (cuadro 17-8).<sup>61-67</sup>

CUADRO 17-8 Porcentaje de incidencia de cáncer de mama esporádico, familiar y hereditario	
Cáncer de mama esporádico	65-75%
Cáncer de mama familiar	20-30%
Cáncer de mama hereditario	5-10%
BRCA1 <sup>a</sup>	45%
BRCA2	35%
p53 <sup>a</sup> (síndrome de Li-Fraumeni)	1%
STK11/LKB1 <sup>a</sup> (síndrome de Peutz-Jeghers)	<1%
PTEN <sup>a</sup> (enfermedad de Cowden)	<1%
MSH2/MLH1 <sup>a</sup> (síndrome de Muir-Torre)	<1%
ATM <sup>a</sup> (ataxia-telangiectasia)	<1%
Desconocido	20%

<sup>a</sup>Gen afectado.  
Fuente: adaptado de Martin.<sup>54</sup>

*BRCA1* se localiza en el brazo cromosómico 17q, abarca una región genómica de ~100 kilobases (kb) del DNA y contiene 22 proteínas codificadas de 1 863 aminoácidos. Tanto *BRCA1* como *BRCA2* funcionan como genes supresores tumorales y es necesario que se pierdan ambos alelos de cada gen para que inicie el cáncer. Los datos acumulados desde que el gen *BRCA1* se aisló sugieren participación en la transcripción, el control del ciclo celular y las vías de reparación del DNA dañado. Se han identificado más de 500 variaciones de secuencia en *BRCA1*. Ahora se sabe que las mutaciones de la línea germinal en *BRCA1* representan un factor genético predisponente hasta en 45% de los cánceres de mama hereditarios y cuando menos en 80% de los cánceres de ovario hereditarios. Las mujeres portadoras de la mutación tienen más de 90% de riesgo de desarrollar cáncer de mama y más de 40% de riesgo de desarrollar cáncer de ovario durante la vida. En estas familias el cáncer de mama se presenta con un carácter autosómico dominante de penetración alta. Cerca de 50% de los descendientes de portadoras hereda el carácter. En general los cánceres de mama relacionados con *BRCA1* son carcinomas ductales invasivos, mal diferenciados y negativos a receptor hormonal. Los cánceres de mama vinculados con *BRCA1* muestran varias características clínicas distintivas, como edad temprana de inicio en comparación con casos esporádicos, prevalencia más alta de cáncer de mama bilateral y presencia de cánceres relacionados en algunos individuos afectados, de modo específico cáncer de ovario y tal vez cánceres de colon y próstata.

Se han identificado varias mutaciones originarias en *BRCA1*. Las dos más frecuentes son 185delAG y 5382insC, que constituyen 10% de todas las mutaciones que se observan en *BRCA1*. Estas mutaciones ocurren con una frecuencia 10 veces mayor en la población judía asquenazí que en caucásicos no judíos. La frecuencia de portador de la mutación 185delAG en la población judía asquenazí es de 1% y, aunada a la mutación 5382insC, origina casi todas las mutaciones de *BRCA1* en esta población. El análisis de las mutaciones de la línea germinal en mujeres judías y no judías con cáncer de mama de inicio temprano indica que 20% de las mujeres judías que padecen cáncer de mama antes de los 40 años de edad porta la mutación 185delAG.

BRCA2

*BRCA2* se localiza en el cromosoma 13q y abarca una región genómica de alrededor de 70 kb de DNA. La región codificante de 11.2 kb contiene 26 exones de codificación.<sup>61-67</sup> Codifica una proteína de 3 418 aminoácidos. El gen *BRCA2* no es homólogo con ningún gen descrito y la proteína contiene dominios funcionales no definidos con anterioridad. Aunque la función biológica de *BRCA2* aún no se identifica bien, como *BRCA1*, se cree que desempeña una función en las vías de respuesta al daño del DNA. Asimismo el RNA mensajero de *BRCA2* se expresa a valores altos en las fases G<sub>1</sub> y S del ciclo celular. La cinética de la regulación de la proteína *BRCA2* en el ciclo celular es similar a la de la proteína *BRCA1*, lo que sugiere que estos genes se regulan mutuamente. El espectro mutacional de *BRCA2* no está tan bien descrito como el de *BRCA1*. Hasta la fecha se encuentran >250 mutaciones. El riesgo de cáncer de mama de portadoras de la mutación *BRCA2* es de casi 85% y el riesgo de cáncer de ovario durante la vida, si bien es más bajo que el de *BRCA1*, aún se estima en casi 20%. La susceptibilidad al cáncer de mama en familias *BRCA2* es un rasgo auto-

sómico dominante y tiene una penetración alta. Casi 50% de la descendencia de portadoras hereda el rasgo. A diferencia de los portadores varones de mutaciones de *BRCA1*, los varones con mutaciones en la línea germinal en *BRCA2* tienen un riesgo de cáncer de mama estimado de 6%, que representa un incremento de 100 veces sobre el riesgo de la población masculina general. Los cánceres de mama relacionados con *BRCA2* son carcinomas ductales invasivos, que tienen mayor probabilidad de estar bien diferenciados y expresar receptores hormonales que el cáncer de mama vinculado con *BRCA1*. El cáncer de mama que se relaciona con *BRCA2* tiene varias características clínicas distintivas, como edad de inicio temprana en comparación con cánceres esporádicos, prevalencia más alta de cáncer de mama bilateral y presencia de cánceres relacionados en algunos individuos afectados, en específico cánceres de ovario, colon, próstata, páncreas, vesícula biliar, conducto biliar y estómago, así como melanoma. Se identifican varias mutaciones originarias en *BRCA2*. La mutación 6174delT se encuentra en judíos asquenazí con una prevalencia de 1.2%. Otra mutación originaria de *BRCA2*, 999del5, se observa en poblaciones de Islandia y Finlandia.

### Identificación de portadores de una mutación de *BRCA*

La identificación del riesgo hereditario de cáncer de mama es un proceso de cuatro pasos: a) obtención de un antecedente familiar de múltiples generaciones completo, b) estimación de lo apropiado de las pruebas genéticas para un individuo en particular, c) asesoría del paciente y d) interpretación de los resultados de los estudios.<sup>68</sup> Las pruebas genéticas no deben ofrecerse aisladas sino en conjunto con la enseñanza y la asesoría del paciente, incluido el envío con un asesor en genética. Las determinaciones iniciales comprenden saber si el individuo es un candidato apropiado para las pruebas genéticas y si estas últimas aportarán información para la toma de decisiones personales y clínicas. Un antecedente familiar minucioso y preciso es esencial para este proceso; se estiman tanto el lado materno como paterno de la familia porque 50% de las mujeres con una mutación de *BRCA* heredó la mutación de sus padres. Se elaboraron modelos basados en estadísticas para determinar la probabilidad de que una persona porte una mutación de *BRCA* a fin de ayudar a que los cirujanos asesoren a las mujeres respecto al estudio. Se considera un riesgo hereditario de cáncer de mama cuando una familia incluye dos o más mujeres que presentaron cáncer de ovario o de mama antes de los 50 años de edad. A cualquier mujer con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 50 años o cáncer de ovario a cualquier edad se le interroga respecto a familiares de primer, segundo y tercer grados de ambos lados de la familia con cualquiera de estos diagnósticos. El cáncer de mama y ovario en la misma persona y el cáncer de mama masculino a cualquier edad también sugieren la probabilidad de cáncer de mama y ovario hereditarios. El umbral para las pruebas genéticas es más bajo en personas que son miembros de grupos étnicos en los que la prevalencia de la mutación es mayor. Por ejemplo, se considera la posibilidad de cáncer hereditario en cualquier mujer judía asquenazí con cáncer de mama de inicio temprano.

### Pruebas para mutación de *BRCA*

Se recomienda de manera contundente brindar una asesoría apropiada a las personas que se estudian en busca de *BRCA* y es indispensable obtener el consentimiento informado.<sup>68-69</sup> La prueba disponible en clínica para analizar una mutación de *BRCA* es el análisis de secuencia génica. La estrategia más informativa en una familia con un antecedente que sugiere cáncer de mama hereditario y sin un miembro estudiado antes consiste en estudiar primero a un miembro de la familia afectado. Esta persona se somete a un análisis de secuencia completo de los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Cuando se identifica una mutación, los familiares suelen estudiarse sólo para esa mutación específica. Un individuo con ancestros judíos asquenazí se estudia al principio para las tres mutaciones específicas que originan el cáncer de mama y ovario en esa población. Si la prueba es negativa, puede ser apropiado analizar después los genes de *BRCA1* y *BRCA2* por completo.

Una prueba positiva es la que muestra la presencia de una mutación de *BRCA* que interfiere con la traducción o la función de la proteína *BRCA*. Una mujer que porta una mutación perjudicial tiene un riesgo de cáncer de mama hasta de 85% y un riesgo mucho mayor de cáncer de ovario. Un resultado negativo de la prueba se interpreta de acuerdo con el antecedente personal y familiar del individuo, en especial en lo que se refiere a la identificación previa de una mutación en la familia, en cuyo caso por lo

general la mujer se estudia sólo para esa mutación específica. Si no existe la mutación, puede tranquilizarse a la paciente indicándole que su riesgo de cáncer de mama o de ovario no es más alto que el de la población general sin tomar en cuenta el antecedente familiar y que la mujer no puede transmitir la mutación de *BRCA* a sus hijos. Cuando no se identificó antes una mutación, un resultado negativo de la prueba en una persona afectada suele indicar que el cáncer familiar no depende de la mutación de *BRCA*. Sin embargo, aún queda la posibilidad de una anomalía poco común en uno de estos genes que no puede identificarse mediante estudios clínicos. También es posible que el cáncer familiar en realidad se deba a una mutación de *BRCA* identificable pero que la persona estudiada tenga un cáncer esporádico, una situación que se conoce como *fenocopia*. Esto es en particular factible si el individuo estudiado desarrolló cáncer de mama cerca de la edad de inicio de la población general (60 años de edad o mayor) y no antes de los 50 años, como es característico en portadores de una mutación de *BRCA*. En total la tasa de resultados falsos negativos en estudios de mutación de *BRCA* es <5%. Algunos resultados de la prueba, sobre todo cuando se identifica un cambio aislado de un par de bases (mutación en sentido erróneo), pueden ser difíciles de interpretar. Ello se debe a que los cambios en un par de bases no siempre producen una proteína no funcional. Por consiguiente, las mutaciones en sentido erróneo que no se localizan dentro de dominios funcionales importantes o las que sólo causan alteraciones mínimas en la estructura de la proteína, quizá no se vinculen con la enfermedad y casi siempre se informan como resultados indeterminados. Cuando se comunican resultados indeterminados a las mujeres, es necesario tener cuidado para retransmitir el riesgo incierto de cáncer relacionado con este tipo de mutación y resaltar que tal vez las investigaciones en curso aclaren su significado. Además, el estudio de otros miembros de la familia con cáncer de mama para determinar si una variante genética se relaciona con su cáncer de mama puede esclarecer su importancia. En la actualidad la varianza genética indeterminada origina 12% de los resultados de la prueba.

Es preocupante que la identificación del riesgo hereditario de cáncer de mama interfiera con el acceso a la obtención de un seguro de salud. Esta preocupación se refiere a la discriminación contra un individuo o una familia con base en una variación genética aparente o percibida del genotipo humano normal. La *Health Insurance Portability and Accountability Act* (HIPAA) de 1996 determinó que en Estados Unidos es ilegal que los planes de salud grupales consideren la información genética como un padecimiento preexistente o la utilicen para negar o limitar la cobertura. Casi todos los estados también emitieron leyes que impiden la discriminación genética en el suministro de seguros para la salud. Además, quienes solicitan un seguro para la salud no necesitan informar si sus familiares se sometieron a pruebas genéticas para riesgo de cáncer, sólo si esos familiares tienen diagnóstico actual de cáncer. Se cuenta con pocas pruebas documentadas de discriminación genética como resultado de las pruebas genéticas disponibles.

### Prevención del cáncer en portadores de una mutación de *BRCA*

Las estrategias de atención al riesgo para portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* incluyen:

1. Mastectomía profiláctica y reconstrucción
2. Ooforectomía profiláctica y tratamiento de sustitución hormonal
3. Vigilancia intensiva para cáncer de mama y ovario
4. Quimioprevención

Aunque la extirpación del tejido mamario reduce la posibilidad de que las portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* desarrollen cáncer de mama, la mastectomía no extirpa todo el tejido mamario y las mujeres aún están en riesgo porque una mutación de la línea germinal está presente en cualquier tejido mamario restante. En portadoras posmenopáusicas de *BRCA1* y *BRCA2* que no se sometieron a mastectomía puede ser aconsejable evitar el tratamiento de sustitución hormonal porque no se dispone de datos respecto al efecto del tratamiento en la penetración de los genes de susceptibilidad al cáncer de mama. Ya que los cánceres de mama en portadoras de una mutación de *BRCA* muestran el mismo aspecto en la mamografía que los cánceres de mama en no portadoras, es probable que una mamografía de selección sea eficaz en portadoras de una mutación de *BRCA* siempre que la efectúe e interprete con un grado alto de sospecha un radiólogo experto. Las recomendaciones actuales para la selección en portadoras de



una mutación de *BRCA* que no se sometieron a mastectomía profiláctica comprenden examen clínico de la mama cada seis meses y mamografía cada 12 meses a partir de los 25 años de edad porque el riesgo de cáncer de mama en portadoras de la mutación *BRCA* se eleva después de los 30 años de edad. La atención reciente se ha enfocado en el uso de resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) para la detección de cáncer mamario en personas de alto riesgo y portadoras conocidas de la mutación *BRCA*. Parece que la MRI es más sensible para detectar el cáncer de mama en mujeres jóvenes con mamas densas.<sup>70</sup> Sin embargo, la MRI detecta lesiones mamarias benignas que no son fáciles de distinguir de las malignas y estos resultados falsos positivos podrían derivar en más intervenciones, incluidas biopsias. Las recomendaciones actuales de la *American Cancer Society* indican MRI anual en mujeres con un riesgo general de 20 a 25% de desarrollar cáncer de mama, incluidas aquellas con antecedentes familiares importantes de cáncer de mama u ovario y las mujeres que recibieron tratamiento para enfermedad de Hodgkin en la adolescencia o juventud temprana.<sup>71</sup> A pesar de una disminución de 49% en la incidencia de cáncer mamario en las mujeres de alto riesgo que toman tamoxifén, es demasiado pronto para recomendar el uso uniforme de este fármaco en portadoras de la mutación *BRCA*. Los cánceres que surgen en portadoras de la mutación *BRCA1* casi siempre son de grado alto y la mayoría es negativa para receptores hormonales. Cerca de 66% de las lesiones DCIS relacionadas con *BRCA1* son negativas para receptores estrogénicos, lo cual sugiere la adquisición temprana del fenotipo independiente de hormonas. Parece que tamoxifén es más efectivo para prevenir los cánceres mamarios positivos para receptores estrogénicos.

El riesgo de desarrollar cáncer de ovario en portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* varía de 20 a 40%, que es 10 veces más alto que el de la población general. La ooforectomía profiláctica es una opción preventiva razonable en portadoras. El *American College of Obstetrics and Gynecology* recomien-

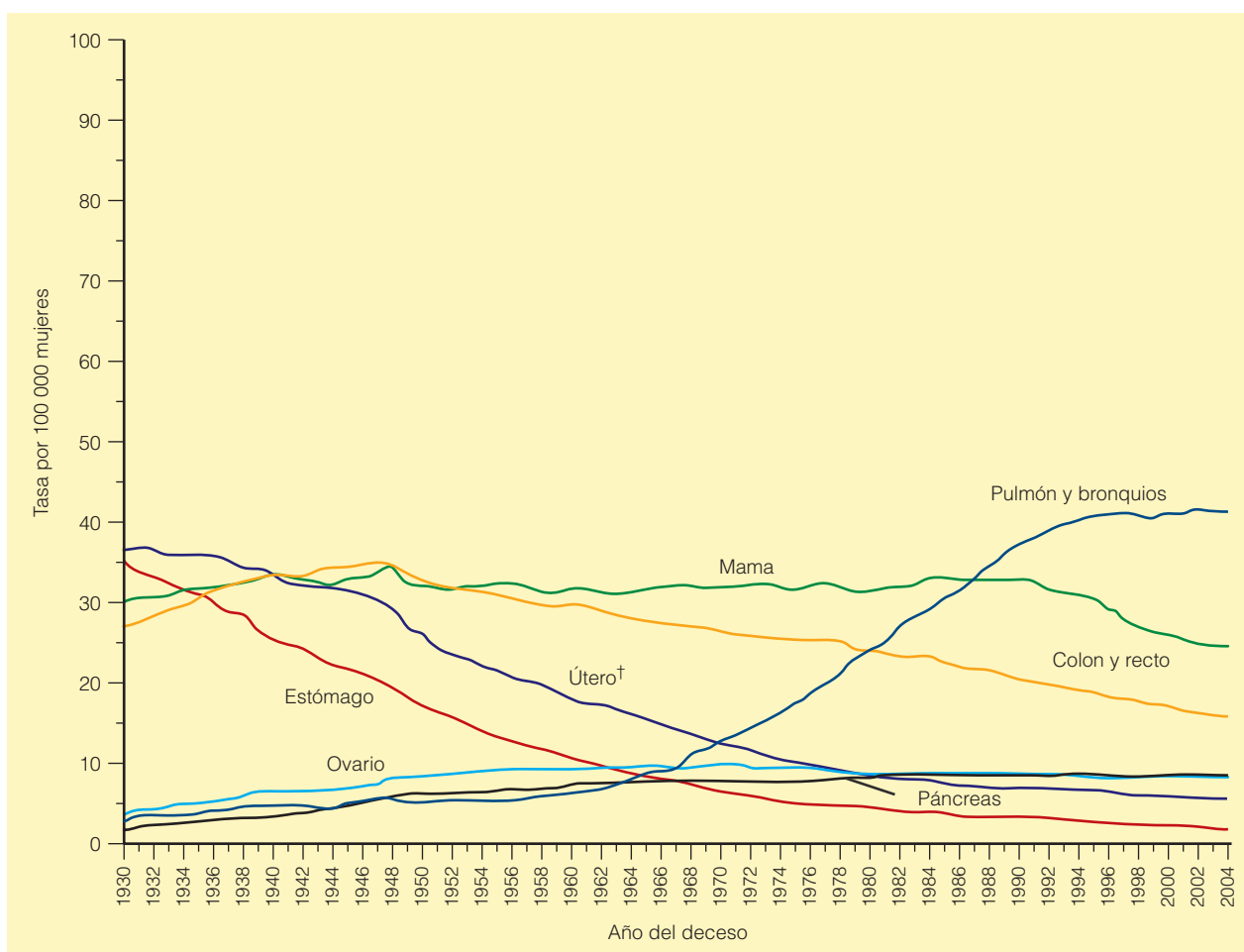
da que las mujeres con una mutación *BRCA1* o *BRCA2* comprobada consideren una ooforectomía profiláctica al término de la edad reproductiva o en la menopausia. Antes de la ooforectomía se comenta con la paciente el tratamiento de sustitución hormonal. El *Cancer Genetics Studies Consortium* recomienda ecografía transvaginal anual programada para evitar la ovulación y determinación de concentraciones séricas de antígeno de cáncer 125 cada año a partir de los 25 años de edad como las mejores modalidades de detección para el carcinoma de ovario en portadoras de una mutación de *BRCA* que optaron por posponer la ooforectomía profiláctica.

Otros síndromes hereditarios relacionados con un mayor riesgo de cáncer de mama incluyen la enfermedad de Cowden (mutaciones *PTEN*, en las que también puede haber cánceres de tiroides, gastrointestinales, así como nódulos benignos cutáneos y subcutáneos), síndrome de Li-Fraumeni (mutaciones *p53*, también relacionado con sarcomas, linfomas y tumores corticosuprarrenales), y síndromes de mama y melanoma.

## EPIDEMIOLOGÍA Y EVOLUCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

### Epidemiología

El de mama es el cáncer específico de sitio más frecuente en mujeres y la principal causa de muerte por cáncer en las mayores de 20 a 59 años de edad.<sup>72-73</sup> Representa 26% de todos los cánceres en mujeres y causa 15% de la mortalidad relacionada con cáncer en mujeres.<sup>73</sup> Se predijo que en Estados Unidos se diagnosticarían cerca de 182 460 cánceres de mama invasivos en mujeres en 2008 y que 40 480 de las diagnosticadas morirían por dicho cáncer.<sup>74</sup> El cáncer de mama fue la principal causa de mortalidad por cáncer en mujeres hasta 1987, cuando el cáncer de pulmón lo excedió (fig. 17-14). En la década de 1970 se estimó que la probabilidad de



**Figura 17-14.** Tasas de muerte por cáncer en sitios de órganos específicos en mujeres estadounidenses. Estas tasas están ajustadas por edad por 100 000 habitantes. †La tasa de muerte por cáncer uterino se deriva de la combinación de las tasas de mortalidad del cuello y el cuerpo del útero. Obsérvese el aumento pendiente de la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón después de 1960. (Reproducida con autorización de Jemal A, et al: *Cancer statistics*, 2008. CA Cancer J Clin 58:71, 2008.)

que una mujer en Estados Unidos desarrollara cáncer de mama era de 1 en 13, en 1980 fue de 1 en 11; y en 2004 de 1 en ocho. Los registros de cáncer en Connecticut y el estado alto de Nueva York documentaron que la incidencia de nuevos casos de cáncer de mama ajustados por la edad aumentó en forma constante desde mediados de la década de 1940. La incidencia en Estados Unidos, según los datos de nueve registros de *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), ha disminuido 23% desde el año 2000. Este incremento se aproximó a 1% anual a partir de 1973 a 1980 y se observó incremento adicional en la incidencia de 4% entre 1980 y 1987, que se caracterizó por la detección frecuente de cánceres primarios pequeños. Los incrementos en la incidencia de cáncer de mama ocurrieron sobre todo en mujeres  $\geq 55$  años de edad y fueron paralelos a un aumento notable del porcentaje de mujeres de mayor edad que se practicaron mamogramas. Al mismo tiempo las tasas de incidencia de enfermedad metastásica regional disminuyeron y la mortalidad por cáncer de mama declinó. De 1960 a 1963 las tasas de supervivencia total a cinco años para el cáncer de mama fueron de 63 y 46% en mujeres caucásicas y de raza negra, respectivamente, en tanto que para 1981 a 1983 fueron de 78 y 64%, respectivamente. En 1987 y 1989 las tasas eran de 85 y 71%, respectivamente.

Se observa una variación de 10 veces en la incidencia de cáncer de mama entre diferentes países en todo el mundo. Chipre y Malta tienen la mortalidad más alta ajustada para la edad por cáncer de mama (29.6 por 100 000 habitantes), en tanto que Haití posee la más baja (2.0 muertes por 100 000 habitantes). La mortalidad por cáncer de mama ajustada para la edad en Estados Unidos es de 19.0 casos por 100 000 habitantes. Las mujeres que viven en naciones menos industrializadas tienden a presentar una menor incidencia de cáncer de mama que las que viven en países industrializados, aunque Japón es una excepción. En Estados Unidos, las mujeres mormonas, las adventistas del séptimo día, las indias estadouni-

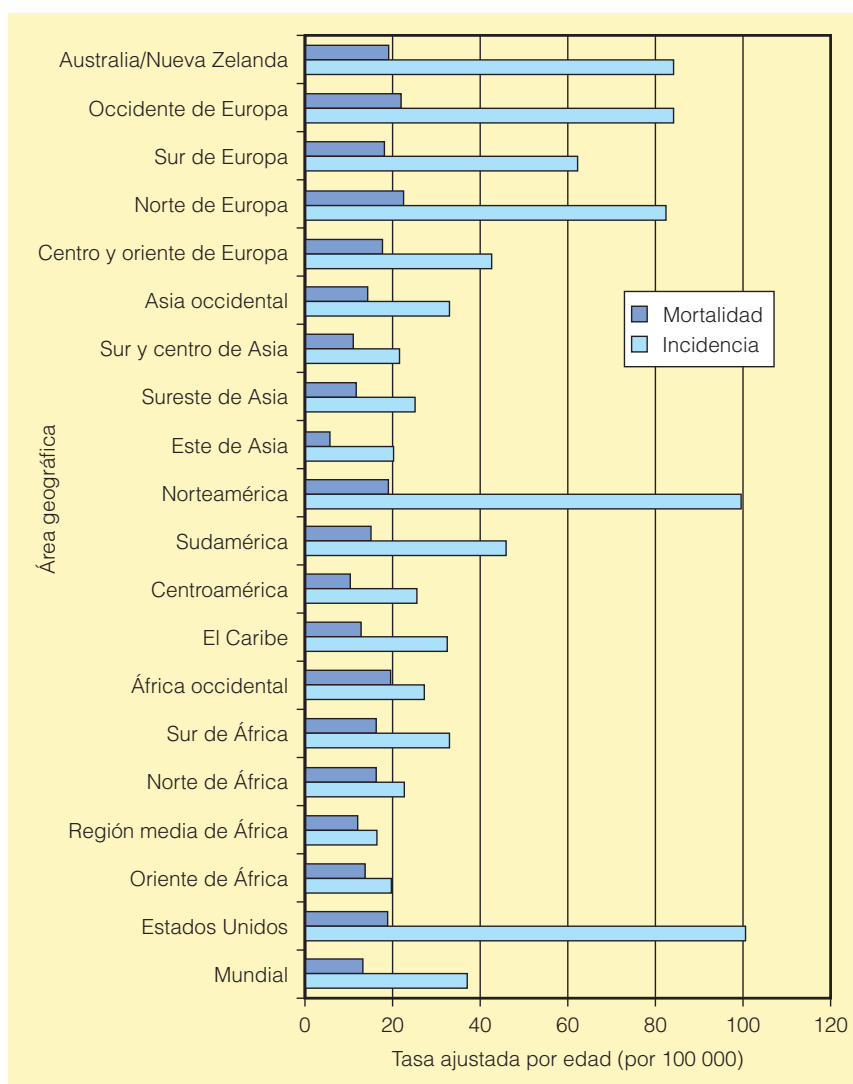
denses, nativas de Alaska, hispanas/latinoamericanas, japonesas y filipinas que viven en Hawai tienen una incidencia inferior al promedio de cáncer mamario, mientras que las monjas (debido a la nuliparidad) y las judías asquenazi tienen una incidencia superior al promedio.

La incidencia de cáncer mamario aumentó en la mayoría de los países durante la década de 1990. A partir de los cálculos para 1990, hubo un incremento general en la incidencia cercano a 0.5% anual. Se anticipa que haya cerca de 1.4 millones de casos nuevos en 2010. Los registros de cáncer en China indican aumentos anuales en la incidencia de hasta 3 y 4%, y en Asia oriental, los incrementos son similares.

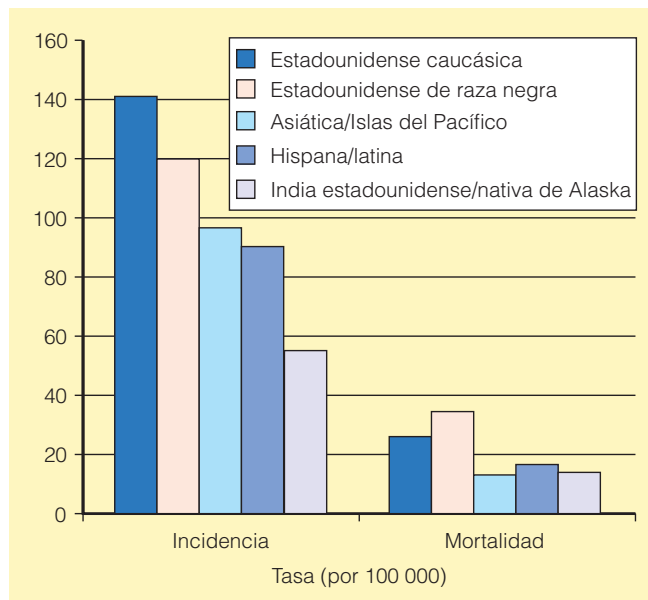
Los datos recientes del programa SEER revelan descensos en la incidencia de cáncer mamario en la última década, lo cual se atribuye al menor uso de tratamiento de sustitución hormonal como consecuencia de los reportes de la *Women's Health Initiative*.<sup>75</sup>

La carga de cáncer mamario tiene variaciones bien definidas según la región geográfica (fig. 17-15), estilo de vida regional y antecedentes raciales o étnicos.<sup>76</sup> En general, tanto la incidencia como la mortalidad del cáncer mamario son relativamente menores en las poblaciones femeninas de Asia y África, en países en vías de desarrollo y en aquellos que no adoptaron los patrones reproductivos y alimentarios occidentales. En contraste, las mujeres europeas y estadounidenses, así como aquellas de países industrializados u occidentalizados tienen una carga mucho mayor de cáncer mamario. Estos patrones internacionales se reflejan en las tasas de incidencia y mortalidad de cáncer mamario observadas en la población con diversidades raciales, étnicas y culturales de Estados Unidos (fig. 17-16).<sup>77</sup>

Aunque a menudo se relacionan, los factores que influyen en la incidencia del cáncer mamario podrían diferir de aquellos que influyen en la mortalidad. Las tasas de incidencia son menores en poblaciones con abundancia de mujeres que inician la reproducción a corta edad y que



**Figura 17-15.** Variación internacional en la incidencia y mortalidad del cáncer de mama. (Reproducida con autorización a partir de Ferlay et al.<sup>76</sup>)



**Figura 17-16.** Tasas de incidencia y mortalidad del cáncer de mama en Estados Unidos, de 1998 a 2002 por antecedentes étnicos. (Reproducida a partir de Ries.<sup>77</sup>)

tuvieron múltiples embarazos de término seguidos de lactancia prolongada. Éstos son rasgos que caracterizan muchas de las naciones en vías de desarrollo y también muchos países orientales. Las tasas de mortalidad por cáncer mamario deben ser menores en poblaciones con menor incidencia, pero la carga de mortalidad se afecta por la ausencia de programas efectivos de detección mamográfica para la detección temprana y por el acceso limitado a programas de tratamiento multidisciplinario para el cáncer. Es probable que estas características expliquen gran parte de los riesgos desproporcionados de mortalidad que se observan en países subdesarrollados. Factores similares tal vez podrían explicar las diferencias en la carga de cáncer mamario que se observan entre los distintos grupos raciales y étnicos en Estados Unidos. Un hecho interesante es que las tasas de incidencia y mortalidad se elevan entre estadounidenses de origen asiático de segunda y tercera generaciones, conforme adoptan estilos de vida occidentales.

Las disparidades en la supervivencia por cáncer de mama entre los subgrupos de la población americana generan publicidad intensa porque tienen un vínculo estrecho con las diferencias del estado socioeconómico. Los índices de pobreza y las proporciones de la población que carecen de seguro médico son dos a tres veces mayores entre los grupos raciales y étnicos minoritarios, como personas de raza negra e hispanos/latinoamericanos. Estas desventajas socioeconómicas crean barreras para la detección efectiva del cáncer de mama y conducen a un diagnóstico de cáncer mamario tardío, distribución de estadio avanzado, insuficiencias en el tratamiento integral y, al final, aumento en las tasas de mortalidad. Además, el crecimiento rápido de la población hispana se acompaña de problemas crecientes en la educación para la salud por las barreras lingüísticas entre los médicos y pacientes inmigrantes recientes que no hablan inglés. Estudios recientes también documentan las desigualdades en los tratamientos suministrados a pacientes con cáncer de mama pertenecientes a minorías, como la incidencia más alta de falta del tratamiento sistémico y reconstrucción mamaria. Algunas disparidades en la provisión de tratamiento se relacionan con el control inadecuado de morbilidad concomitante (como hipertensión y diabetes), que son más frecuentes en las poblaciones minoritarias. Sin embargo, algunos estudios que hacen ajustes para estos factores refieren desigualdad persistente en las recomendaciones terapéuticas. Está claro que las disparidades en el cáncer de mama relacionadas con los antecedentes raciales o étnicos tienen una causa multifactorial y que para que los resultados mejoren es necesario corregir muchos problemas de salud pública, tanto al nivel del paciente como del proveedor.

Ahora, los avances en la capacidad para caracterizar los subtipos de cáncer de mama y la genética de la enfermedad generan especulaciones sobre las posibles influencias hereditarias en el riesgo de cáncer de mama

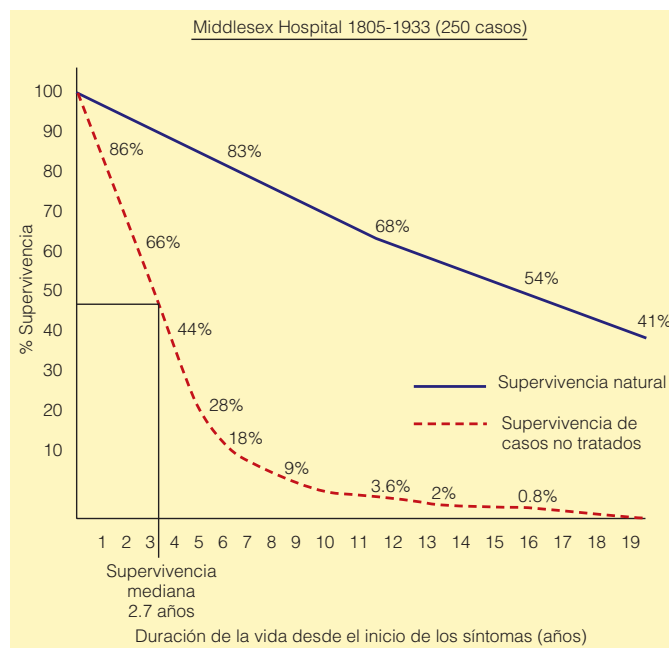
que se relacionan con los ancestros raciales o étnicos.<sup>78</sup> Estas preguntas adquieren mucha importancia cuando se observan las disparidades en la carga de cáncer de mama entre las estadounidenses de raza negra y de raza blanca. El riesgo de cáncer de mama en toda la vida es menor para las mujeres de raza negra, aunque también se ha observado un aumento paradójico en el riesgo de mortalidad por cáncer de mama. Las mujeres de raza negra también tienen una menor edad de distribución para el cáncer de mama; entre las mujeres <45 años de edad, la incidencia de este tumor es más alta para las mujeres de raza negra que en cualquier otro subgrupo de la población estadounidense. Por último, y lo que resulta más provocador, es que las mujeres de raza negra de todas las edades tienen tasas mucho más altas de tumores negativos para receptores estrogénicos. Estos mismos patrones de la enfermedad se ven en las poblaciones femeninas contemporáneas de la región occidental del África subsahariana, las que probablemente compartan ancestros con las estadounidenses de raza negra como resultado del comercio de esclavos en la época colonial. Resulta interesante que el cáncer de mama masculino también se ve con mayor frecuencia entre los sujetos de raza negra, estadounidenses y africanos.

## Evolución

Bloom et al. describieron la evolución del cáncer de mama con base en los expedientes de 250 mujeres con cánceres de mama no tratados atendidas en salas de caridad en el *Middlesex Hospital* de Londres entre 1805 y 1933. La supervivencia mediana de esta población fue de 2.7 años después del diagnóstico inicial (fig. 17-17).<sup>79</sup> Las tasas de supervivencia a 5 y 10 años de estas mujeres fueron de 18.0 y 3.6%, respectivamente. Sólo 0.8% sobrevivió por 15 años o más. Los datos de necropsia confirmaron que 95% de estas mujeres murió por el cáncer de mama, en tanto que el restante 5% falleció por otras causas. Casi 75% de las mujeres presentó una ulceración de la mama durante el curso de la enfermedad. La paciente que sobrevivió más tiempo murió 19 años después del diagnóstico.

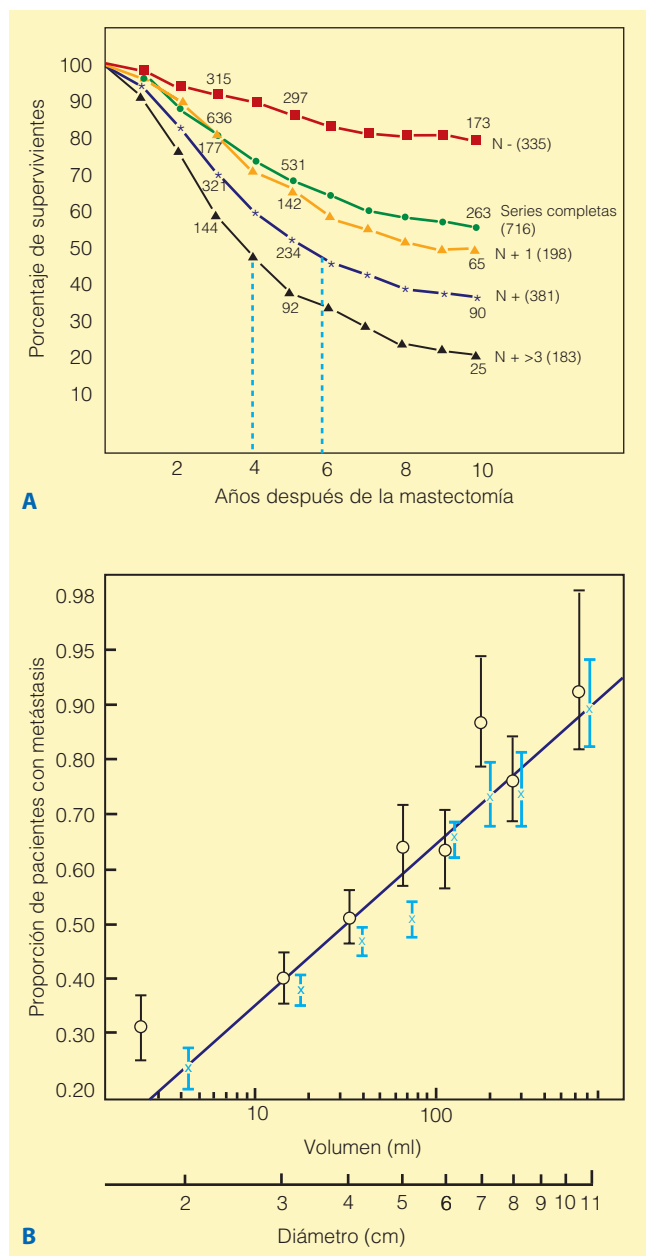
## Cáncer de mama primario

Más de 80% de los cánceres de mama muestra fibrosis productiva que incluye los tejidos epitelial y estromático. Con el crecimiento del cáncer y la invasión de los tejidos mamarios circundantes, la respuesta desmoplásica



**Figura 17-17.** Supervivencia de mujeres con cáncer de mama no tratado en comparación con la supervivencia natural. [Reproducida con autorización a partir de Bloom HJG, Richardson WW, Harries EJ: *Natural history of untreated breast cancer (1803-1933): Comparison of untreated and treated cases according to histological grade of malignancy*. Br Med J, 1962;2:213. Con autorización de BMJ Publishing Group.]





**Figura 17-18. A.** Supervivencia total de mujeres con cáncer de mama de acuerdo con el estado de los ganglios linfáticos axilares. Los periodos son años después de la mastectomía radical. (Reproducida con autorización de Valagussa P et al: *Patterns of relapse and survival following radical mastectomy. Analysis of 716 consecutive patients.* Cancer 1978;41:1170. Derechos reservados © American Cancer Society. Este material se reproduce con autorización de Wiley-Liss, Inc., subsidiaria de John Wiley & Sons, Inc. **B.** Riesgo de metástasis según el volumen y el diámetro del cáncer de mama. (Reproducida con autorización de Koscielnny S et al: *Breast cancer: Relationship between the size of the primary tumor and the probability of metastatic dissemination.* Br J Cancer 49:709, 1984.)

concurrente atrapa y acorta los ligamentos suspensorios de Cooper y produce una retracción característica de la piel. La alteración del drenaje de líquido linfático de la piel causa edema localizado (piel de naranja). Conforme el crecimiento continúa, las células de cáncer invaden la piel y por último ocurre ulceración. Nódulos satélite pequeños aparecen cerca de la ulceración primaria a medida que nuevas áreas de piel se invaden. El tamaño del cáncer primario de mama se correlaciona con la supervivencia sin enfermedad y total, pero existe un vínculo cercano entre el tamaño del cáncer y la invasión de ganglios linfáticos axilares (fig. 17-18). En general hasta 20% de las recurrencias de cáncer de mama es local y regional, >60% es a distancia y 20% es tanto local y regional como a distancia.

## Metástasis a ganglios linfáticos axilares

Conforme el tamaño del cáncer de mama primario aumenta, algunas células cancerosas se diseminan a los espacios celulares y se transportan por la red linfática de la mama a los ganglios linfáticos regionales, en especial los de la axila. Al principio los ganglios linfáticos que contienen cáncer metastásico son muy poco definidos y blandos, pero se tornan firmes o duros a medida que el crecimiento del cáncer metastásico continúa. Al final los ganglios linfáticos se adhieren entre sí y forman una masa conglomerada. Las células cancerosas pueden crecer a través de la cápsula del ganglio linfático y fijarse a estructuras contiguas en la axila, inclusive la pared del tórax. Los ganglios linfáticos axilares suelen afectarse de manera secuencial desde los grupos de ganglios linfáticos inferiores (nivel I) a los centrales (nivel II) hasta los apicales (nivel III). Si bien >95% de las mujeres que mueren de cáncer de mama presenta metástasis a distancia, la correlación pronóstica más importante para la supervivencia sin enfermedad y total es el estado de los ganglios linfáticos axilares (fig. 17-18A). Las mujeres con ganglios negativos tienen un riesgo menor de 30% de recurrencia, en comparación con 75% en mujeres con ganglios positivos.

## Metástasis distantes

Los cánceres de mama adquieren un riesgo propio (neovascularización) alrededor de la vigésima duplicación celular. Luego las células de cáncer pueden diseminarse en forma directa a la sangre venosa sistémica o sembrarse en la circulación pulmonar a través de las venas axilares e intercostales o en la columna vertebral por el plexo venoso de Batson, que sigue el trayecto de la columna vertebral. Linfocitos citolíticos naturales y macrófagos eliminan estas células. El éxito en la implantación del foco metastásico por cáncer de mama ocurre de modo predecible una vez que el cáncer primario excede 0.5 cm de diámetro, que corresponde a la vigésima séptima duplicación celular. Las metástasis distantes son la causa más frecuente de muerte en pacientes con cáncer de mama durante los 10 años que siguen al tratamiento inicial. Por esta razón no es posible derivar resultados concluyentes de estudios clínicos de cáncer de mama hasta que transcurran cuando menos 5 a 10 años. Aunque 60% de las mujeres que desarrollan metástasis distantes lo hará en el transcurso de 24 meses del tratamiento, las metástasis pueden evidenciarse tan tarde como 20 a 30 años después de la terapéutica del cáncer primario. Los sitios usuales de invasión son, en orden de frecuencia, hueso, pulmón, pleura, tejidos blandos e hígado.

## HISTOPATOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

### Carcinoma *in situ*

Las células cancerosas se clasifican en *in situ* o invasivas según invadan o no a través de la membrana basal.<sup>80,81</sup> La descripción original de Broder del cáncer de mama *in situ* resaltó la ausencia de invasión de células en el estroma circundante y su circunscripción dentro de los límites ductales y alveolares naturales.<sup>80</sup> Como las áreas de invasión pueden ser diminutas, el diagnóstico preciso de cáncer *in situ* demanda el análisis de múltiples cortes microscópicos para excluir la invasión. En 1941 Foote y Stewart publicaron una destacada descripción LCIS, que lo distinguía del DCIS.<sup>81</sup> A finales de la década de 1960 Gallagher y Martin dieron a conocer su estudio de cortes totales de mama y describieron una progresión gradual del tejido mamario benigno a cáncer *in situ* y después a cáncer invasivo. Acuñaron el término *cáncer de mama mínimo* (LCIS, DCIS, y cánceres invasivos con un tamaño menor de 0.5 cm) y destacaron la importancia de la detección temprana.<sup>85</sup> En la actualidad se reconoce que cada tipo de cáncer de mama mínimo tiene una conducta clínica y biológica precisa. Antes del uso amplio de la mamografía el cáncer de mama se diagnosticaba mediante un examen físico. En aquella época, los cánceres *in situ* constituían <6% de todos los cánceres mamarios y el LCIS se diagnosticaba con más frecuencia que el DCIS en una proporción >2:1. Sin embargo, cuando el mamograma de detección se volvió usual, se demostró un aumento de 14 veces en la incidencia del cáncer *in situ* (45%) y el DCIS se diagnosticó más a menudo que el LCIS en proporción >2:1. El cuadro 17-9 presenta las características clínicas y anatomopatológicas del DCIS y el LCIS. *Multi-centricidad* se refiere a la ocurrencia de un segundo cáncer de mama fuera

CUADRO 17-9 Características sobresalientes de los carcinomas ductal <i>in situ</i> (DCIS) y lobulillar <i>in situ</i> (LCIS) de la mama		
	LCIS	DCIS
Edad (años)	44 a 47	54 a 58
Incidencia <sup>a</sup>	2 a 5%	5 a 10%
Signos clínicos	Ninguno	Masa, dolor, telorrea
Signos mamográficos	Ninguno	Microcalcificaciones
Premenopausia	2/3	1/3
Incidencia de carcinoma invasivo sincrónico	5%	2 a 46%
Multicentricidad	60 a 90%	40 a 80%
Bilateralidad	50 a 70%	10 a 20%
Metástasis axilares	1%	1 a 2%
Carcinomas subsecuentes:		
Incidencia	25 a 35%	25 a 70%
Lateralidad	Bilateral	Ipsilateral
Intervalo hasta el diagnóstico	15 a 20 años	5 a 10 años
Tipo histológico	Ductal	Ductal

<sup>a</sup>Entre muestras de biopsias de lesiones de mama detectadas mediante mamografía.  
Fuente: reproducido con autorización de Frykberg ER, et al: Current concepts on the biology and management of in situ (Tis, stage 0) breast carcinoma, in Bland KI, et al (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998 p 1020. Copyright Elsevier.

del cuadrante del cáncer primario de la mama (o al menos a 4 cm de distancia), en tanto que *multifocalidad* indica la ocurrencia de un segundo cáncer dentro del mismo cuadrante que el cáncer primario de la mama (o dentro de los 4 cm de su radio). Sesenta a 90% de mujeres con LCIS presenta multicentricidad, en tanto que la tasa de multicentricidad para DCIS es de 40 a 80%. El carcinoma lobulillar *in situ* es bilateral en 50 a 70% de los casos, en tanto que el DCIS surge en ambos lados en 10 a 20% de las pacientes.

Carcinoma lobulillar in situ

El LCIS se origina en las unidades lobulillares de los conductos terminales y sólo se desarrolla en la mama femenina. Se caracteriza por distensión y deformación de las unidades lobulillares del conducto terminal por células cancerosas, que son grandes para mantener una relación nuclear:citoplásmica normal. Los glóbulos mucoides citoplásmicos son una característica celular distintiva. El LCIS puede observarse en tejidos mamaros que contienen microcalcificaciones, pero las calcificaciones relacionadas con LCIS casi siempre ocurren en tejidos adyacentes. Esta calcificación vecina es una característica única del LCIS y contribuye a su diagnóstico. La frecuencia de LCIS en la población general no puede determinarse con seguridad porque suele presentarse como un hallazgo incidental. La edad promedio al momento del diagnóstico es de 44 a 47 años, cerca de 15 a 25 años menor que la edad a la que se diagnostica cáncer de mama invasivo. El LCIS tiene una predilección racial precisa y se observa con una frecuencia 12 veces mayor en mujeres caucásicas que en mujeres de raza negra. Veinticinco a 35% de las mujeres con LCIS desarrolla cáncer de mama invasivo. Este último puede aparecer en cualquiera de las mamas, sin importar la que aloja el foco inicial de LCIS, y se detecta de modo sincrónico con LCIS en 5% de los casos. Hasta 65% de los cánceres invasivos subsecuentes de mujeres con antecedente de LCIS es de origen ductal y no lobulillar. Por estas razones el LCIS se considera un marcador de un riesgo mayor de cáncer invasivo de la mama en lugar de un precursor anatómico.

Carcinoma ductal in situ

Si bien el DCIS se observa de manera predominante en la mama femenina, constituye 5% de los cánceres de mama en varones. Series publicadas sugieren una frecuencia de detección de 7% en todas las muestras de tejidos de biopsia. El término *carcinoma intraductal* se aplica con frecuencia a

CUADRO 17-10 Clasificación del carcinoma ductal <i>in situ</i> (DCIS) de la mama			
Características determinantes			
Histología	Grado nuclear	Necrosis	Grado del DCIS
Comedónico	Alto	Extensa	Alto
Intermedio <sup>a</sup>	Intermedio	Focal o ausente	Intermedio
No comedónico <sup>b</sup>	Bajo	Ausente	Bajo

<sup>a</sup>A menudo una mezcla de patrones no comedónicos.  
<sup>b</sup>Sólido, cribiforme, papilar o micropapilar focal.  
Fuente: adaptado con autorización de Connolly JL, et al: Ductal carcinoma *in situ* of the breast: Histologic subtyping and clinical significance. *PPO Updates* 10:1,1996.

los DCIS, que conlleva un riesgo alto de progresión a cáncer invasivo. La proliferación del epitelio que recubre los conductos menores, que produce crecimientos papilares dentro de la luz del conducto, es la característica histológica del DCIS. Al principio de su desarrollo las células cancerosas no muestran pleomorfismo, mitosis o atipia, lo que origina dificultades para diferenciar el DCIS temprano de la hiperplasia benigna. Al final los crecimientos papilares (patrón de crecimiento papilar) coalescen y llenan la luz del conducto de manera que sólo quedan espacios redondos y dispersos entre los grumos de células cancerosas atípicas, que muestran hiperchromasia y pérdida de polaridad (patrón de crecimiento cribiforme). Por último, las células cancerosas pleomórficas con figuras mitóticas frecuentes obliteran la luz y distienden los conductos (patrón de crecimiento sólido). Conforme el crecimiento continúa, estas células sobrepasan su riego y se tornan necróticas (patrón de crecimiento en comedón). Se presenta un depósito de calcio en las áreas de necrosis y es una característica frecuente en la mamografía. En la actualidad el DCIS suele clasificarse con base en el grado nuclear y la presencia de necrosis (cuadro 17-10). Basado en múltiples reuniones de consenso, se recomendó la graduación del DCIS. Aunque no existe un acuerdo universal sobre la clasificación, la mayoría de los sistemas apoyan el uso del grado citológico y la presencia o ausencia de necrosis.<sup>82</sup>

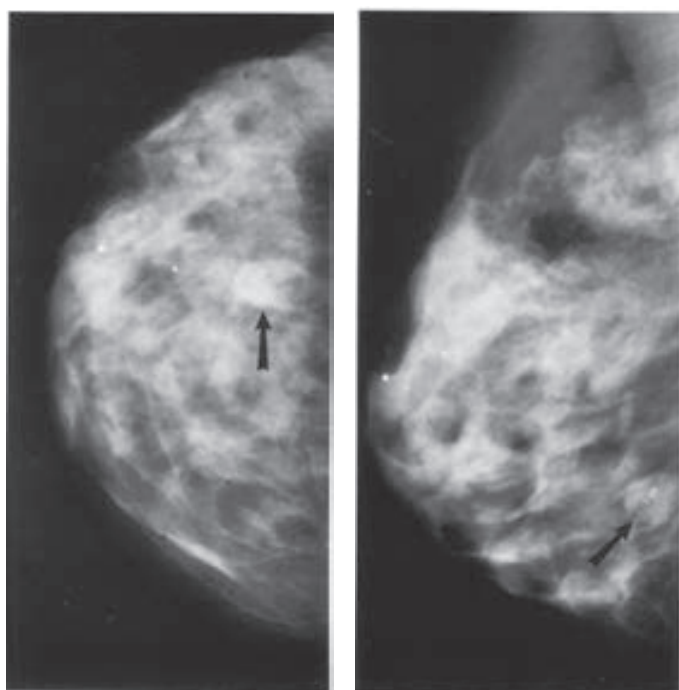
El riesgo de cáncer invasivo de la mama es casi cinco veces más alto en mujeres con DCIS.<sup>83</sup> Los cánceres invasivos se observan en la mama ipsilateral, por lo general en el mismo cuadrante que el DCIS que se detectó originalmente, lo que sugiere que el DCIS es un precursor anatómico del carcinoma ductal invasivo (fig. 17-19).

Carcinoma invasivo de la mama

Los cánceres invasivos de la mama se describen como de origen lobulillar o ductal.<sup>84-87</sup> En las clasificaciones iniciales se utilizó el término *lobulillar* para describir cánceres invasivos que se acompañaban de LCIS, en tanto que todos los otros cánceres invasivos se denominaban *ductales*. Las clasificaciones histológicas actuales reconocen tipos especiales de cánceres de mama (10% del total), que se definen por características histológicas específicas. Para calificar como cáncer de un tipo especial cuando menos 90% del cáncer debe incluir las características histológicas que lo definen. Ochenta por ciento de los cánceres invasivos de la mama se describe como carcinoma ductal invasivo sin tipo especial (NST, *no special type*). Por lo general el pronóstico de estos cánceres es peor que el de los cánceres de tipo especial. Foote y Stewart propusieron la siguiente clasificación del cáncer de mama invasivo:<sup>81</sup>

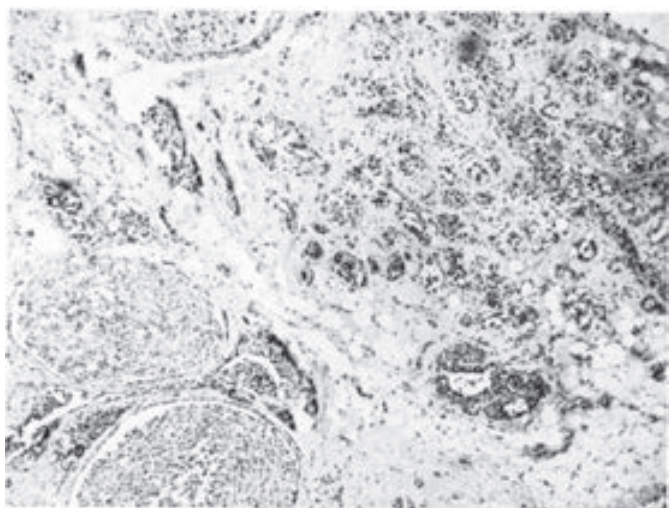
- 1. Enfermedad de Paget del pezón
- 2. Carcinoma ductal invasivo
- 3. Adenocarcinoma con fibrosis productiva (esirro, simple, NST), 80%
- 4. Carcinoma medular, 4%
- 5. Carcinoma mucinoso (coloide), 2%
- 6. Carcinoma papilar, 2%
- 7. Carcinoma tubular, 2%
- 8. Carcinoma lobulillar invasivo, 10%
- 9. Cánceres raros (adenoide quístico, célula escamosa, apocrino)

La enfermedad de Paget del pezón se describió en 1874. Casi siempre se presenta como una erupción eczematosa crónica del pezón, que puede



A

B

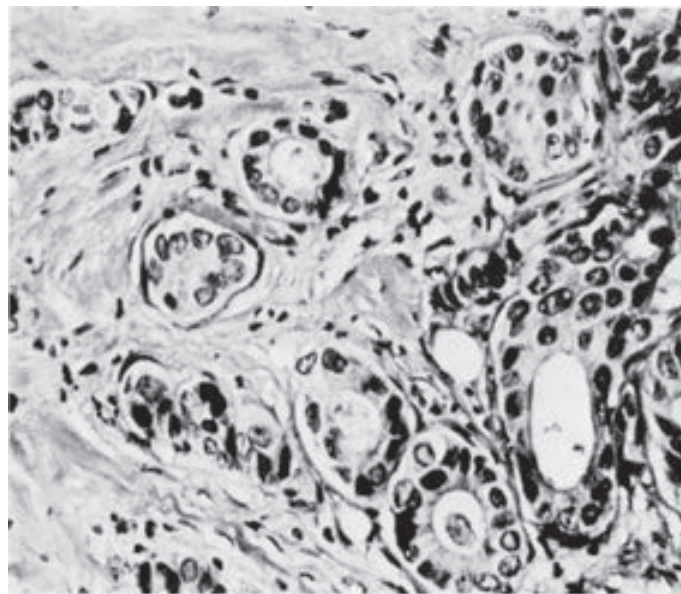


C

**Figura 17-19.** Carcinoma ductal *in situ* (DCIS). **A.** Imágenes mamográficas craneocaudal y **B.** oblicua mediolateral que muestran una masa mal definida de 1 a 2 cm (*flecha*) que contiene microcalcificaciones. **C.** La preparación histopatológica de la muestra quirúrgica confirma DCIS con áreas de invasión (tinción con hematoxilina y eosina, x32).

ser sutil pero también es posible que progrese a una lesión exudativa ulcerada. La enfermedad de Paget suele relacionarse con DCIS extenso y puede acompañarse de un cáncer invasivo. Puede haber o no una masa palpable. La biopsia del pezón muestra una población de células idénticas a las del DCIS subyacente (características pagetoides o cambios pagetoides). Una alteración patognomónica de este cáncer es la presencia de células vacuoladas grandes, pálidas (células de Paget) en las clavazas interpapilares del epitelio. La enfermedad de Paget puede confundirse con un melanoma superficial diseminante. La diferenciación del melanoma intraepitelial pagetoide se basa en la inmunotinción del antígeno S-100 en el melanoma y del antígeno carcinoembrionario en la enfermedad de Paget. El tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Paget puede incluir tumorectomía mamaria, mastectomía, o mastectomía radical modificada de acuerdo con la extensión de la afección y la presencia de cáncer invasivo.

El carcinoma ductal invasivo de la mama con fibrosis productiva (escirro, simple, NST) origina 80% de los cánceres de mama y se manifiesta con



**Figura 17-20.** Carcinoma ductal infiltrante con fibrosis productiva (escirro, simple, sin tipo especial) (x62.5). (Cortesía del Dr. R. L. Hackett.)

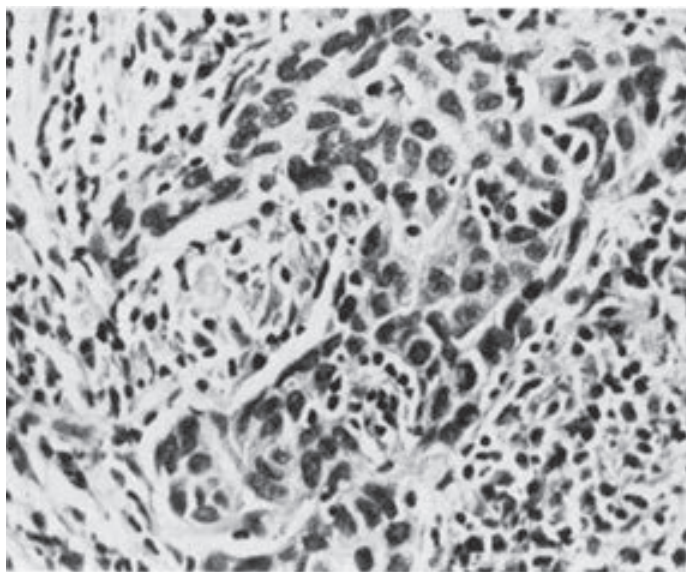
metástasis macroscópicas o microscópicas en ganglios linfáticos axilares en 60% de las pacientes. Este cáncer suele presentarse como una masa dura y solitaria en mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas en el quinto a sexto decenios de vida. Sus márgenes están mal definidos y las superficies de corte muestran una configuración estelar central con estrías blanco cretáceas o amarillas que se extienden hacia los tejidos mamarios circundantes. A menudo las células de cáncer se disponen en grupos pequeños y se observa una amplia gama de tipos histológicos con grados celulares y nucleares variables (fig. 17-20).

El carcinoma medular es un cáncer de mama de tipo especial; constituye 4% de todos los cánceres invasivos de la mama y es un fenotipo frecuente de cáncer de mama hereditario *BRCA1*. A simple vista el cáncer es blando y hemorrágico. Es posible que el tamaño se incremente con rapidez a causa de necrosis y hemorragia. En el examen físico es voluminoso y a menudo se localiza en la profundidad de la mama. En 20% de los casos se encuentra en ambos lados. El carcinoma medular se caracteriza bajo el microscopio por: a) un infiltrado linforreticular denso compuesto de manera predominante por linfocitos y por células plasmáticas, b) núcleos pleomorfos grandes mal diferenciados que muestran mitosis activa y c) un patrón de crecimiento similar a una lámina con diferenciación ductal o alveolar mínima o sin ella (fig. 17-21). Alrededor de 50% de estos cánceres se relaciona con DCIS, que por lo general se presenta en la periferia del cáncer, y en <10% se demuestran receptores hormonales. En circunstancias raras se observa metaplasia o anaplasia mesenquimatosa. A causa de la respuesta linfocítica intensa vinculada con el cáncer, el crecimiento benigno o hiperplásico de los ganglios linfáticos de la axila puede dar lugar a errores en la asignación clínica del estadio. Las mujeres con este cáncer tienen una tasa de supervivencia a cinco años menor que las que presentan NST o carcinoma lobulillar invasivo.

El carcinoma mucinoso (carcinoma coloide), otro tipo especial de cáncer de mama, constituye 2% de todos los cánceres invasivos de la mama y casi siempre se presenta en la población de edad avanzada como un tumor voluminoso. Este cáncer se define por fondos comunes extracelulares de mucina, que rodean agregados de células cancerosas de grado bajo. La superficie de corte de este cáncer es brillante y de calidad gelatinosa. La fibrosis es variable y su abundancia confiere una consistencia firme a la neoplasia. Cerca de 66% de los carcinomas mucinosos muestra receptores hormonales. En 33% ocurren metástasis a ganglios linfáticos y las tasas de supervivencia a 5 y 10 años son de 73 y 59%, respectivamente. A causa del componente mucinoso, es posible que las células de cáncer no se evidencien en los cortes microscópicos y resulta esencial analizar múltiples cortes a fin de confirmar el diagnóstico de carcinoma mucinoso.

El carcinoma papilar es un cáncer de mama de tipo especial que corresponde a 2% de todos los cánceres invasivos de la mama. Suele presen-





**Figura 17-21.** Carcinoma medular de la mama (x250). (Reproducida con autorización de Simpson JF et al,<sup>87</sup> p 285. Copyright Elsevier.)

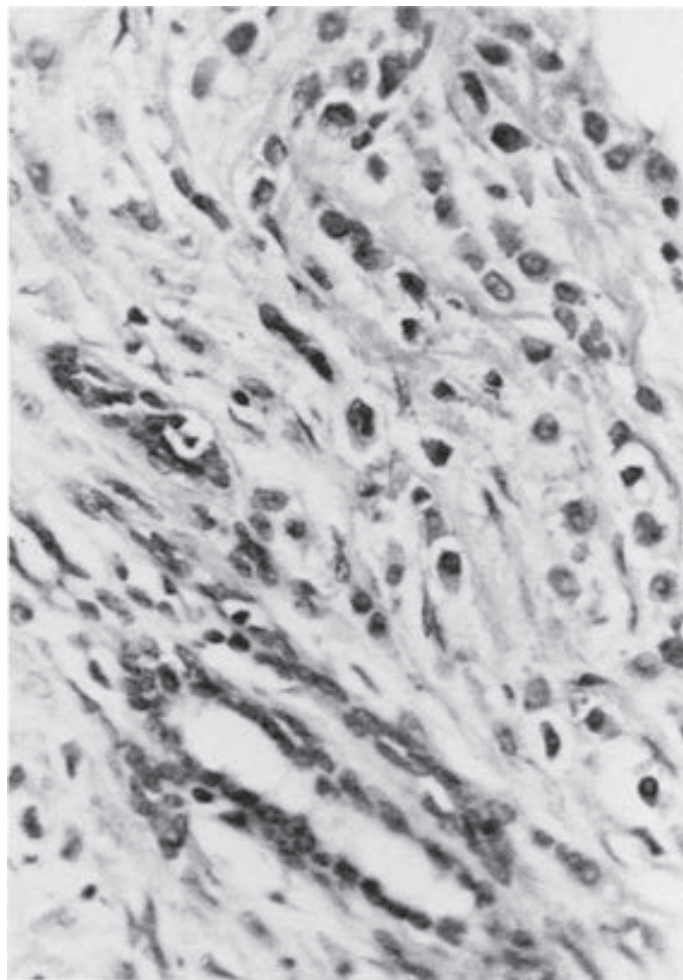
tarse en la séptima década de la vida y en un número desproporcionado de mujeres no caucásicas. Por lo general los carcinomas papilares suelen ser pequeños; pocas veces crecen hasta 3 cm de diámetro. Estos cánceres se definen por papilas con tallos fibrovasculares y epitelio en múltiples capas. McDivitt et al. observaron que muestran una frecuencia baja de metástasis en ganglios linfáticos axilares y que las tasas de supervivencia a 5 y 10 años son similares a las de los carcinomas mucinoso y tubular.<sup>88</sup>

El carcinoma tubular es otro cáncer de mama de tipo especial y origina 2% de todos los cánceres invasivos de la mama. Se observa hasta en 20% de las mujeres cuyos cánceres se diagnostican mediante selección mamográfica y suele diagnosticarse entre la perimenopausia o la menopausia temprana. A bajo aumento se observa una disposición casual de elementos tubulares dispuestos de manera aleatoria. Alrededor de 10% de mujeres con carcinoma tubular o carcinoma cribiforme invasivo, un tipo especial de cáncer que se relaciona en forma cercana con el carcinoma tubular, tiene metástasis en ganglios linfáticos axilares, que suelen limitarse a los más inferiores (nivel I). Sin embargo, la presencia de enfermedad metastásica en uno o dos ganglios linfáticos axilares no afecta de manera adversa la supervivencia. En los carcinomas tubular y cribiforme invasivo rara vez hay metástasis a distancia. La supervivencia a largo plazo se aproxima a 100%.

El carcinoma lobulillar invasivo representa 10% de los cánceres de mama. Las características histopatológicas de este cáncer incluyen células pequeñas con núcleos redondos, nucléolos poco notables y citoplasma escaso (fig. 17-22). Tinciones especiales suelen confirmar la presencia de mucina intracitoplásmica, que puede desplazar el núcleo (carcinoma de células en anillo de sello). La presentación del carcinoma lobulillar invasivo varía de cánceres clínicamente inaparentes a los que reemplazan la totalidad de la mama con una masa mal definida. Con frecuencia es multifocal, multicéntrico y bilateral. El carcinoma lobulillar invasivo puede ser difícil de detectar a causa de su patrón de crecimiento insidioso y las características sutiles en la mamografía.

## DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA

En 33% de los casos de cáncer de mama la mujer descubre una tumoración en su mama. Otros signos y síntomas de cáncer de mama que se presentan menos a menudo comprenden: a) crecimiento o asimetría de la mama; b) alteraciones y retracción del pezón o telorrea; c) ulceración o eritema de la piel de la mama; d) una masa axilar; y e) molestia musculoesquelética. Sin embargo, hasta 50% de mujeres que presentan molestias en la mama no tiene signos físicos de patología mamaria. El dolor de la mama suele relacionarse con una enfermedad benigna.



**Figura 17-22.** Carcinoma lobulillar (x250). Se observan células de carcinoma lobulillar más o menos pequeñas, uniformes, dispuestas en orientación en fila ("fila india"). (Reproducida con autorización de Simpson JF et al,<sup>87</sup> p 285. Copyright Elsevier.)

El diagnóstico erróneo de cáncer de mama da lugar tanto al mayor número de demandas por negligencia médica por errores en el diagnóstico como a la cifra más alta de reclamaciones pagadas. Los litigios suelen incluir mujeres más jóvenes cuyo examen físico y mamografía pueden ser engañosos. Cuando una mujer joven (45 años de edad o menos) presenta una masa palpable en la mama y un hallazgo equivoco en la mamografía, se recurre a un examen con ultrasonido y biopsia a fin de evitar un retraso en el diagnóstico.

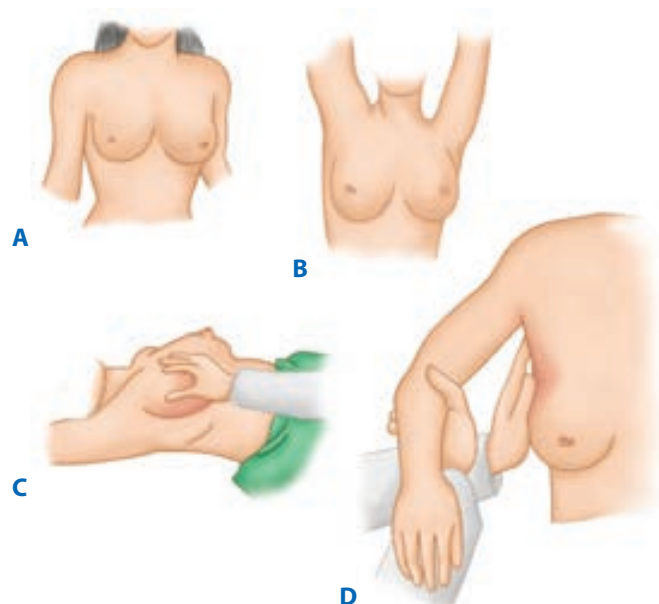
## Exploración física

### Inspección

El cirujano inspecciona las mamas de una mujer con los brazos de ésta a los lados (fig. 17-23A), extendidos hacia arriba (fig. 17-23B) y con las manos en las caderas (con contracción del músculo pectoral y sin ella).<sup>89,90</sup> Se registran la simetría, el tamaño y la forma de la mama, así como cualquier evidencia de edema (piel de naranja), retracción del pezón o de la piel y eritema. Con los brazos extendidos hacia adelante y en posición sedente, la mujer se inclina hacia adelante para acentuar cualquier retracción en la piel.

### Palpación

El examen físico comprende la palpación cuidadosa de la mama. El examen de la paciente en posición supina (véase fig. 17-23C) se realiza mejor con una almohada apoyando el hemitórax del mismo lado. El cirujano palpa con suavidad la mama desde su lado ipsolateral y se asegura de exa-



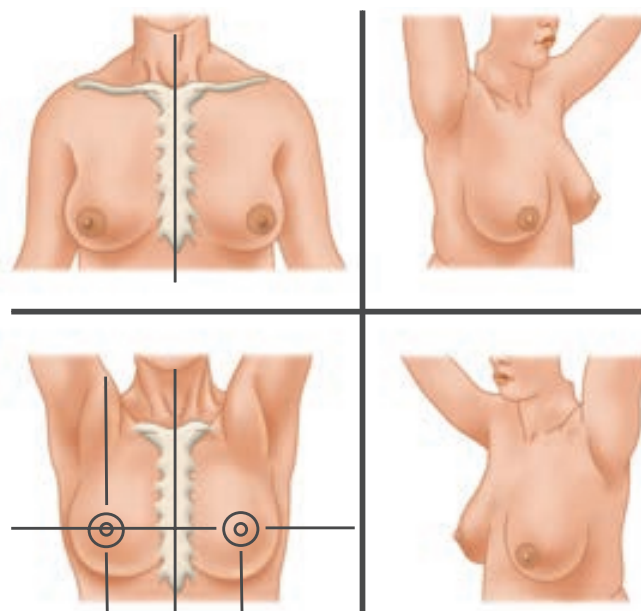
**Figura 17-23.** Examen de la mama. **A.** Inspección de la mama con los brazos a los lados. **B.** Inspección de la mama con los brazos elevados. **C.** Palpación de la mama con la paciente en posición supina. **D.** Palpación de la axila.

minar todos los cuadrantes, desde el esternón hacia afuera hasta el músculo dorsal ancho y desde la clavícula hacia abajo hasta la parte superior de la vaina del recto. El cirujano examina con la superficie palmar de los dedos evitando realizar movimientos de asimiento o pellizco. La mama puede acoparse o moldearse en la mano del cirujano con objeto de comprobar alguna retracción. En seguida se efectúa una búsqueda sistemática de linfadenopatía. La figura 17-23D muestra la posición de la paciente para examinar la axila. La cintura escapular se estabiliza mediante el apoyo del brazo y el codo. Los tres niveles de posible linfadenopatía axilar se valoran por palpación suave. También se palpan con cuidado los sitios supraclavicular y paraesternal. Un diagrama del tórax y los sitios contiguos de ganglios linfáticos es útil para registrar localización, tamaño, consistencia, forma, movilidad, fijación y otras características de cualquier masa mamaria o linfadenopatía palpable (fig. 17-24).

## Técnicas de imagen

### Mamografía

La mamografía se utiliza en Estados Unidos desde la década de 1960 y las técnicas experimentan modificaciones y mejoras continuas a fin de optimizar la calidad de la imagen (fig. 17-25A y C).<sup>91-94</sup> La mamografía convencional libera una dosis de radiación de 0.1 cGy por estudio. En comparación, una radiografía de tórax libera 25% de esta dosis. Sin embargo, el riesgo de cáncer de mama relacionado con la dosis de radiación que se suministra en la mamografía de selección no aumenta. La mamografía de detección se emplea para detectar un cáncer de mama inesperado en mujeres asintomáticas. En este sentido complementa el interrogatorio y la exploración física. Con la mamografía de detección se obtienen dos imágenes de la mama, craneocaudal (CC) (fig. 17-25D) y mediolateral oblicua (MLO) (fig. 17-25E). La imagen MLO permite observar el mayor volumen de tejido mamario, incluso el cuadrante superior externo y la cola axilar de Spence. En contraste con la imagen MLO, la CC posibilita una mejor observación de la superficie interna de la mama y permite comprimirla más. La mamografía diagnóstica se usa para valorar a mujeres con hallazgos anormales como una masa en la mama o telorrea. Además de las vistas MLO y CC, en un examen diagnóstico pueden utilizarse imágenes para definir mejor la naturaleza de cualquier anomalía, como las imágenes lateral de 90 grados y de compresión circunscrita. La imagen lateral de 90 grados se emplea junto con la CC para triangular



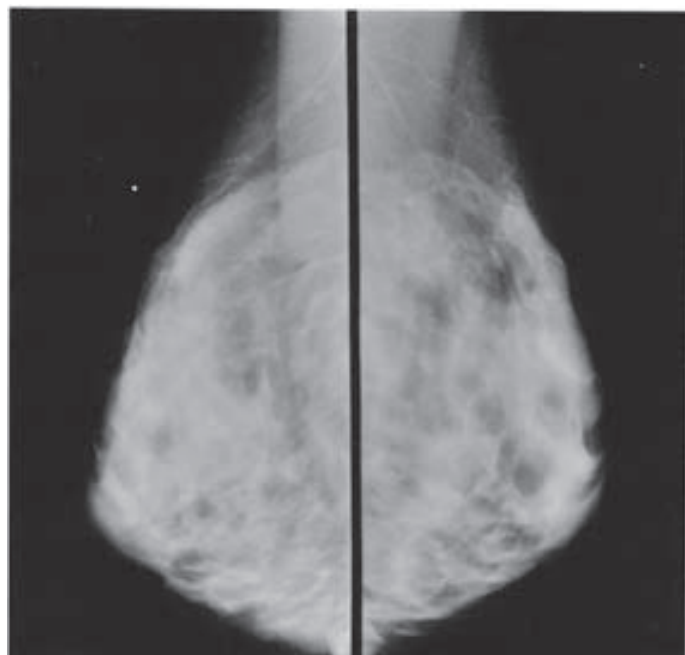
**Figura 17-24.** Registro del examen de la mama. (Reproducida con autorización de Cliggett Publishing Co.)

la localización exacta de una anomalía. La compresión circunscrita puede hacerse en cualquier proyección mediante un dispositivo para compresión pequeño, que se coloca directamente sobre la anomalía mamográfica oculta por el tejido subyacente (fig. 17-25F). El dispositivo de compresión minimiza los artefactos de movimiento, mejora la definición, separa los tejidos suprayacentes y disminuye la dosis de radiación necesaria para penetrar la mama. A menudo las técnicas de amplificación ( $\times 1.5$ ) se combinan con compresión circunscrita a fin de determinar mejor las calcificaciones y los márgenes de una masa. La mamografía se usa también para guiar procedimientos intervencionistas, incluidas localización y biopsia por aguja.

Un radiólogo con experiencia puede detectar cáncer de mama con una tasa de resultados falsos positivos de 10% y de falsos negativos de 7%. Las características específicas de la mamografía que sugieren el diagnóstico de cáncer de mama comprenden una masa sólida con características estelares o sin ellas, engrosamiento asimétrico de tejidos mamarios y microcalcificaciones agrupadas. La presencia de puntillado fino de calcio en la lesión sospechosa y alrededor de ella sugiere cáncer de mama y ocurre hasta en 50% de los cánceres no palpables. Estas microcalcificaciones son un signo de cáncer con especial importancia en mujeres jóvenes, en quienes puede ser la única anomalía en la mamografía. El impulso clínico para la mamografía de detección provino del estudio *Health Insurance Plan* y del *Breast Cancer Detection Demonstration Project*, que comprobaron una reducción de 33% en la mortalidad de mujeres después de la mamografía de detección. La mamografía de detección fue más precisa que el examen físico para detectar cánceres tempranos de la mama: proporcionó una tasa de resultados positivos verdaderos de 90%. Sólo 20% de las mujeres con cánceres no palpables tuvo metástasis a ganglios linfáticos axilares, en comparación con 50% de las mujeres con cánceres palpables.<sup>95</sup> Los lineamientos actuales de la *National Comprehensive Cancer Network* sugieren que una mujer  $\geq 20$  años de edad con riesgo normal debe someterse a examen de la mama cuando menos cada tres años. A los 40 años de edad los exámenes deben efectuarse cada año aunados a un mamograma. Estudios de distribución aleatoria, prospectivos de la mamografía de detección confirman una disminución de 40% del cáncer en estadios II, III y IV en la población seleccionada, con un incremento de 30% en la supervivencia total.

Las técnicas de xeromamografía son idénticas a las de la mamografía, excepto que la imagen se registra en una placa de xerografía, que proporciona una imagen positiva en lugar de negativa (fig. 17-25B). Es posible

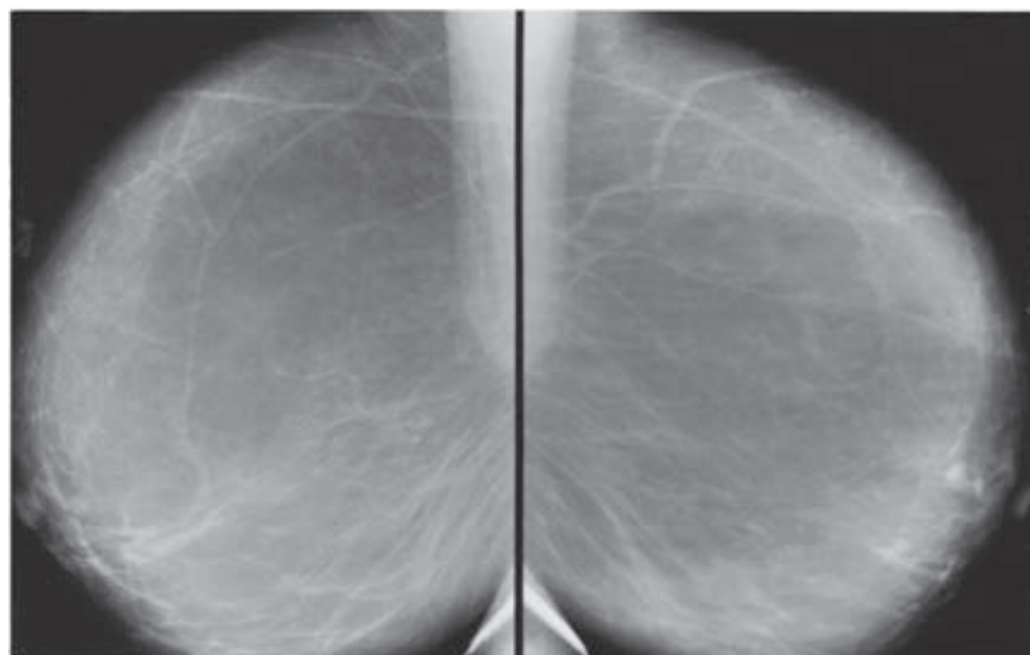




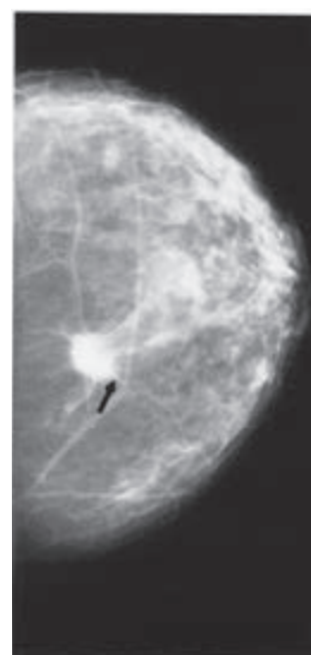
A



B



C



D

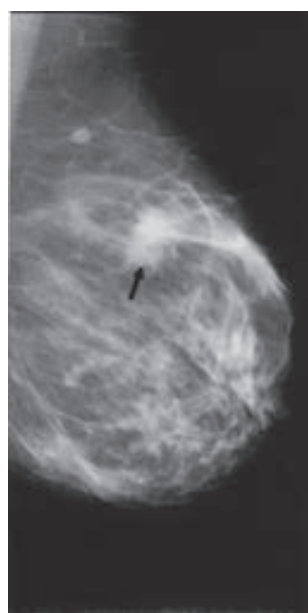
**Figura 17-25.** Mamografía y xeromamografía. **A.** Mamograma de una mama premenopáusica con un patrón fibroglandular denso. **B.** Xeromamograma de la mama que se muestra en **A**. La xeromamografía permite observar desde el pezón hasta las costillas, en tanto que la mamografía proporciona una mejor imagen de la cola axilar de Spence. **C.** Mamograma de una mama posmenopáusica con un patrón fibroglandular escaso. **D.** Imagen mamográfica craneocaudal que muestra cáncer de mama invasivo (flecha). (Continúa)

registrar con una exposición detalles de la totalidad de la mama y los tejidos blandos de la pared del tórax. La imagen mamográfica de detección sustituyó a la xeromamografía porque requiere una dosis de radiación más baja y tiene una calidad de imagen similar. La mamografía digital se desarrolló para permitir al observador manipular el grado de contraste en la imagen. Esto es muy útil sobre todo en mujeres con mamas densas y en las <50 años de edad. En fecha reciente, los investigadores compararon de manera directa el mamograma digital con el de detección en un estudio prospectivo que incluyó a más de 42 000 mujeres.<sup>96</sup> Encontraron que el mamograma digital y el de detección tenían exactitud semejante, pero la digital era más exacta en mujeres <50 años de edad, en aquellas con tejidos de mayor densidad mamográfica y en mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas.

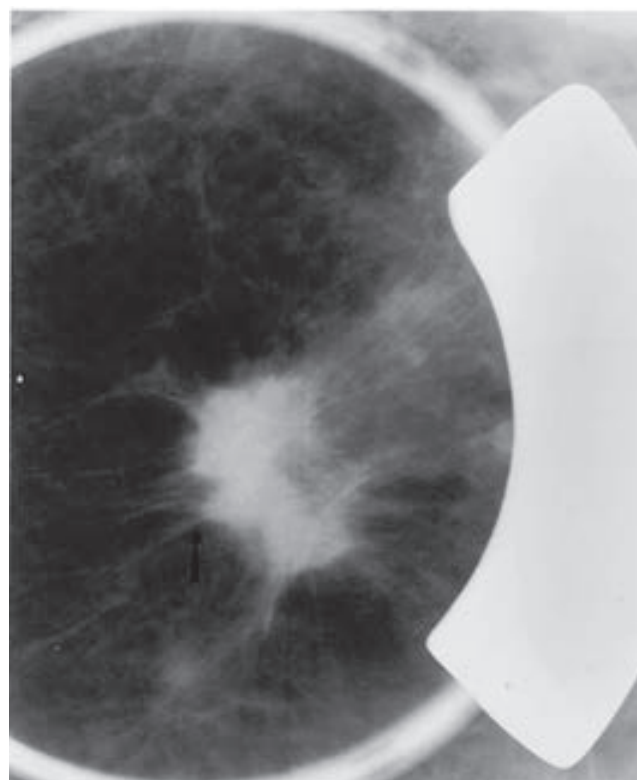
### Ductografía

La principal indicación para ductografía es telorrea, en particular cuando el líquido es sanguinolento. Se inyecta un medio de contraste radiopaco en uno o más de los conductos mayores y se toma una mamografía. El conducto se dilata con suavidad con un dilatador y luego se inserta una cánula roma pequeña en la ampolla del pezón bajo condiciones estériles. Con la paciente en posición supina, se inyectan 0.1 a 0.2 ml de medio de contraste diluido y se obtienen imágenes de mamografía CC y MLO sin compresión. Los papilomas intraductales se observan como defectos de llenado pequeños rodeados por medio de contraste (fig. 17-26). Los cánceres pueden presentarse como masas irregulares o múltiples defectos de llenado intraluminal.





E



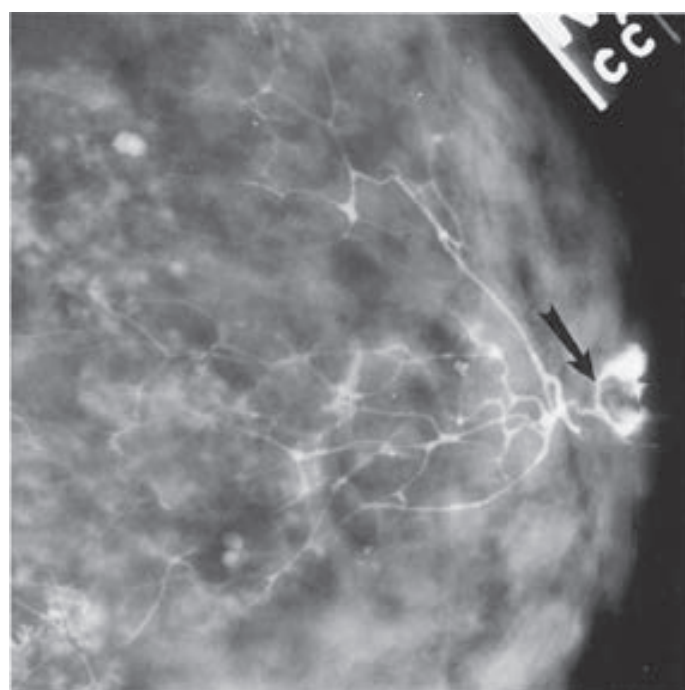
F

**Figura 17-25.** (Continuación) **E.** Imagen mamográfica oblicua mediolateral que muestra cáncer de mama invasivo (flecha). **F.** Imagen mamográfica con compresión con cono del cáncer que se presenta en **D** y **E**. Obsérvese que la compresión con cono acentúa los márgenes espiculados del cáncer. (Cortesía del Dr. B. Steinbach.)

### Ecografía

La ecografía, que ocupa el segundo lugar en frecuencia después de la mamografía para obtener imágenes de la mama, es un método importante para resolver hallazgos equívocos de la mamografía, definir masas quísticas y demostrar las cualidades ecógenas de anomalías sólidas específicas. En la ecografía, los quistes mamarios están bien circunscritos, con márgenes uniformes y un centro sin eco (fig. 17-27). Las masas benignas

de la mama suelen mostrar contornos lisos, formas redondas u ovales, ecos internos débiles y márgenes anterior y posterior bien definidos. Por lo general el cáncer de mama muestra paredes irregulares (fig. 17-28), pero puede tener márgenes lisos con realce acústico. La ecografía se usa para guiar las biopsias por aspiración con aguja fina y con aguja gruesa, y para la localización de lesiones mamarias con aguja. Aunque es muy reproducible y tiene una alta tasa de aceptación por parte de las pacientes, no detecta con seguridad lesiones  $\leq 1$  cm de diámetro.

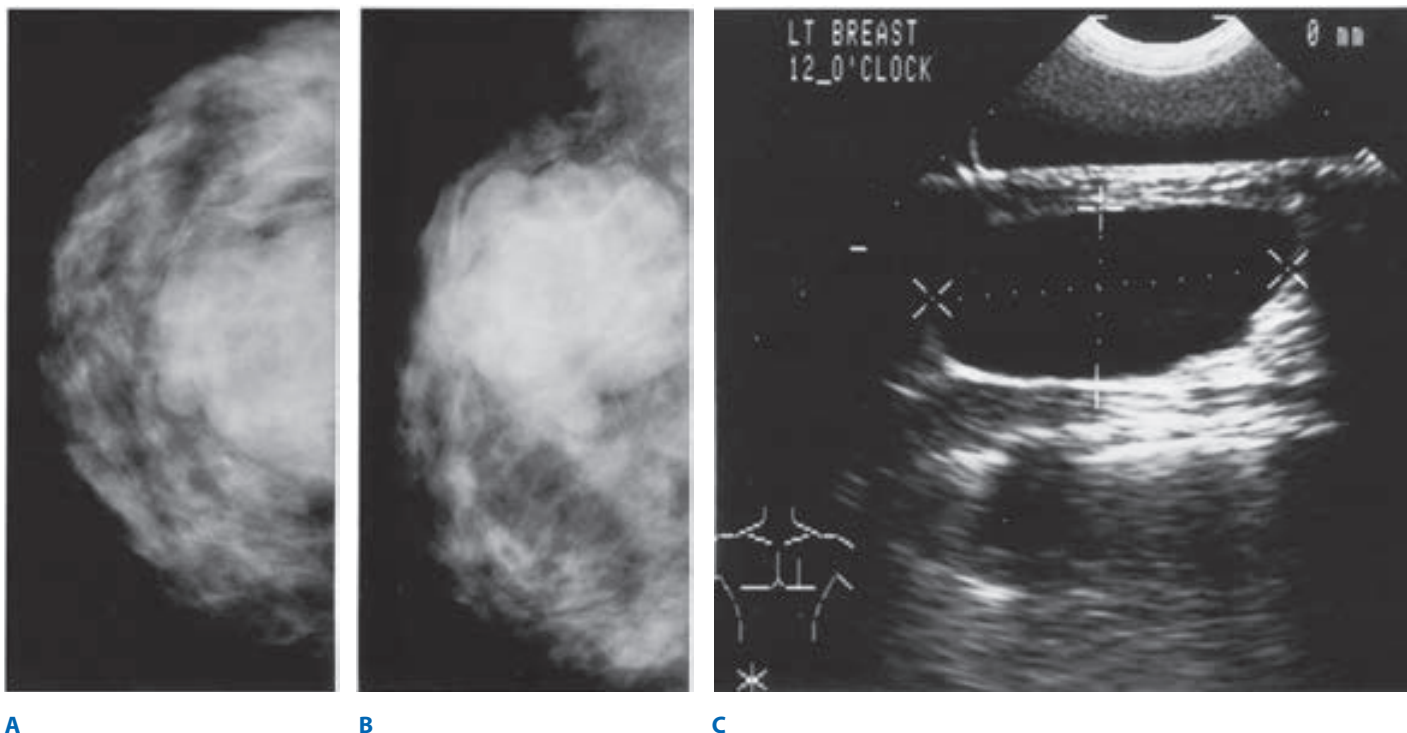


A



B

**Figura 17-26.** Ductograma. **(A)** Imágenes mamográficas craneocaudal y **(B)** oblicua mediolateral que muestran una masa (flechas) posterior al pezón y delineada mediante contraste, que también llena las estructuras ductales proximales. (Cortesía del Dr. B. Steinbach.)



**Figura 17-27.** Quiste de la mama. (A) Imágenes de mamografía craneocaudal y (B) oblicua mediolateral que muestran una masa lobulada grande (C). La imagen de la masa en la ecografía muestra que es anecoica con una pared negra bien definida, característica de un quiste. (Cortesía del Dr. B. Steinbach.)

### Resonancia magnética

En el proceso de valoración de las imágenes de resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) como un medio para caracterizar anomalías en la mamografía, se detectaron lesiones adicionales de la mama. Sin embargo, la probabilidad de diagnosticar cáncer de mama mediante MRI es en extremo baja en pacientes con mamograma y exploración física negativas. En la actualidad despierta interés el uso de la MRI para seleccionar las mamas de mujeres con alto riesgo y de pacientes con cáncer de mama recién diagnosticado. En el primer caso, las mujeres con un antecedente familiar fuerte de cáncer de mama o que portan mutaciones genéticas conocidas requieren someterse a una edad más temprana, pero la mayor densidad mamaria de las mujeres jóvenes limita la valoración mediante mamografía. En el segundo caso, un estudio de MRI de la mama contralateral de pacientes con cáncer de mama conocido mostró un cáncer de mama contralateral en 5.7% de estas mujeres.

### Biopsia de mama

#### Lesiones no palpables

Con frecuencia el diagnóstico de lesiones no palpables requiere biopsias de la mama guiadas por imágenes.<sup>97</sup> Se recurre a técnicas de localización con ecografía cuando una masa está presente, en tanto que las técnicas estereotácticas se emplean cuando no hay una masa (sólo microcalcificaciones). La combinación de mamografía diagnóstica, localización con ecografía o estereotáctica y biopsia por aspiración con aguja fina (FNA, *fine-needle aspiration*) tiene una precisión de casi 100% para el diagnóstico de cáncer de mama. No obstante, si bien la biopsia por FNA permite una valoración citológica, la biopsia con aguja gruesa o la biopsia abierta posibilita analizar también la arquitectura del tejido mamario y que el patólogo determine la presencia de un cáncer invasivo. Esto brinda la oportunidad de que el cirujano y la paciente discutan el tratamiento específico de un cáncer de mama antes de iniciarlo. La biopsia con aguja gruesa se acepta como una alternativa de la biopsia abierta en lesiones de la mama no palpables porque se puede planear un solo procedimiento quirúrgico con base en los resultados de esta biopsia. Las ventajas de la biopsia con aguja gruesa incluyen una tasa de complicaciones baja, ausencia de cicatrización y un costo más bajo.

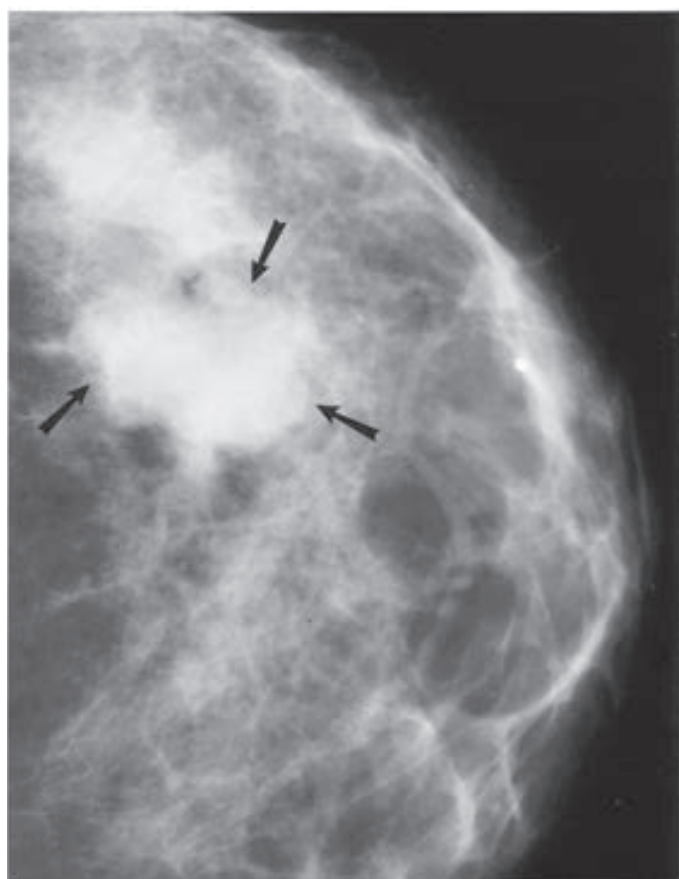
### Lesiones palpables

La biopsia por FNA de una masa palpable de la mama se lleva a cabo en pacientes ambulatorias.<sup>98</sup> Se usa una aguja calibre 22 de 4 cm unida a una jeringa de 10 ml. El uso de un soporte de la jeringa permite que el cirujano que toma la biopsia por FNA controle la jeringa y la aguja con una mano en tanto sitúa la masa mamaria con la mano opuesta. Tras colocar la aguja en la masa, se aspira en tanto se mueve la aguja hacia adelante y atrás dentro de la masa. La aspiración se detiene y la aguja se extrae una vez que se observa material celular en la cabeza de la aguja. A continuación el material celular se expulsa en un portaobjetos para microscopio. Se preparan para análisis cortes para microscopia secados al aire y fijados con alcohol al 95%. La sensibilidad y la especificidad de la biopsia por FNA se aproximan a 100% cuando una masa mamaria es sospechosa desde los puntos de vista clínico y mamográfico. La biopsia con aguja gruesa de masas palpables de la mama se practica con una aguja calibre 14, como la Tru-Cut. También se cuenta con dispositivos automatizados. Las muestras de tejidos se colocan en formalina y luego se procesan para bloques de parafina. Aunque la tasa de resultados falsos negativos de la biopsia con aguja gruesa es muy baja, una muestra de tejido que no muestra cáncer de mama no descarta de manera concluyente ese diagnóstico porque puede atribuirse a un error de muestreo. Los hallazgos clínicos, radiográficos y patológicos deben concordar. Si los hallazgos de la biopsia no concuerdan con los datos clínicos y los radiográficos, el médico debe proceder con una biopsia abierta o guiada con imagen para asegurarse de que se obtuvo una muestra adecuada de la lesión para hacer el diagnóstico.

## ESTADIFICACIÓN Y BIOMARCADORES DEL CÁNCER DE MAMA

### Asignación del estadio del cáncer de mama

El estadio clínico del cáncer de mama se determina principalmente con base en la exploración física de la piel, el tejido mamario y los ganglios linfáticos (axilares, supraclaviculares y cervicales).<sup>99</sup> Sin embargo, la determinación clínica de metástasis a ganglios linfáticos axilares sólo alcanza una precisión de 33%. La mamografía, la radiografía de tórax y los hallazgos intraoperatorios (tamaño del cáncer primario, invasión de la pared torácica) también proveen información necesaria para asignar el estadio. El esta-



A



B

**Figura 17-28.** Cáncer de mama. **A.** Imagen de mamografía craneocaudal de una masa palpable (flechas). **B.** La imagen con ecografía demuestra una masa sólida y con bordes irregulares (flecha) compatible con cáncer.

dio anatomopatológico combina los datos del estadio clínico con los hallazgos del examen anatomopatológico del cáncer de mama primario y de los ganglios linfáticos axilares resecados. Fisher et al. encontraron que fue posible predecir con precisión la ocurrencia de metástasis a distancia después de la resección y el análisis anatomopatológico de 10 o más ganglios linfá-

ticos axilares de niveles I y II.<sup>100</sup> Un sistema de asignación del estadio que se emplea con frecuencia es el TNM (tumor, ganglios y metástasis). El *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) modificó el sistema TNM para el cáncer de mama (cuadros 17-11 y 17-12). Koscielny et al. demostraron que el tamaño del tumor se correlaciona con la presencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares (fig. 17-18B). Otros autores encontraron un vínculo entre tamaño del tumor, metástasis a ganglios linfáticos axilares y supervivencia sin enfermedad. El número de ganglios linfáticos axilares afectados con enfermedad metastásica es el indicador de predicción aislado más importante de las tasas de supervivencia a 10 y 20 años en el cáncer de mama. No suele realizarse la biopsia de los ganglios linfáticos mamarios internos en forma habitual, pero con el advenimiento de la disección del ganglio centinela y el uso de la linfocenteleografía preoperatoria para localizar los ganglios centinela los cirujanos ya empezaron a realizar biopsia de los ganglios mamarios internos en algunos casos. La sexta edición del sistema de estadificación de AJCC permite la estadificación con base en los hallazgos en los ganglios centinela mamarios internos.<sup>99</sup> El drenaje hacia los ganglios mamarios internos es más frecuente con los tumores centrales y en el cuadrante interno. La evidencia clínica o anatomopatológica de diseminación metastásica a ganglios linfáticos supraclaviculares señala una enfermedad sistémica o estadio IV, pero no está indicada una biopsia sistemática de ganglios linfáticos escalenos o supraclaviculares.

### Biomarcadores

Los biomarcadores de cáncer de mama son de varios tipos. Los biomarcadores de factor de riesgo son aquellos que se relacionan con un riesgo de cáncer mayor.<sup>101-105</sup> Comprenden agrupamiento familiar y anomalías hereditarias de la línea germinal, enfermedad proliferativa de la mama con atipia y densidades en la mamografía. Los biomarcadores de exposición conforman un subgrupo de factores de riesgo que abarcan la medición de la exposición a carcinógenos como los que afectan el DNA. Los biomarcadores subrogados de punto final son alteraciones biológicas en el tejido que ocurren entre el inicio y el desarrollo del cáncer. Estos biomarcadores se usan como puntos finales en estudios clínicos de quimioprevención a corto plazo e incluyen alteraciones histológicas, índices de proliferación y cambios genéticos que llevan a cáncer. Los biomarcadores pronósticos aportan información del resultado final del cáncer sin considerar el tratamiento, en tanto que los biomarcadores predictivos informan respecto de la respuesta al manejo. Los candidatos para biomarcadores pronósticos y predictivos, y para objetivos biológicos en el cáncer de mama incluyen: a) índices de proliferación, como el antígeno nuclear celular de proliferación (PCNA, *proliferating cell nuclear antigen*) y Ki-67; b) índices de apoptosis y moduladores de apoptosis, como bcl-2 y la proporción bax:bcl-2; c) índices de angiogénesis, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y el índice de angiogénesis; d) factores de crecimiento y receptores para factores de crecimiento, como el receptor 2 para factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2)/*neu*, receptor para factor de crecimiento epidérmico (EGFr), factor de crecimiento y transformación, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y la familia del factor de crecimiento parecido a la insulina; e) la vía del receptor para hormonas esteroides; f) el ciclo celular, ciclinas y las cinasas dependientes de ciclina; g) el proteasoma; h) la enzima COX-2; i) los receptores activados del proliferador de peroxisoma (PPAR); j) genes supresores tumorales, como p53, y k) la vía de señalización del objetivo de rapamicina en los mamíferos (mTOR).

### Índices de proliferación

El PCNA es una proteína nuclear relacionada con una polimerasa de DNA cuya expresión se incrementa en G<sub>1</sub>, alcanza su máximo en la interfase G<sub>1</sub>/S y luego disminuye durante toda la fase G<sub>2</sub>.<sup>106-109</sup> La tinción inmunohistoquímica para PCNA resalta los compartimientos con proliferación en el tejido mamario. Se observa una buena correlación entre la expresión de PCNA y a) las distribuciones del ciclo celular que se observan en la citometría de flujo con base en el contenido de DNA, y b) la captación de bromodesoxiuridina y el antígeno Ki-67 relacionado con la proliferación. Los marcadores de proliferación individuales se vinculan con fases ligeramente distintas del ciclo celular y no son equivalentes. El PCNA y la expresión de Ki-67 se correlacionan de manera positiva con expresión excesiva de p53, fracción de fase S alta, aneuploidia, índice mitótico alto y un grado histológico alto en muestras de cáncer de mama de seres humanos, y se correlacionan de modo negativo con el contenido de receptor de estrógeno.



**Tumor primario (T).** Las definiciones para clasificar el tumor primario (T) son las mismas en la clasificación clínica y la anatomopatológica. Si se mide mediante examen físico, quien examina usará los encabezados mayores (T1, T2 o T3); si se utilizan otras mediciones, como mamográfica o anatomopatológica, puede emplearse el subgrupo T1. Los tumores pueden medirse al 0.1 cm de incremento más cercano.

TX	No se encuentra tumor primario
T0	Sin evidencias de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
Tis (LCIS)	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>
Tis (de Paget)	Enfermedad de Paget del pezón sin tumor ( <b>Nota:</b> la enfermedad de Paget relacionada con un tumor se clasifica según el tamaño del mismo)
T1	Tumor ≤2 cm en la dimensión más grande
T1mic	Microinvasión ≤0.1 cm o menor en la dimensión más grande
T1a	Tumor >0.1 cm pero no >0.5 cm en la dimensión más grande
T1b	Tumor >0.5 cm pero no >1 cm en la dimensión más grande
T1c	Tumor >1 cm pero no >2 cm en la dimensión más grande
T2	Tumor >2 cm pero no >5 cm en la dimensión más grande
T3	Tumor >5 cm en la dimensión más grande
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a: a) la pared torácica o b) la piel, sólo como se describe a continuación
T4a	Extensión a la pared torácica, sin incluir músculos pectorales
T4b	Edema (incluida la piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama, o nódulos de piel satélite limitados a la misma mama
T4c	Tanto T4a como T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio

#### Ganglios linfáticos regionales: clínica (N)

NX	No se encuentran ganglios linfáticos regionales (p. ej., extirpados antes)
N0	Sin metástasis a ganglio linfático regional
N1	Metástasis a ganglio(s) linfático(s) axilar(es) ipsilateral(es) móvil(es)
N2	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsolaterales fijos o enmarañados, o en ganglios mamaros internos ipsolaterales clínicamente aparentes <sup>a</sup> sin metástasis a ganglio linfático axilar obvia por medios clínicos
N2a	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsolaterales unidos entre sí (enmarañados) o a otras estructuras
N3	Metástasis sólo en ganglios mamaros internos ipsolaterales clínicamente aparentes <sup>a</sup> y sin metástasis en ganglio linfático axilar obvia por medios clínicos; metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) con afectación de ganglio linfático axilar o sin ella, o en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) clínicamente aparente(s) <sup>a</sup> y con metástasis en ganglio linfático axilar obvia por medios clínicos; o metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con afectación de ganglio linfático mamario interno o axilar, o sin ella
N3a	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es)
N3b	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) interno(s) ipsilateral(es) y ganglio(s) linfático(s) axilar(es)
N3c	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es)

#### Ganglios linfáticos regionales: anatomopatológica (pN)

pNX	No se encuentran ganglios linfáticos regionales (p. ej., extirpados con anterioridad o no extirpados para estudio anatomopatológico)
pN0 <sup>b</sup>	Sin metástasis a ganglio linfático regional histológicamente, sin examen adicional para células tumorales aisladas ( <b>Nota:</b> las células tumorales aisladas (ITC) se definen como células tumorales únicas o grupos pequeños de células no >0.2 mm, que por lo general sólo se detectan mediante métodos de inmunohistoquímica (IHC) o moleculares pero que pueden verificarse en tinciones de hematoxilina y eosina; la ITC no suele mostrar evidencias de actividad maligna (p. ej., proliferación o reacción del estroma))
pN0(i-)	Sin metástasis a ganglio linfático regional histológicamente, IHC negativa
pN0(i+)	Sin metástasis a ganglio linfático regional histológicamente, IHC positiva, sin grupo >0.2 mm en IHC
pN0(mol-)	Sin metástasis a ganglio linfático regional histológicamente, datos moleculares negativos [reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa] (RT-PCR)
pN0(mol+)	Sin metástasis a ganglio linfático regional histológicamente, datos moleculares positivos (RT-PCR)
pN1	Metástasis en uno a tres ganglios linfáticos axilares, ganglios mamaros internos, o ambos, con enfermedad microscópica detectada mediante disección de ganglios linfáticos centinela, no clínicamente aparente <sup>c</sup>
pN1mi	Micrometástasis (>0.2 mm, ninguna >2.0 mm)
pN1a	Metástasis en uno a tres ganglios linfáticos axilares
pN1b	Metástasis en ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada mediante disección de ganglio linfático centinela, no clínicamente aparente <sup>c</sup>
pN1c	Metástasis en uno a tres ganglios linfáticos axilares y en ganglios linfáticos mamaros internos con enfermedad microscópica detectada mediante disección de ganglio linfático centinela pero no clínicamente aparente <sup>c</sup> (si se relaciona con >3 ganglios linfáticos axilares positivos, los ganglios mamaros internos se clasifican como pN3b para indicar incremento de la carga tumoral)
pN2	Metástasis en cuatro a nueve ganglios linfáticos axilares o en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente evidentes <sup>a</sup> sin metástasis a ganglio linfático axilar
pN2a	Metástasis en cuatro a nueve ganglios linfáticos axilares (cuando menos un depósito de tumor >2.0 mm)
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente aparentes <sup>a</sup> sin metástasis a ganglio linfático axilar
pN3	Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares o en ganglios linfáticos infraclaviculares, o en ganglios linfáticos mamaros internos ipsolaterales clínicamente aparentes <sup>a</sup> con uno o más ganglios linfáticos axilares positivos; o en >3 ganglios linfáticos axilares con metástasis microscópicas clínicamente negativas en ganglios linfáticos mamaros internos; o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales
pN3a	Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares (cuando menos un depósito tumoral >2.0 mm) o metástasis a ganglios linfáticos infraclaviculares
pN3b	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos ipsolaterales clínicamente aparentes <sup>a</sup> con ≥1 ganglios linfáticos axilares positivos; o en >3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios linfáticos mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por disección del ganglio linfático centinela, no aparente clínicamente <sup>c</sup>
pN3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales

#### Metástasis a distancia (M)

MX	No se encuentra metástasis a distancia
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

<sup>a</sup>Clínicamente aparente se define como detectado mediante estudios de imagen (excepto linfocentelleografía) o examen clínico o patológicamente visible a simple vista.

<sup>b</sup>La clasificación se basa en la disección de ganglios linfáticos axilares con disección del ganglio linfático centinela o sin ella. La clasificación que se basa sólo en la disección de un ganglio linfático centinela sin disección subsecuente de un ganglio linfático axilar se denomina (sn, *sentinel node*) por "ganglio centinela" p. ej., pN-(1+)(sn).

<sup>c</sup>No aparente clínicamente se define como no detectado mediante estudio de imágenes (excepto linfocentelleografía) o examen clínico.

Fuente: modificado con autorización de American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York: Springer, 2002, pp 227-228. Usado con autorización del American Joint Committee on Cancer (AJCC). Chicago, Illinois. La fuente original del material es el AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition (2002), publicado por Springer Science and Business Media LLC, www.springerlink.com.

**CUADRO 17-12** Agrupamiento por estadio TNM

<b>Estadio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Estadio I</b>	T1 <sup>a</sup>	N0	M0
<b>Estadio IIA</b>	T0	N1	M0
	T1 <sup>a</sup>	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>Estadio IIB</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Estadio IIIA</b>	T0	N2	M0
	T1 <sup>a</sup>	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
<b>Estadio IIIB</b>	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
<b>Estadio IIIC</b>	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
<b>Estadio IV</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1

<sup>a</sup>T1 incluye T1mic.

Fuente: modificado con autorización de American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York: Springer, 2002, p 228. Usado con autorización del American Joint Committee on Cancer (AJCC). Chicago, Illinois. La fuente original del material es el *AJCC Cancer Staging Manual*, Sixth Edition (2002), publicado por Springer Science and Business Media LLC, www.springerlink.com.

### Índices de apoptosis

Es posible que las alteraciones en la muerte celular programada (apoptosis), que puede desencadenarse por factores dependientes de p53 o independientes de este último, sean biomarcadores pronósticos y de predicción importantes en el cáncer de mama.<sup>110-112</sup> Al parecer las proteínas de la familia bcl-2 regulan un paso en la vía de la apoptosis conservada durante la evolución, con algunos miembros que funcionan como inhibidores de la apoptosis y otros como promotores de la misma. Bcl-2 es el único oncogén que actúa inhibiendo la apoptosis en lugar de incrementar en forma directa la proliferación celular. La proteína de señal de muerte, bax, se induce por estrés genotóxico y supresión del factor de crecimiento en presencia de p53 natural (normal), AP-1/fos o ambos. El índice bax:bcl-2 y la formación resultante de homodímeros bax-bax, que estimulan la apoptosis, o heterodímeros bax-bcl-2, que inhiben la apoptosis, constituyen un mecanismo intracelular de regulación con implicaciones pronósticas y de predicción. En el cáncer de mama, la expresión excesiva de bcl-2 y la disminución del índice bax:bcl-2 se correlacionan con grado histológico alto, presencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares y tasas de supervivencia sin enfermedad y total reducidas. Asimismo la disminución de la expresión de bax se correlaciona con metástasis en ganglios linfáticos axilares, respuesta deficiente a la quimioterapia y reducción de la supervivencia total.

### Índices de angiogénesis

La angiogénesis es necesaria para el crecimiento y la invasividad del cáncer de mama y facilita la progresión del cáncer por varios mecanismos distintos, incluidos aporte de oxígeno y nutrientes, y secreción por células endoteliales de citocinas que promueven el crecimiento.<sup>113,114</sup> VEGF induce su efecto al unirse a receptores de tirosina cinasa transmembrana. La expresión excesiva de VEGF en el cáncer invasivo de la mama se correlaciona con un incremento en la densidad de microvasos y la recurrencia del cáncer de mama con ganglios negativos. Se elaboró un índice de angiogénesis que combina la densidad de microvasos (expresión de CD31) con la expresión de trombospodina (un modulador negativo de la angiogénesis) y la expresión de p53. Tanto la expresión de VEGF como el índice de angiogénesis pueden tener importancia pronóstica y de predicción en el cáncer de mama. En la actualidad el tratamiento antiangiogénesis del cáncer de mama se valora en estudios clínicos en seres humanos. El uso de bevacizumab (un anticuerpo monoclonal contra VEGF) recibió la aprobación de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) en fecha reciente para usarlo en el cáncer de mama metastásico en combinación con la quimio-

terapia con paclitaxel. Esta aprobación se basó en los resultados de un estudio fase III realizado por el *Eastern Cooperative Oncology Group*. El estudio E2100 de ese grupo mostró que cuando se agregaba bevacizumab a la quimioterapia con paclitaxel, la mediana de supervivencia libre de progresión aumentaba a 11.3 meses, de los 5.8 meses que se obtenían en pacientes que recibían paclitaxel solo.<sup>115</sup>

### Receptores de factor de crecimiento y factores de crecimiento

La expresión excesiva de EGFr en el cáncer de mama se correlaciona con el estado negativo de receptor de estrógenos y con la expresión excesiva de p53.<sup>116-118</sup> Asimismo el incremento de la tinción inmunohistoquímica de la membrana para el receptor de factor de crecimiento HER-2/*neu* en el cáncer de mama se vincula con la expresión excesiva de p53 y Ki-67 y un estado de receptor de estrógeno negativo. HER-2/*neu* es un miembro de la familia de EGFr de receptores de factor de crecimiento en los que la unión de ligando conduce a la homodimerización del receptor y la fosforilación de la tirosina mediante dominios de tirosina cinasa dentro del receptor. Tras la fosforilación de la tirosina ocurre la transducción de señal, que produce cambios en la conducta celular. Una propiedad importante de esta familia de receptores consiste en que la unión de ligando a un tipo de receptor también puede causar heterodimerización entre dos tipos diferentes de receptor que se expresan al mismo tiempo, lo que resulta en la transfosforilación y transactivación de ambos receptores en el complejo (transmodulación). En este contexto la falta de un ligando específico para el receptor HER-2/*neu* sugiere que este último puede funcionar sólo como un correceptor, modulando el señalamiento mediante otros miembros de la familia EGFr. HER-2/*neu* es tanto un importante factor pronóstico como un factor predictivo en el cáncer de mama.<sup>119</sup> Cuando se expresa en demasía en el tumor, HER-2/*neu* promueve más el crecimiento y la proliferación, además de aumentar sus capacidades de invasión y metástasis. Los estudios clínicos muestran que las pacientes con cáncer de mama con expresión excesiva de HER-2/*neu* tienen tumores poco diferenciados con altos índices de proliferación; ganglios linfáticos positivos; descenso en la expresión de receptores hormonales, y mayor riesgo de recurrencia y muerte por el cáncer de mama.<sup>119-123</sup> Debe realizarse siempre la prueba en la pieza del tumor primario para valorar la expresión de HER-2/*neu* en todos los cánceres mamarios invasivos. Esto puede hacerse con análisis inmunohistoquímico para valorar la expresión excesiva del receptor en la superficie celular al nivel de proteínas o mediante el uso de hibridación fluorescente *in situ* para valorar si hay amplificación génica. Las pacientes cuyos tumores tienen expresión excesiva de HER-2/*neu* son candidatas para tratamiento anti-HER-2/*neu*. Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra HER-2/*neu*. Los estudios clínicos con distribución aleatoria demostraron que el tratamiento con trastuzumab como agente único es una opción activa y bien tolerada para el tratamiento de primera línea en mujeres con cáncer de mama metastásico con expresión excesiva de HER-2/*neu*. En fechas más recientes, estudios complementarios demostraron que trastuzumab también es muy efectivo en el tratamiento de mujeres con cáncer de mama temprano cuando se usa combinado con quimioterapia. Las pacientes que recibieron trastuzumab combinado con quimioterapia tuvieron una reducción de 52% en el riesgo de recurrencia del cáncer de mama en comparación con las que recibieron quimioterapia sola.<sup>124</sup>

### Vía del receptor para hormona esteroidea

Las hormonas tienen un papel importante en el desarrollo y progresión del cáncer de mama. Está demostrado que los estrógenos, metabolitos de estrógeno y otras hormonas esteroideas, como la progesterona, tienen efecto en esta vía. El riesgo de cáncer de mama se relaciona con la exposición al estrógeno a lo largo del tiempo. En las mujeres posmenopáusicas, el tratamiento de sustitución hormonal consistente en estrógeno más progesterona aumenta el riesgo de cáncer de mama 26% en comparación con placebo.<sup>125</sup> Las pacientes con tumores positivos a receptores hormonales sobreviven dos o tres veces más tiempo después del diagnóstico de enfermedad metastásica que las pacientes con tumores negativos a receptores hormonales. Las pacientes con lesiones negativas tanto a receptores estrogénicos como a receptores de progesterona no se consideran candidatas para tratamiento hormonal. Los tumores positivos para receptores de los dos tipos tienen un mayor índice de respuesta que los tumores sin expre-

sión de tales receptores. Las neoplasias positivas para ambos tipos de receptores tienen un índice de respuesta >50%, el índice de respuesta de los tumores negativos para ambos receptores es <10% y los tumores positivos para un receptor y negativos para el otro tienen un índice de respuesta intermedio de 33%. Para conocer el estado de los receptores para estrógeno y progesterona, antes era necesaria la valoración bioquímica de tejido tumoral fresco. Sin embargo, ahora el estado de receptores para estrógeno y progesterona puede medirse en tejido almacenado mediante técnicas inmunohistoquímicas. El estado de receptores hormonales también puede medirse en muestras obtenidas por biopsia mediante aspiración con aguja fina o con aguja gruesa; esto ayuda a guiar la planeación terapéutica. Las pruebas para receptores de estrógeno y progesterona debe hacerse en todas las muestras de cáncer de mama invasivo. El estado de los receptores hormonales en la lesión debe confirmarse en pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas a fin de identificar a las mujeres con mayor probabilidad de beneficiarse con el tratamiento endocrino.

Los biomarcadores restantes y los objetivos biológicos listados antes todavía están en etapa de estudios preclínicos y clínicos para valorar su importancia en el cáncer de mama, tanto con fines pronósticos como predictivos.

Coexpresión de biomarcadores

La selección del tratamiento óptimo para cáncer de mama requiere una valoración precisa del pronóstico y una predicción exacta de la respuesta al tratamiento. Los marcadores de cáncer de mama más importantes para determinar el pronóstico son receptores para estrógeno, receptores para progesterona y HER-2/*neu*. Los médicos valoran la estadificación clínica y patológica, así como la expresión de receptores para estrógeno, receptores para progesterona y HER-2/*neu* en el tumor primario para valorar el pronóstico y asignar el tratamiento. Adjuvant! Online (<http://www.adjuvantonline.com>) es un programa disponible para los médicos que incorpora factores clínicos y patológicos de una paciente particular y calcula el riesgo de recurrencia y muerte por cáncer de mama, luego brinda una valoración de la reducción en el riesgo de recurrencia que se esperaría con el uso combinado de quimioterapia, tratamiento endocrino o ambos. Adjuvant! Online se desarrolló con la información de la base de datos de SEER, los análisis de revisión del *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* y los resultados de otros estudios individuales publicados.<sup>126</sup> La página electrónica se actualiza y modifica conforme surge nueva información. Se utilizan factores clinicopatológicos para clasificar a las pacientes con cáncer de mama en grupos pronósticos amplios y las decisiones terapéuticas se basan en ellos (cuadro 17-13). Cuando se emplea este método, hasta 70% de enfermas con cáncer de mama temprano reciben quimioterapia complementaria innecesaria o ineficaz. Como se describió, está demostrado que una variedad amplia de biomarcadores predice de manera individual el pronóstico y la respuesta al tratamiento pero no mejora la precisión de la valoración del pronóstico ni la predicción de la respuesta al tratamiento.

Los avances en el conocimiento de biomarcadores celulares, bioquímicos y moleculares para cáncer de mama conducen a la elaboración de índices pronósticos que combinan la potencia de predicción de varios biomarcadores individuales con factores clinicopatológicos importantes.

CUADRO 17-13 Factores pronósticos y de predicción tradicionales para el cáncer de mama invasivo	
Factores del tumor	Factores del hospedador
Estado ganglionar	Edad
Tamaño del tumor	Estado menopáusico
Grado histológico/nuclear	Antecedente familiar
Invasión linfática/vascular	Cáncer de mama previo
Estadio anatomopatológico	Inmunodepresión
Estado de receptor hormonal	Nutrición
Contenido de DNA (ploidia, fracción de fase S)	Quimioterapia previa
Extensión del componente intraductal	Radioterapia previa
Expresión de HER-2/ <i>neu</i>	

Fuente: modificado con autorización de Beenken SW, et al: Breast cancer genetics, in Ellis N (ed): *Inherited Cancer Syndromes*. New York: Springer-Verlag, 2003, p 112. Con permiso de Springer Science + Business Media.

En fechas más recientes, los avances tecnológicos condujeron a la capacidad para medir la expresión de múltiples genes al mismo tiempo en una muestra tumoral. Esta determinación del perfil de expresión génica puede aportar información sobre el comportamiento tumoral y puede usarse para establecer el pronóstico y tratamiento.<sup>127</sup> Estos análisis de alto rendimiento requieren apoyo bioinformático capaz de clasificar y analizar la inmensa cantidad de datos que se generan. Esto permite la estratificación detallada de las pacientes con cáncer de mama para la valoración del pronóstico y para predecir la respuesta al tratamiento. El *Oncotype DX* es una prueba para 21 genes que se validó en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno y con ganglios negativos.<sup>128</sup> Se genera una calificación de recurrencia y se observó que las pacientes con una calificación alta se benefician más con la quimioterapia, mientras que aquellas con calificaciones bajas de recurrencia se benefician más con tamoxifén y es posible que no necesiten quimioterapia. Hay un estudio clínico en proceso, el *Trial Assessing Individualized Options for Treatment* para cáncer de mama (TAILORx), que asigna al azar a las pacientes con una calificación de recurrencia intermedia para recibir tratamiento hormonal solo o quimioterapia seguida de tratamiento hormonal. La prueba *MammaPrint* obtuvo hace poco tiempo la aprobación de la FDA para usarla en pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos y recién diagnosticado. La prueba *MammaPrint* se basa en un perfil de 70 genes y se requiere tejido fresco para su realización. *Oncotype DX* se realiza con tejido tumoral incrustado en parafina, por lo que puede practicarse en muestras archivadas.

GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE MAMA

Antes de la biopsia diagnóstica el cirujano debe comentar con la paciente la posibilidad de que una masa sospechosa o un hallazgo en la mamografía sea un cáncer de mama. Una vez que se establece el diagnóstico de cáncer de mama, el tipo de tratamiento que se ofrece a la paciente depende del estadio de la enfermedad. Las pruebas de laboratorio y los estudios de imagen se practican con base en los criterios que se presentan en el cuadro 17-14. Antes de iniciar el tratamiento la paciente y el cirujano deben compartir una perspectiva clara respecto al curso del manejo planeado.

Cáncer de mama in situ (estadio 0)

Tanto el LCIS como el DCIS pueden ser difíciles de diferenciar de una hiperplasia atípica o de cánceres con invasión temprana.<sup>50,129-134</sup> En todos los casos se requiere una revisión anatomopatológica experta. Se practica

CUADRO 17-14 Estudios diagnósticos para pacientes con cáncer de mama	Estadio del cáncer				
	0	I	II	III	IV
Historia clínica	X	X	X	X	X
Biometría hemática completa, recuento plaquetario		X	X	X	X
Pruebas de función hepática y concentración de fosfatasa alcalina		X	X	X	X
Radiografía torácica		X	X	X	X
Mamograma diagnóstico bilateral, ecografía si está indicada	X	X	X	X	X
Estado de receptores hormonales		X	X	X	X
Expresión de HER-2/ <i>neu</i>		X	X	X	X
Gammagrama óseo <sup>a</sup>			X	X	X
TC, ecografía o resonancia magnética del abdomen (con o sin incluir pelvis)			X	X	X

<sup>a</sup>El gammagrama óseo se realiza en el estadio II sólo si hay síntomas localizados o la concentración de fosfatasa alcalina es alta. Las imágenes abdominales y el gammagrama óseo están indicados para la valoración de síntomas o resultados anormales en pruebas de laboratorio en cualquier estadio de presentación.

Fuente: adaptado con autorización a partir de Carlson RW, et al: Breast cancer. *NCCN Practice Guidelines in Oncology*. Fort Washington, Penn: National Comprehensive Cancer Network, 2006.



una mamografía bilateral para determinar la extensión del cáncer *in situ* y excluir un segundo cáncer. Como el LCIS se considera un marcador de riesgo mayor en lugar de un precursor inevitable de enfermedad invasiva, su tratamiento actual consiste en observación, quimioprevención con tamoxifén, y mastectomía total bilateral. El objetivo del tratamiento es prevenir o detectar en un estadio temprano el cáncer invasivo que después se desarrolla en 25 a 35% de estas mujeres. La extirpación del LCIS no tiene ningún beneficio porque la enfermedad afecta de manera difusa las dos mamas y el riesgo de cáncer invasivo es igual para ambas. En mujeres con diagnóstico de LCIS debe considerarse el uso de tamoxifén como una estrategia para disminuir el riesgo.

Las mujeres con DCIS y datos de enfermedad diseminada (>4 cm de enfermedad o enfermedad en más de un cuadrante) usualmente ameritan una mastectomía. En pacientes con enfermedad limitada se recomiendan tumorectomía mamaria y radioterapia. El DCIS de bajo grado de subtipo sólido, cribiforme o papilar, <0.5 cm de diámetro, puede tratarse mediante tumorectomía sola. En el DCIS no palpable se recurre a técnicas de localización con aguja a fin de guiar la resección quirúrgica. Se efectúa una mamografía de la muestra para asegurar la extirpación de toda evidencia visible de cáncer. El tratamiento complementario con tamoxifén se considera en todas las pacientes con DCIS. El criterio de referencia con el que debe valorarse el tratamiento de conservación de la mama en el DCIS es la mastectomía. Las mujeres que se tratan con esta última tienen tasas de recurrencia local y de mortalidad <2%. La tasa de mortalidad es similar en las pacientes que se someten a tumorectomía y radioterapia complementaria, pero el índice de recurrencias locales se eleva a 9%. Cuarenta y cinco por ciento de estas recurrencias será cáncer invasivo cuando no se aplica radioterapia. El uso de radioterapia disminuye mucho el riesgo de recurrencia mamaria y también disminuye en forma significativa el riesgo de que cualquier recurrencia sea enfermedad invasiva. Lagios y Gump notaron que la recurrencia del DCIS era mayor cuando el tamaño de los cánceres era >2.5 cm, no se aplicaban con rigor los criterios de confirmación histológica de márgenes limpios y el DCIS era del tipo comedónico. Señalaron que a menudo las recurrencias ocurrieron en el sitio de la intervención quirúrgica original, lo que indica que se debieron a la eliminación inadecuada del DCIS y no a la biología del cáncer.<sup>135</sup>

### Cáncer de mama invasivo temprano (estadios I, IIA o IIB)

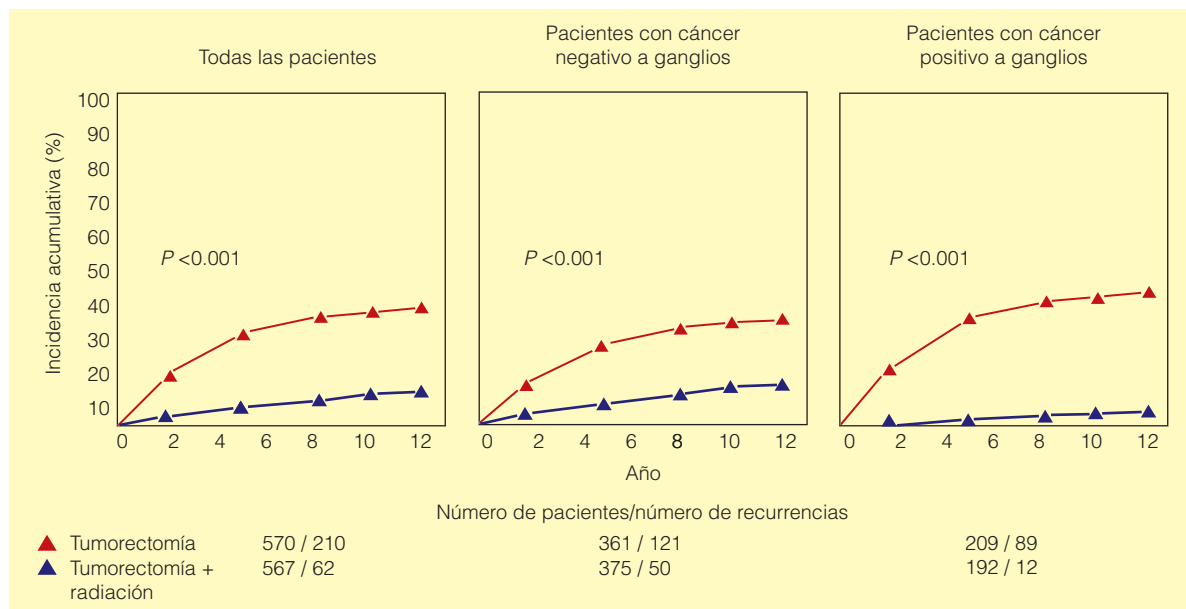
El estudio NSABP B-06 comparó la mastectomía total con la tumorectomía mamaria con radioterapia o sin ella en el tratamiento de cáncer

de mama en estadios I y II.<sup>136-143</sup> Después de periodos de seguimiento de cinco y ocho años, las tasas de supervivencia sin enfermedad, sin enfermedad a distancia y de supervivencia total para la tumorectomía mamaria con radioterapia y sin ella fueron similares a las que se observaron con la mastectomía total. Sin embargo, la incidencia de recurrencia ipsilateral del cáncer de mama (recurrencia en la mama) fue más alta en el grupo de tumorectomía sin radioterapia. Estos hallazgos apoyaron el uso de tumorectomía y radiación en el tratamiento de cáncer de mama en estadios I y II. El nuevo análisis de los resultados del estudio fue emprendido después de 20 años de vigilancia. El nuevo análisis confirmó que no hubo diferencias en la tasa de supervivencia sin enfermedad después de la mastectomía total o de la tumorectomía con radioterapia complementaria o sin ella. La tasa de recurrencias en la mama fue más alta en el grupo de tumorectomía sola (39.2%) que en el de tumorectomía con radioterapia complementaria (14.3%). La figura 17-29 detalla estos hallazgos.

En la actualidad la mastectomía con valoración del estado de ganglios linfáticos axilares y cirugía de conservación de la mama con valoración del estado de ganglios linfáticos axilares y radioterapia se conciben como tratamientos equivalentes en pacientes con cáncer de mama en estadios I y II. La linfadenopatía axilar confirmada como enfermedad metastásica o la enfermedad metastásica en un ganglio linfático centinela (véase más adelante) demanda disección de ganglios linfáticos axilares. En todas las pacientes se considera conservar la mama a causa de las ventajas estéticas importantes. Las contraindicaciones relativas para el tratamiento de conservación de la mama incluyen: a) radioterapia previa de la mama o la pared torácica, b) márgenes quirúrgicos afectados o estado del margen desconocido después de una nueva escisión, c) enfermedad multicéntrica y d) esclerodermia o lupus eritematoso.

Por lo general en el cáncer de mama invasivo temprano se disecan los ganglios linfáticos axilares de los niveles I y II. Ahora, la disección del ganglio centinela se considera el estándar para la valoración del estado de los ganglios axilares en las mujeres con ganglios linfáticos negativos en la exploración clínica. Las candidatas para este procedimiento tienen cáncer de mama primario T1 o T2, sin compromiso de ganglios axilares. Persiste la controversia sobre la adecuación de la disección del ganglio centinela en mujeres con tumores primarios grandes (T3) y en aquellas tratadas con quimioterapia neoadyuvante.<sup>144</sup> Si no es posible identificar el ganglio centinela o se descubre que tiene metástasis, debe practicarse disección de los ganglios linfáticos axilares.

La quimioterapia adyuvante para pacientes con cáncer de mama invasivo temprano se considera en todas las mujeres con ganglios linfáticos positivos, todas aquellas cuyo tumor primario mida >1 cm y en las que



**Figura 17-29.** Resultados del estudio del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-06. Análisis de tablas de mortalidad que muestra la incidencia de cáncer recurrente en la mama ipsilateral después de tumorectomía o tumorectomía con radioterapia complementaria en 1 137 pacientes con márgenes quirúrgicos limpios. (Reproducida con autorización a partir de Fisher B, Anderson S: *Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer*. N Engl J Med, 1995;333:1456. Copyright © Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)

tienen un tumor >0.5 cm sin ganglios linfáticos, pero con factores pronósticos adversos. Los factores pronósticos adversos comprenden invasión de vasos sanguíneos o linfáticos, grado nuclear alto, grado histológico alto, expresión excesiva de HER-2/*neu* y estado de receptor hormonal negativo. El tratamiento con tamoxifén es una consideración en mujeres positivas a receptor hormonal con cánceres >1 cm. En todas las pacientes con cáncer de mama de diagnóstico reciente se determina la expresión de HER-2/*neu* y puede emplearse para obtener información pronóstica en enfermas con cáncer de mama negativo a ganglios y predecir la eficacia relativa de varios esquemas de quimioterapia. El trastuzumab es el único agente dirigido contra HER-2/*neu* que está aprobado por ahora para uso en caso de metástasis y como agente coadyuvante. La FDA aprobó el trastuzumab en noviembre de 2006 como parte de un régimen terapéutico que contiene doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel para el tratamiento del cáncer de mama positivo para HER-2/*neu* con ganglios positivos.

### Cánceres de mama regional y local y regional avanzado (estadios IIIA o IIIB)

Las mujeres con cáncer de mama en estadios IIIA y IIIB tienen una afectación local y regional avanzada pero sin metástasis a distancia detectadas por medios clínicos.<sup>145</sup> En un esfuerzo para brindarles una supervivencia óptima sin enfermedad local o regional y una supervivencia sin enfermedad a distancia, se integra la intervención quirúrgica con radioterapia y quimioterapia (fig. 17-30). Debe considerarse la quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento inicial de todas las pacientes con cáncer de mama estadio III con avance local. El tratamiento quirúrgico para las mujeres con enfermedad en estadio III casi siempre es mastectomía radical modificada, seguida de radioterapia adyuvante. La quimioterapia se usa para maximizar la supervivencia libre de enfermedad a distancia, mientras que la radioterapia se emplea para maximizar la supervivencia libre de enfermedad local-regional. En algunas pacientes con cáncer en estadio IIIA, la quimioterapia neoadyuvante (preoperatoria) reduce el tamaño del tumor primario y permite una intervención quirúrgica con conservación de la mama. Los investigadores del M. D. Anderson Cancer Center publicaron que podrían alcanzarse índices bajos de falla local-regional en algunas pacientes con enfermedad en estadio III tratadas con quimioterapia neoadyu-

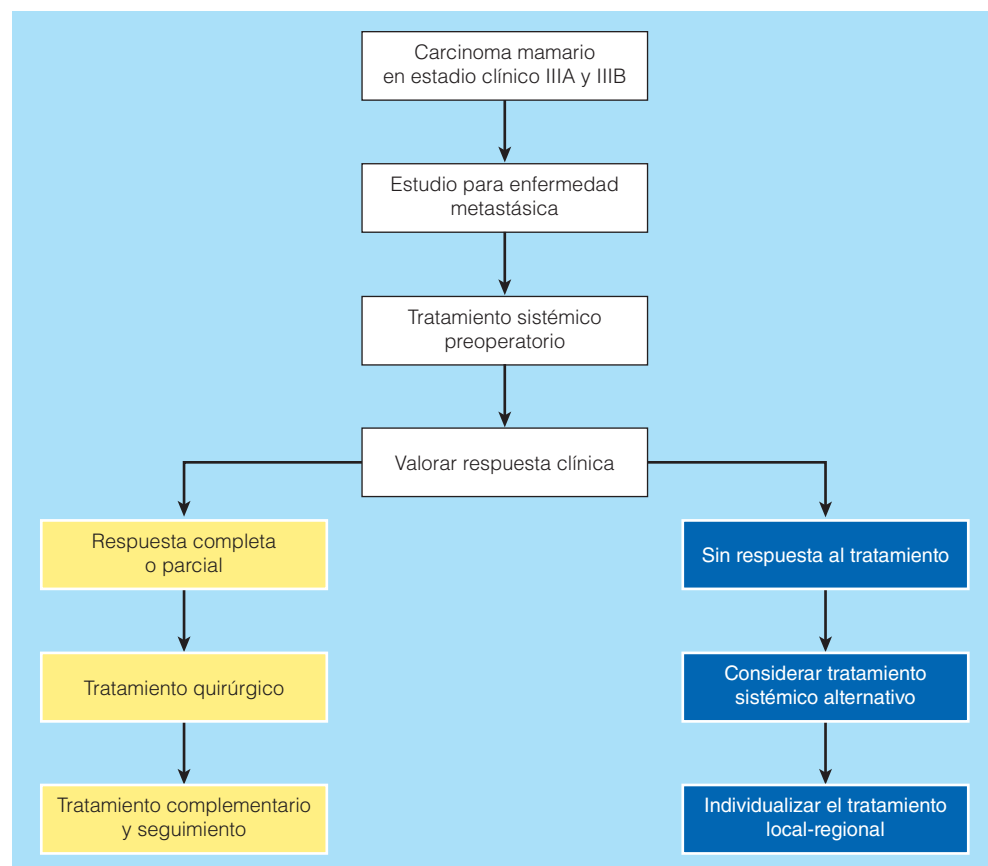
vante seguida de cirugía con conservación mamaria y radioterapia.<sup>146</sup> Los índices de supervivencia libre de recurrencia tumoral mamaria ipsilateral actuarial a cinco años en este estudio fueron de 95%. Los investigadores observaron que los índices de recurrencia tumoral mamaria ipsilateral aumentaron cuando las pacientes tenían enfermedad clínica N2 o N3, más de 2 cm de enfermedad residual en la mama al momento de la intervención quirúrgica, un patrón de enfermedad residual multifocal en la mama al momento de la operación e invasión del espacio linfovascular en el tumor primario. Este estudio y otros demostraron que la cirugía con conservación de la mama puede usarse en pacientes bien seleccionadas con cáncer de mama localmente avanzado que presentan una buena respuesta con la quimioterapia neoadyuvante. Para pacientes con enfermedad en estadio IIIA que tienen respuesta mínima a la quimioterapia y en pacientes con cáncer de mama en estadio IIIB, la quimioterapia neoadyuvante puede disminuir la carga tumoral local-regional lo suficiente para permitir la mastectomía radical modificada subsiguiente a fin de establecer el control local y regional. Tanto en el estadio IIIA como en el IIIB, se aplica radioterapia adyuvante después de la intervención quirúrgica.

### Ganglios linfáticos mamarios internos

La enfermedad metastásica a los ganglios linfáticos mamarios internos puede estar oculta, evidenciarse en la radiografía de tórax y los estudios de CT o presentarse con una masa paraesternal indolora con afectación de la piel o sin ella. No hay consenso respecto a la necesidad de radiar los ganglios linfáticos mamarios internos de mujeres con mayor riesgo de afectación oculta (cánceres que afectan la superficie interna de la mama, afectación de ganglios linfáticos axilares) pero que no presentan signos de afectación de ganglios linfáticos mamarios internos. Cuando estos últimos se afectan de manera notable se utilizan quimioterapia y radioterapia sistémicas.

### Metástasis distantes (estadio IV)

Aunque el tratamiento del cáncer de mama en estadio IV no es curativo, puede prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de una mujer.<sup>147</sup> Los tratamientos hormonales, que se acompañan de una toxicidad



**Figura 17-30.** Vías de tratamiento para el cáncer de mama en estadios IIIA y IIIB.

mínima, se prefieren sobre la quimioterapia citotóxica. Las candidatas apropiadas para tratamiento hormonal inicial incluyen mujeres con cánceres positivos a receptor hormonal, pacientes que presentan metástasis óseas o de tejido blando solamente, y enfermas con metástasis viscerales limitadas y asintomáticas. La quimioterapia sistémica está indicada en mujeres con cánceres negativos a receptores hormonales, metástasis viscerales sintomáticas y metástasis resistentes a hormonas. Quienes padecen cáncer de mama en estadio IV pueden desarrollar problemas localizados anatómicamente que se beneficiarán con el tratamiento quirúrgico individualizado, como metástasis cerebrales, derrame pleural, derrame pericárdico, obstrucción biliar, obstrucción ureteral, fractura patológica de un hueso largo o posibilidad de la misma, compresión de la médula espinal y metástasis óseas o de tejido blando dolorosas. En mujeres con metástasis óseas deben considerarse los bisfosfonatos, que pueden administrarse aunados a la quimioterapia o a la hormonoterapia. En fecha reciente surgió el debate acerca de si debe practicarse resección quirúrgica de la enfermedad local-regional en las mujeres con cáncer de mama en estadio IV; el debate surgió después de varios informes sugestivos de que las mujeres que se someten a la resección del tumor primario tienen mejor supervivencia que las que no se someten al procedimiento. Khan et al. usaron la *National Cancer Data Base* para identificar patrones de tratamiento en mujeres con cáncer de mama metastásico y encontraron que las que se habían sometido a resección quirúrgica con márgenes negativos tenían mejor pronóstico que las mujeres sin tratamiento quirúrgico.<sup>148</sup> Gnerlich et al. publicaron hallazgos similares con la base de datos SEER y se publicaron varios reportes ulteriores a este estudio de instituciones individuales que confirmaron estos hallazgos.<sup>149</sup> Algunos sugirieron que la mejoría en la supervivencia se debía a tendencias en la detección y que el tratamiento local debe reservarse para paliación de síntomas. Recientemente se propuso estudiar esta cuestión en forma aleatoria a través del *Breast Cancer Intergroup of North America*. Mientras tanto, el tratamiento quirúrgico de las pacientes con enfermedad en estadio IV debe hacerse con participación multidisciplinaria y luego de considerar las metas terapéuticas en cada paciente individual, así como los objetivos de los médicos tratantes.

### Recurrencia local y regional

Las mujeres con recurrencia local y regional del cáncer de mama pueden separarse en dos grupos: las que se sometieron a mastectomía y en quienes se practicó tumorectomía mamaria. En mujeres con mastectomía previa se efectúan resección quirúrgica de la recurrencia local y regional, y la reconstrucción apropiada. Se consideran la quimioterapia y el tratamiento antiestrogénico, y se administra radioterapia complementaria si la pared torácica no se radió antes. Las mujeres con conservación previa de la

mama se someten a mastectomía y reconstrucción apropiada. También se consideran la quimioterapia y el tratamiento antiestrogénico.

### Pronóstico del cáncer de mama

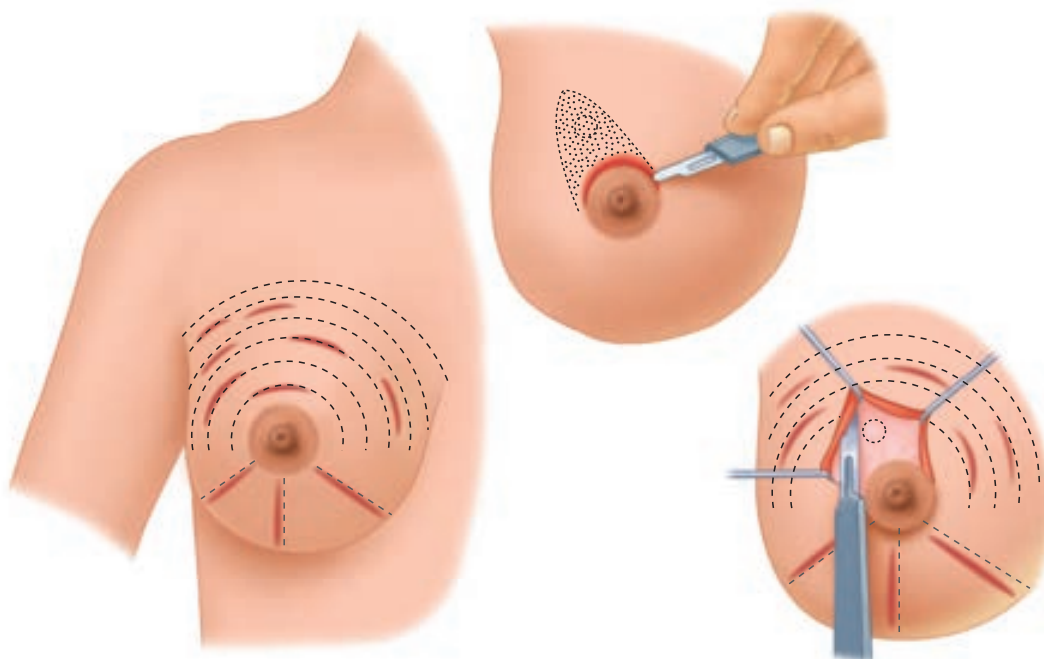
Las tasas de supervivencia de mujeres con diagnóstico de cáncer de mama entre 1983 y 1987 se calcularon con base en los datos del programa SEER. La tasa de supervivencia a cinco años de pacientes en estadio I es de 94%, en las enfermas en estadio IIA, de 85%; y para el estadio IIB, de 70%; en tanto que esta misma tasa en pacientes en estadio IIIA es de 52%, en enfermas en estadio IIIB de 48% y en mujeres en estadio IV de 18%. La supervivencia ha aumentado mucho en los últimos 20 años por las mejoras en la detección, y por los tratamientos locales y sistémicos. Los datos del *American College of Surgeons National Cancer Data Base* indican que la supervivencia a cinco años para pacientes con cáncer en estadio I es del 100%; para las mujeres con tumores en estadio IIB, de 81%; para pacientes con cáncer en estadio IIIA, 67%; y para aquellas con estadio IIIB, 54 por ciento.<sup>150</sup>

## TÉCNICAS QUIRÚRGICAS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

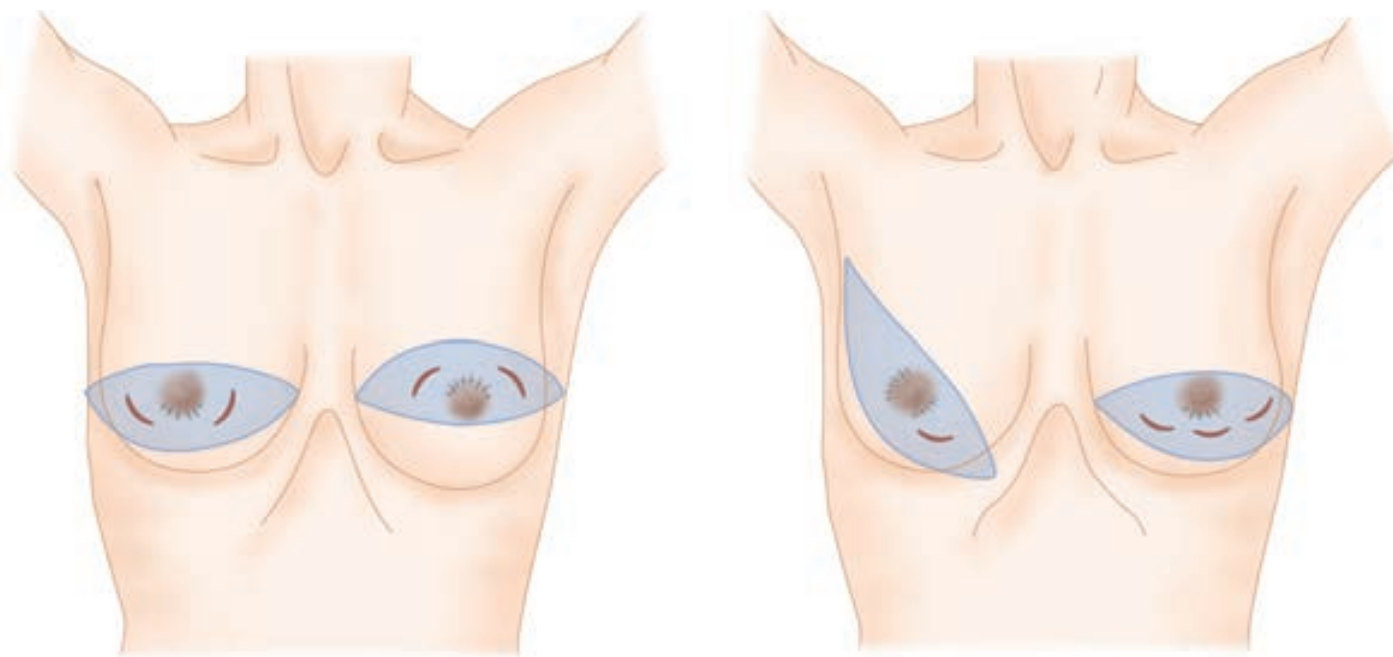
### Biopsia escisional con localización por aguja

La *biopsia escisional* implica la extirpación completa de una lesión de la mama con un margen de tejido mamario de aspecto normal. Antes, los cirujanos obtenían el consentimiento previo de la paciente que permitía la mastectomía si los resultados de la biopsia inicial confirmaban el cáncer. Ahora es importante considerar las opciones terapéuticas locales (tumorectomía frente a mastectomía, con o sin reconstrucción) y la necesidad de valoración ganglionar con disección de ganglio centinela. La *figura 17-31* ilustra los métodos para obtener una cicatriz mamaria con resultados estéticos aceptables. Por lo general se obtienen excelentes cicatrices con incisiones alrededor de la areola, a través de las cuales pueden abordarse lesiones mamarias subareolares y centrales. En otros sitios, las incisiones paralelas a las líneas de Langer, que son las líneas de tensión en la piel, concéntricas con el complejo areola-pezones, producen cicatrices aceptables, salvo en la mitad inferior de la mama, donde casi siempre se obtiene el mejor resultado con incisiones radiales. Siempre que sea posible, el cirujano debe mantener la incisión de la biopsia dentro de los límites de la escisión cutánea que se requeriría como parte de una mastectomía ulterior (*fig. 17-32*). Cuando el tumor está lejos de la parte central de la mama, la incisión de la biopsia puede extirparse separada de la incisión primaria de

**Figura 17-31.** Incisiones para biopsia de mama. Se recomiendan incisiones alrededor de la areola o incisiones paralelas a las líneas de Langer. Los colgajos de piel delgados se evitan para asegurar los tejidos periareolares viables y una apariencia estética adecuada. Son preferibles las incisiones radiales en la parte inferior de la mama. (Reproducida con autorización a partir de Souba et al,<sup>157</sup> p 802. Copyright Elsevier.)







**Figura 17-32.** Ubicación de las incisiones para biopsia de mama. Las incisiones para biopsia de mama se sitúan dentro de los límites de las incisiones de la piel de la mastectomía subsecuente y su colocación permite márgenes de 1 cm o mayores alrededor de la cicatriz de biopsia. (Reproducida con autorización de Souba et al,<sup>157</sup> p 802. Copyright Elsevier.)

la mastectomía, en caso que ésta se requiera. No se recomiendan las incisiones radiales en la mitad superior de la mama por la posible contractura de la cicatriz que produce desplazamiento del complejo pezón-areola ipsolateral. De igual manera, las incisiones curvilíneas en la mitad inferior de la mama pueden desplazar el complejo pezón-areola hacia abajo.

Tras extirpar una lesión sospechosa de la mama, el espécimen del tejido de biopsia se orienta para el anatomopatólogo con suturas, grapas o colorantes. Se pueden obtener márgenes adicionales (superior, inferior, interno, externo, superficial y profundo) del lecho quirúrgico a fin de confirmar la escisión completa de la lesión sospechosa. Para lograr la hemostasis de la herida se recurre al electrocauterio o a las ligaduras absorbibles. Aunque casi nunca es necesario aproximar los tejidos mamarios en el lecho de la escisión, en ocasiones el aspecto estético puede ser mejor si el defecto quirúrgico se aproxima mediante materiales de sutura absorbibles 3-0. La piel se cierra en forma subcuticular continua con materiales de suturas de monofilamento absorbibles 4-0 o 5-0 y a continuación los bordes de la piel se aproximan con suturas cutáneas adhesivas (Steri-Strips). La herida no debe drenarse.

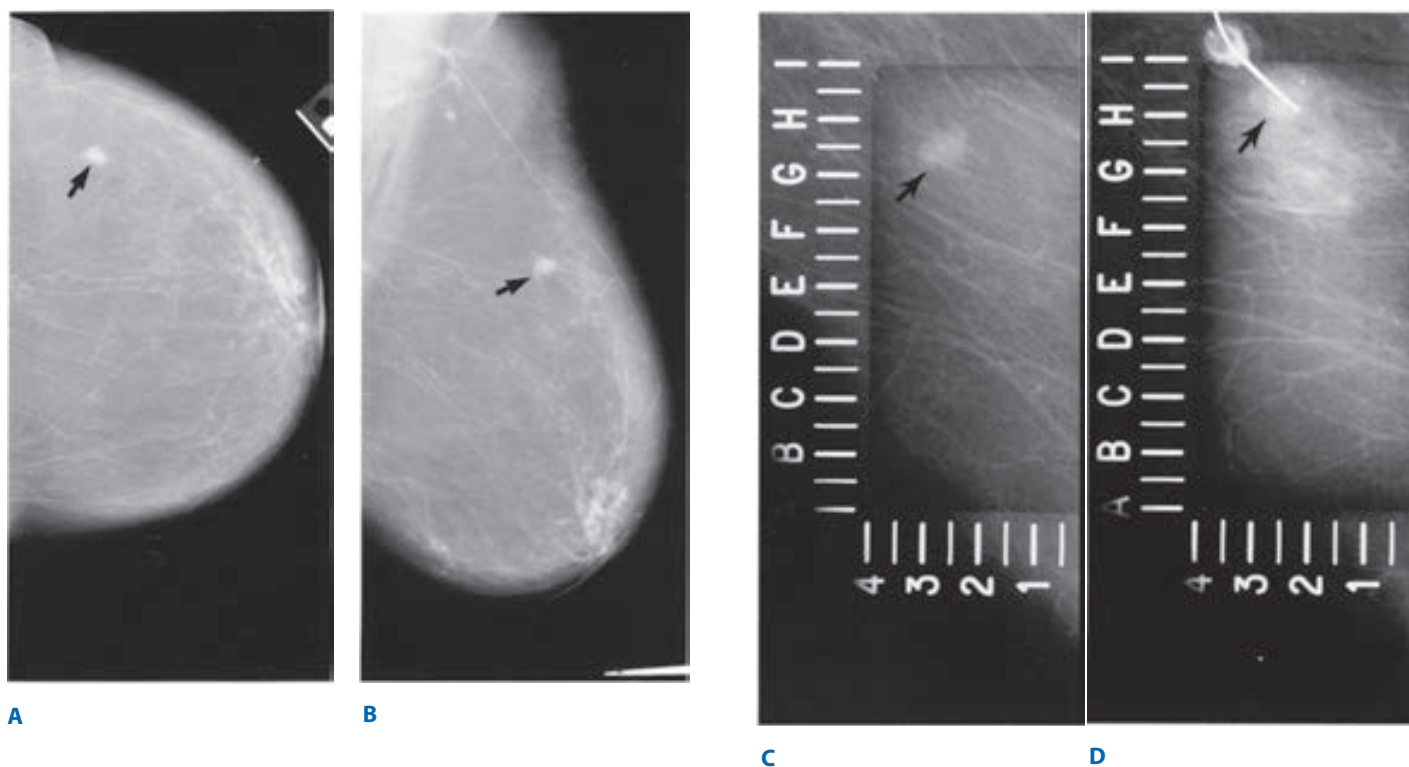
La biopsia excisional con localización por aguja requiere un procedimiento preoperatorio en la sala de mamografía a fin de colocar un alambre de localización. La lesión también puede marcarse mediante ecografía en la sala de imágenes o en el quirófano. La lesión a extirpar se localiza con precisión mediante mamografía y se coloca la punta de un gancho de alambre delgado cerca de ella (fig. 17-33). Con este último como guía, el cirujano extirpa en forma subsecuente tanto la lesión sospechosa de la mama como un margen de tejido mamario de aspecto normal. Antes que la paciente salga del quirófano se toma una radiografía de la muestra para confirmar la escisión completa de la lesión sospechosa (fig. 17-34).

### Biopsia de ganglio linfático centinela

La disección del ganglio centinela se usa sobre todo para valorar los ganglios linfáticos regionales en mujeres con cánceres mamarios tempranos, con ganglios negativos en la exploración física y en los estudios de imagen.<sup>151-159</sup> Este método también es exacto en mujeres con tumores más grandes (T3 N0), pero casi 75% de estas pacientes tiene metástasis ganglionares en el examen histológico. Una publicación reciente de la *American Society of Clinical Oncology* hizo recomendaciones para la disección de ganglio linfático centinela en pacientes con cáncer de mama temprano.<sup>144</sup> A fin de desarrollar lineamientos para la práctica, los análisis

usaron datos de un estudio prospectivo de distribución aleatoria que comparó la disección de ganglios centinela con la disección de ganglios axilares, cuatro metaanálisis y los resultados publicados de 69 estudios de instituciones individuales y estudios multicéntricos en los que se valoró la práctica de disección de ganglio centinela junto con la disección de ganglios axilares. Los lineamientos de la *American Society of Clinical Oncology* no recomiendan el uso de la disección de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama T3, T4 o inflamatorio porque el nivel de evidencia actual se considera insuficiente. Otras situaciones clínicas en las que se recomiendan los lineamientos contra el uso de disección de ganglio centinela incluyen casos con linfadenopatía axilar palpable, embarazo, DCIS sin mastectomía, cirugía axilar previa o cirugía mamaria no oncológica previa, así como después de quimioterapia preoperatoria. Aunque se dispone de pocos datos, se consideró que la disección del ganglio centinela era aceptable en circunstancias con tumores multicéntricos, DCIS con mastectomía, edad avanzada, obesidad, cáncer de mama masculino, necesidad de valoración de ganglios linfáticos mamarios internos, diagnóstico o biopsia por escisión previos y antes del uso de quimioterapia sistémica preoperatoria.

La evidencia de grandes estudios prospectivos sugiere que la combinación de detección transoperatoria de coloide radiactivo mediante sonda gamma y la visualización transoperatoria del pigmento azul de busulfán permite la identificación más precisa de ganglios centinela que el uso de cualquiera de estas técnicas solas. Algunos cirujanos usan linfocentelleografía preoperatoria, aunque no es necesaria para la identificación de los ganglios centinela. El día anterior a la intervención quirúrgica se inyecta el coloide radiactivo en el parénquima mamario alrededor del tumor primario, en el sitio de la biopsia previa, en la región subareolar o en el tejido subdérmico en la proximidad al sitio del tumor primario. Se utiliza una aguja calibre 25; se inyectan 0.5 mCi de coloide de azufre marcado con 0.2  $\mu$ g de tecnecio 99m para el procedimiento el mismo día, o una dosis más alta de 2.5 mCi de coloide de azufre marcado con tecnecio cuando el isótopo se inyecta el día previo a la intervención quirúrgica. Las inyecciones subdérmicas se aplican en la proximidad del tumor o en la región subareolar. Más tarde, en el quirófano, se inyectan 3 a 5 ml de pigmento azul de isosulfán en el parénquima mamario o en la región subareolar. No se recomienda usar el pigmento azul en una inyección subdérmica porque puede producir un tatuaje en la piel. Para cánceres no palpables, la inyección de la solución coloide de azufre marcada con tecnecio puede guiarse con ecografía transoperatoria o mediante un alambre de localización que se coloca antes del procedimiento bajo guía ecográfica o estereotáctica. Es



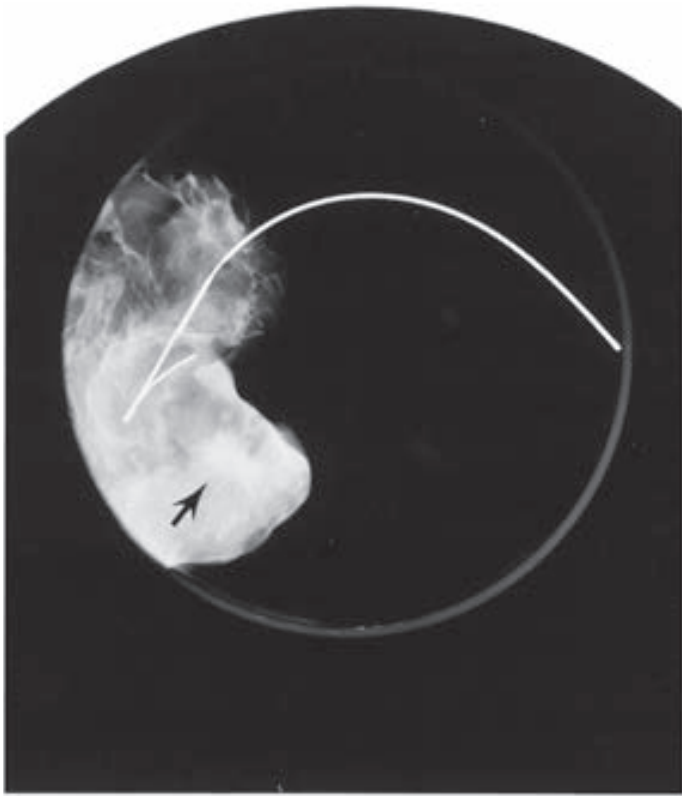
**Figura 17-33.** Cáncer de mama no palpable. **A** y **B**. Imágenes de mamografía (**A**) craneocaudal y (**B**) oblicua mediolateral de la mama que muestran una masa espiculada de 8 mm (flechas) que después se demostró que era cáncer. **C** y **D**. Método de localización con aguja. Los números y las letras de la placa de localización permiten el posicionamiento biplanar del alambre guía (flechas). (Cortesía del Dr. B. Steinbach.)

conveniente que el radiólogo use un marcador indeleble para marcar la piel sobre el cáncer al momento de la localización con aguja. En las mujeres que se sometieron a biopsia por escisión previa, las inyecciones se aplican en el parénquima alrededor de la cavidad de la biopsia, pero no en la cavidad misma. Antes de la intervención se indica a las mujeres que la inyección de colorante azul de isosulfán producirá un cambio en el color de su orina y que hay un riesgo muy pequeño de reacción alérgica al colorante (1 en 10 000). Se han informado reacciones anafilácticas. El uso de coloide radiactivo es seguro y la exposición a la radiación es muy baja.

El ganglio linfático centinela se localiza después transcutáneamente con un contador gamma manual. Esto ayuda a guiar el lugar de la incisión. Se practica una incisión de 3 a 4 cm alineada con la que se usó para la disección axilar, que es una incisión transversa curva en la parte inferior de la axila, justo bajo la línea del vello. Después de disecar el tejido subcutáneo, el cirujano disecciona a través de la fascia axilar, con la idea en mente de identificar los vasos linfáticos azules. Cuando se siguen estos conductos, se llega al ganglio centinela y es posible limitar la magnitud de la disección en los tejidos axilares. El contador gamma se usa para señalar el sitio del ganglio linfático centinela. Con el avance de la disección, la intensidad de la señal de la sonda aumenta conforme se aproxima al ganglio linfático centinela. Este último se identifica también al observar el colorante azul de isosulfán en el vaso linfático aferente y en el ganglio linfático en sí mismo. Antes de extirpar el ganglio linfático centinela se obtiene un recuento de radiactividad *in vivo* durante 10 seg. Luego de extirpar el ganglio linfático centinela se obtiene una segunda cuenta radiactiva *ex vivo* de 10 seg y el ganglio linfático se envía al anatomopatólogo para análisis mediante cortes permanentes o por congelación. Las tasas de negativas falsas más bajas en la biopsia del ganglio linfático centinela se obtienen cuando se extirpan todos los ganglios linfáticos azules y todos los que tienen recuentos de radiación >10% de la valoración *ex vivo* de 10 seg del ganglio linfático centinela (regla de 10%). Con base en lo anterior, el contador gamma se emplea antes de cerrar la herida axilar con objeto de medir la radiactividad residual en el campo quirúrgico. Se buscan más ganglios linfáticos centinela. Este procedimiento se repite hasta que la radiactividad residual en el lecho quirúrgico es <10% del recuento *ex vivo* durante 10 seg del ganglio centinela más radiactivo y una vez que se extirparon todos los ganglios linfáticos azules.

Los resultados del estudio aleatorio NSABP B-32 sobre los aspectos técnicos de la cirugía para ganglio centinela se publicaron hace poco.<sup>160</sup> Este estudio comparó la disección sola del ganglio centinela con la disección del ganglio centinela más la disección axilar inmediata en mujeres con cáncer de mama en estadio temprano. El índice de éxito general para la identificación de un ganglio centinela fue de 97.2%. El índice de resultados falsos negativos publicados fue 9.8% y dependió de la localización del tumor, tipo de biopsia diagnóstica y número de ganglios centinela extirpados en la intervención quirúrgica. Los autores publicaron que los tumores localizados en la región lateral de la mama tenían mayor probabilidad de tener un ganglio centinela falso negativo. Esto podría explicarse por la dificultad para discriminar el punto caliente en la axila cuando el radioisótopo se inyectó en el sitio del tumor primario en la región lateral de la mama. Las pacientes a las que se practicó biopsia por escisión antes del procedimiento para el ganglio centinela tenían una probabilidad mucho mayor de un ganglio centinela falso negativo. Este reporte confirma una vez más que los cirujanos deben usar la biopsia con aguja para el diagnóstico siempre que sea posible, y reservar la biopsia por escisión para las situaciones poco frecuentes en las que los resultados de la biopsia con aguja no son diagnósticos. Por último, la extirpación de una gran cantidad de ganglios centinela en la intervención quirúrgica parece disminuir el índice de resultados falsos negativos. En el estudio NSABP B-32, el índice de resultados falsos negativos se redujo de 17.7 a 10% cuando se recuperaron dos ganglios centinela, y a 6.9% cuando se extirparon tres ganglios centinela. Yi et al. publicaron recientemente que el número de ganglios centinela que es necesario extirpar para una estadificación exacta depende de cada paciente y de factores del tumor primario.<sup>161</sup>

Los investigadores del estudio NSABP B-32 informaron el hallazgo de ganglios centinela fuera de los niveles I y II de ganglios axilares en 1.4% de los casos. Este hallazgo dependió mucho del sitio de inyección del radioisótopo. Cuando se inyectó en la región subareolar o periareolar, en ningún caso se identificaron ganglios centinela fuera del nivel I o II de la axila, en comparación con un índice de 20% cuando se inyectó en la región peritumoral. Esto apoya el concepto general de que el ganglio centinela es el primer sitio de drenaje de los vasos linfáticos del tumor primario. Aunque muchas pacientes tienen patrones de drenaje similares con inyecciones aplicadas en el sitio del tumor primario y en el plexo subareolar, algu-



**Figura 17-34.** Mamograma de la pieza. El mamograma de la pieza contiene la masa sospechosa (flecha) que se observó en la imagen preoperatoria. (Cortesía del Dr. B. Steinbach.)

nas tienen drenaje fuera de la axila, ya sea solo o combinado con drenaje de ganglios axilares, y la mejor forma de valorar esto es con la inyección peritumoral del radioisótopo.

Existen reportes acerca de la morbilidad de la disección del ganglio centinela solo frente a la disección de ganglio centinela con consumación de la disección ganglionar axilar por parte de los investigadores del *American College of Surgeons Oncology Group*, estudios Z0010 y Z0011.<sup>162,163</sup> Los efectos inmediatos de la disección sola del ganglio centinela en el estudio Z0010 incluyeron infección de la herida en 1%, seroma axilar en 7.1% y hematoma axilar en 1.4%.<sup>162</sup> A los seis meses después del procedimiento, 8.6% de las pacientes refería parestesias, 3.8% tenía disminución de la amplitud del movimiento de la extremidad superior y 6.9% presentaba un aumento en el perímetro del brazo >2 cm en el lado afectado, que se consideró linfedema. Las pacientes más jóvenes tuvieron mayor probabilidad de presentar parestesias, mientras que el incremento de la edad y el índice de masa corporal eran más predictivos de linfedema. Cuando se examinaron los efectos adversos en el estudio Z0011, las pacientes que se sometieron a disección de ganglio centinela con disección axilar tuvieron más infecciones de la herida, seromas y parestesias que aquellas a las que se practicó disección de ganglio centinela sola. Un año después de la intervención quirúrgica, había reporte de linfedema en 13% de las pacientes del grupo con disección de ganglio centinela más disección del ganglio axilar, y sólo en 2% del grupo con disección de ganglio centinela. Las cifras del perímetro del brazo fueron más altas al primer año en el grupo con disección de ganglio centinela más axilar, pero la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa.<sup>163</sup>

Las publicaciones iniciales de los estudios multicéntricos de NSABP y el *American College of Surgeons Oncology Group* aportan información importante a los médicos sobre el uso de la disección de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano. La información sobre patrones de recurrencia, las diferencias en la supervivencia y el impacto de las metástasis microscópicas de los ganglios centinela en el pronóstico requiere maduración adicional de los datos. Estos estudios no se refieren al uso de la disección del ganglio centinela en otras poblaciones de pacientes, como aquellas con DCIS, las que reciben quimioterapia preoperatoria y las mujeres con cirugía mamaria o axilar previa.

Otra área de la tecnología de ganglios centinela que requiere estandarización es el procesamiento patológico de los ganglios centinela. La mayoría de los laboratorios de patología realiza un análisis más detallado de los ganglios centinela que el estudio habitual para los ganglios axilares obtenidos en una disección axilar de los niveles I y II. Esto puede incluir el examen de cortes delgados del ganglio con secciones escalonadas en múltiples niveles a través de los bloques de parafina, la práctica de tinción inmunohistoquímica del ganglio centinela para identificación de citoqueratina o la combinación de ambas técnicas. La valoración transoperatoria de ganglios centinela también varía según los médicos y los laboratorios de patología. Algunos centros prefieren usar el análisis citológico de una preparación por contacto de los ganglios centinela, mientras que otros utilizan el análisis de corte congelado; la sensibilidad y especificidad de estas pruebas varían mucho. El *GeneSearch Lymph Node Assay* es una prueba con reacción en cadena de la polimerasa para transcriptasa inversa en tiempo real que detecta células metastásicas de tumor mamario en ganglios linfáticos mediante la identificación de los marcadores de expresión génica mamaglobina y citoqueratina 19. Estos marcadores se encuentran en niveles más altos en el tejido mamario y no en el tejido ganglionar (RNA mensajero específico del tipo celular). La prueba *GeneSearch* genera datos de expresión para los genes de interés, que luego se valoran contra criterios predeterminados para obtener un resultado cualitativo (positivo/negativo). La prueba está diseñada para detectar focos que corresponden a metástasis, las cuales se ven en el examen con tinción estándar de hematoxilina y eosina y miden >0.2 mm. Los resultados de la prueba *GeneSearch* se compararon con el análisis histológico de cortes permanentes de los ganglios centinela en un estudio prospectivo, y hace poco tiempo esta prueba recibió la autorización de la FDA para la valoración transoperatoria de los ganglios centinela.<sup>164</sup> Cuando se identifica un ganglio positivo durante el procedimiento quirúrgico mediante preparación por contacto, análisis de corte congelado o prueba *GeneSearch*, el cirujano puede proceder con la culminación inmediata de la disección ganglionar. Aunque hay varios nomogramas y modelos predictivos diseñados para determinar cuáles pacientes con ganglio centinela positivo tienen riesgo de alojar ganglios axilares positivos adicionales después del centinela, la culminación de la disección axilar se mantiene como la práctica estándar.<sup>165</sup>

## Conservación de la mama

La conservación mamaria implica la resección del tumor primario con un margen de tejido mamario de apariencia normal, radioterapia complementaria y valoración del estado de los ganglios linfáticos regionales.<sup>166,167</sup> La resección del cáncer de mama primario se denomina *mastectomía segmentaria*, *tumorectomía*, *mastectomía parcial*, *escisión local amplia* y *ilectomía*. Para muchas mujeres con cáncer en estadio I o II, el tratamiento con conservación de la mama (BCT, *breast-conserving therapy*) es preferible a la mastectomía total porque la primera se acompaña de índices de supervivencia equivalentes a los obtenidos después de la mastectomía, al tiempo que conserva la mama.<sup>168</sup> Seis estudios prospectivos aleatorios mostraron que los índices de supervivencia general y libre de enfermedad son similares con BCT y mastectomía. Tres de los estudios mostraron índices más altos de falla local-regional en pacientes que se someten a BCT, pero dos de esos estudios no tenían criterios claros para los márgenes histológicos negativos.<sup>166-169</sup> Datos recientes del *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* revelaron que la prevención de la recurrencia local se traduce en una ventaja en la supervivencia.<sup>169</sup> Cuando toda esta información se examina junta, el BCT se considera equivalente a la mastectomía, desde el punto de vista oncológico.

Además de ser equivalente a la mastectomía en términos de seguridad oncológica, parece que el BCT ofrece ventajas sobre el procedimiento más radical con respecto a la calidad de vida y los resultados estéticos. El BCT permite conservar la forma de la mama y la piel, además de preservar la sensibilidad y brindar una ventaja psicológica general derivada de la conservación mamaria.

En la actualidad, la cirugía de conservación mamaria es el tratamiento estándar para pacientes con cáncer de mama invasivo en estadio 0, I o II. Las mujeres con DCIS sólo requieren resección del tumor primario y radioterapia complementaria sin valoración de ganglios linfáticos regionales. Cuando se practica tumorectomía, se hace una incisión curvilínea



concéntrica al complejo pezón-areola en la piel que se encuentra sobre el sitio del cáncer, cuando la lesión está en la parte superior de la mama. Se prefieren incisiones radiales cuando el tumor está en la parte inferior. Casi siempre se elimina la piel que abarca cualquier sitio de biopsia previa, pero por lo demás no es necesaria la escisión cutánea, a menos que haya compromiso directo de la piel que está sobre el tumor primario. El cáncer de mama se extirpa con una envoltura de tejido de apariencia normal que sea suficiente para obtener al menos un margen libre de neoplasia de 2 mm. El cirujano realiza la orientación de la pieza quirúrgica. Se obtienen los márgenes adicionales del lecho quirúrgico que sean necesarios para obtener un margen histológico negativo. Se solicita al patólogo la determinación del estado de receptores hormonales y la expresión de HER-2/*neu*.

Ahora, la disección del ganglio centinela es el procedimiento preferido para la estadificación cuando los ganglios axilares son negativos en la exploración clínica. Cuando los procedimientos se disponen en secuencia en el quirófano, el procedimiento del ganglio centinela casi siempre se realiza antes de la extirpación del tumor primario. Cuando está indicada, la valoración transoperatoria del ganglio centinela puede hacerse mientras se practica la mastectomía segmentaria. Cuando el ganglio centinela no contiene metástasis, se evita la disección de los ganglios axilares. Es responsabilidad del cirujano asegurar la extirpación completa del cáncer. El aseguramiento de márgenes quirúrgicos libres de cáncer minimiza la probabilidad de recurrencia local y aumenta los índices de curación. La recurrencia local del cáncer de mama después de una intervención quirúrgica conservadora depende sobre todo de la adecuación de los márgenes quirúrgicos. El tamaño del tumor y la extensión de la escisión cutánea no son factores importantes en este aspecto. Muchos cirujanos estadounidenses y europeos tienen como práctica realizar una nueva escisión cuando el examen histopatológico identifica cáncer residual dentro de un margen quirúrgico de 2 mm. Si no es posible obtener márgenes limpios con una nueva escisión, es necesaria la mastectomía.

El uso de cirugía oncoplástica puede realizarse al momento de la mastectomía segmentaria o en un procedimiento ulterior para mejorar el resultado estético general. Las técnicas oncoplásticas varían desde una simple reformación del tejido mamario para reacomodar el tejido local, hasta el uso de colgajos con pedículo o técnicas de reducción mamaria. El objetivo general es alcanzar el mejor resultado estético posible. Para establecer cuáles pacientes son candidatas a la cirugía mamaria oncoplástica deben considerarse varios factores, incluida la magnitud de la resección del tejido mamario necesaria para lograr márgenes negativos, la localización del tumor primario dentro de la mama, el tamaño de la mama y la constitución corporal de la paciente. Las técnicas oncoplásticas son una consideración primordial: a) cuando es preciso extirpar una superficie significativa de piel con la pieza para obtener márgenes negativos; b) cuando se extirpará un volumen importante del parénquima mamario que producirá un defecto significativo; c) si el tumor se localiza entre el pezón y el pliegue inframamario, un área a menudo relacionada con resultados estéticos desfavorables, o d) cuando la escisión del tumor y el cierre de la mama puede derivar en una posición anormal del pezón.

### Mastectomía y disección axilar

Una mastectomía ahorradora de piel elimina todo el tejido mamario, el complejo pezón-areola y las cicatrices de cualquier biopsia previa.<sup>170,171</sup> El índice de recurrencia es menor de 6 a 8%, comparable al índice de recurrencia a largo plazo publicado para la mastectomía estándar, cuando la mastectomía con respeto de la piel se usa en pacientes con cáncer T1 a T3. Una mastectomía total (simple) sin conservar la piel elimina todo el tejido mamario, el complejo pezón-areola y la piel. En una mastectomía simple extendida se extirpan todo el tejido mamario, el complejo pezón-areola, la piel y los ganglios linfáticos axilares del nivel I. Una mastectomía radical modificada elimina todo el tejido mamario, el complejo pezón-areola, piel y los ganglios linfáticos axilares de niveles I y II. La mastectomía radical de Halsted elimina todo el tejido mamario y piel, el complejo pezón-areola, los músculos pectorales mayor y menor, así como los ganglios linfáticos axilares de niveles I, II y III. El uso de quimioterapia sistémica, de terapia hormonal y radioterapia complementaria para cáncer de mama casi eliminó el uso de la mastectomía radical.

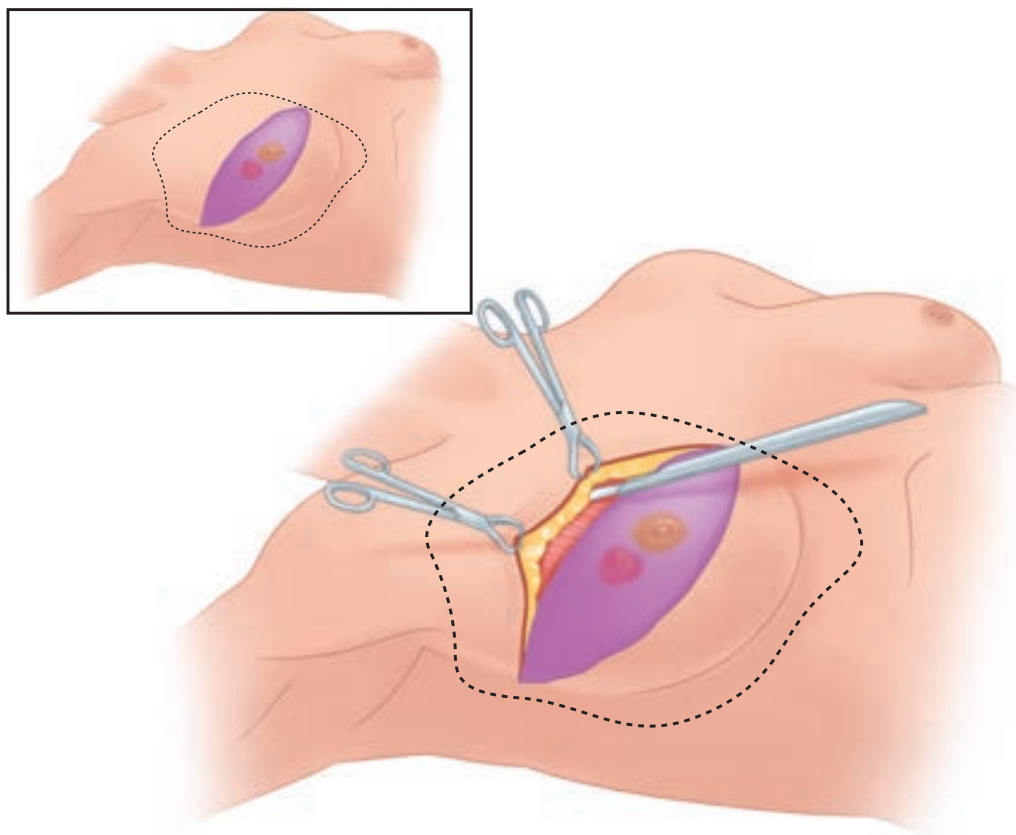
Por diversas razones biológicas, económicas y psicológicas, algunas mujeres desean la mastectomía en lugar de la conservación mamaria. Las mujeres menos preocupadas por el resultado estético podrían considerar la mastectomía como la opción terapéutica más rápida y deseable porque evita el costo y la inconveniencia de la radioterapia. Para las mujeres en las que no es posible extirpar el tumor primario con un resultado estético razonable y aquellas con microcalcificaciones abundantes es mejor la mastectomía. Las pacientes con cánceres grandes que ocupan las regiones subareolar y central de la mama, y las mujeres con múltiples cánceres primarios también se someten a mastectomía.

### Mastectomía radical modificada

La mastectomía radical modificada preserva los músculos pectorales mayor y menor, y permite extirpar los ganglios linfáticos axilares de los niveles I y II, pero no los ganglios linfáticos axilares de nivel III (apicales) (figs. 17-35 y 17-36).<sup>170</sup> En la modificación de Patey se extirpa el músculo pectoral menor y ello posibilita disecar los ganglios linfáticos axilares de nivel III por completo (figs. 17-37 y 17-38). La mastectomía radical modificada permite preservar el nervio del pectoral mayor (torácico anterior), que sigue en el haz neurovascular externo de la axila y suele penetrar en el pectoral menor para inervar su borde externo. Los límites anatómicos de la mastectomía radical modificada son el margen anterior del músculo dorsal ancho en la parte externa, la línea media del esternón en la interna, el músculo subclavio por arriba y la extensión caudal de la mama 2 a 3 cm debajo del pliegue inframamario en la parte inferior (véase *recuadro* en la figura 17-35). El grosor del colgajo de piel varía con la complexión, pero como ideal es de 7 a 8 mm e incluye la piel y el tejido subcutáneo. Una vez que los colgajos de piel se desarrollan por completo, la fascia del músculo pectoral mayor y el tejido mamario suprayacente se desprenden de la musculatura subyacente y esto permite extirpar la mama completa.

En seguida se realiza la disección de ganglios linfáticos axilares. Se identifica la extensión más externa de la vena axilar y se eleva el tejido areolar del espacio axilar externo a medida que las superficies anterior e inferior de la vena se limpian. Los tejidos areolares en la unión de la vena axilar con el borde anterior del músculo dorsal ancho, que incluyen los grupos de ganglios linfáticos externo y subescapular (nivel I), se despejan en dirección inferointerna. Es necesario tener cuidado para preservar el haz neurovascular toracodorsal. Luego la disección se continúa hacia la parte interna para despejar el grupo central de ganglios linfáticos axilares (nivel II). Se identifica el nervio del serrato anterior de Bell y se preserva en su trayecto en la fascia de revestimiento del músculo serrato mayor. Debe hacerse todo lo posible por conservar el nervio porque la deservación del músculo serrato mayor se acompaña de incapacidad permanente con escápula en ala y debilidad del hombro. Si se observa linfadenopatía palpable en el vértice de la axila, la porción tendinosa del músculo pectoral menor se corta cerca de su inserción en la apófisis coracoides (véase *recuadro* en la figura 17-37), lo que permite disecar la vena axilar adentro del ligamento costoclavicular (de Halsted). Por último, la mama y el contenido axilar se quitan del campo quirúrgico, y se envían para valoración anatomopatológica. La modificación de Patey incluyó originalmente extirpación del músculo pectoral (véase fig. 17-38). Sin embargo, ahora algunos cirujanos sólo cortan el tendón del músculo pectoral menor en su inserción en la apófisis coracoides y dejan intacto el resto del músculo.

La complicación más frecuente de la mastectomía y la disección de ganglios linfáticos axilares son los seromas abajo de los colgajos de piel o en la axila, que ocurren hasta en 30% de los casos. El drenaje por aspiración con sistema cerrado disminuye la incidencia de esta complicación. Se mantienen catéteres en la herida hasta que el drenaje disminuye a <30 ml al día. Pocas veces se presentan infecciones de la herida después de una mastectomía y casi todas son secundarias a necrosis del colgajo de piel. El tratamiento eficaz comprende cultivo de la herida infectada para microorganismos aerobios y anaerobios, desbridamiento y antibióticos. La hemorragia posoperatoria moderada o intensa es poco frecuente y se trata mejor mediante exploración temprana de la herida para controlar la hemorragia y restablecimiento del drenaje por aspiración con sistema cerrado. La incidencia de linfedema funcionalmente importante después de una mastectomía radical modificada es de 10 a 20%. La disección extensa de ganglios linfáticos axilares, la radioterapia, la presencia de ganglios linfáticos patológicos y la obesidad son factores predisponentes. Quizá se



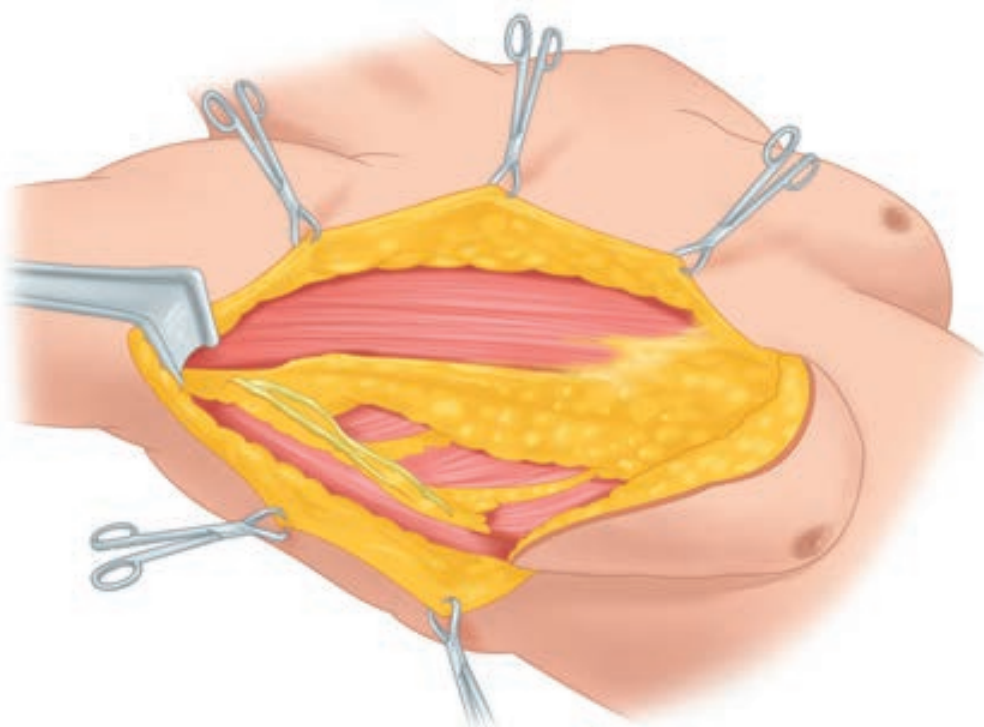
**Figura 17-35.** Mastectomía radical modificada: elevación de los colgajos de piel. Estos últimos tienen 7 a 8 mm de grosor, incluidos la piel y el tejido subcutáneo. El recuadro muestra los límites de la mastectomía radical modificada. (Reproducida con autorización de Bland KI et al,<sup>170</sup> p 905. Copyright Elsevier.)

requieran mangas compresivas personalizadas y dispositivos para compresión intermitente.

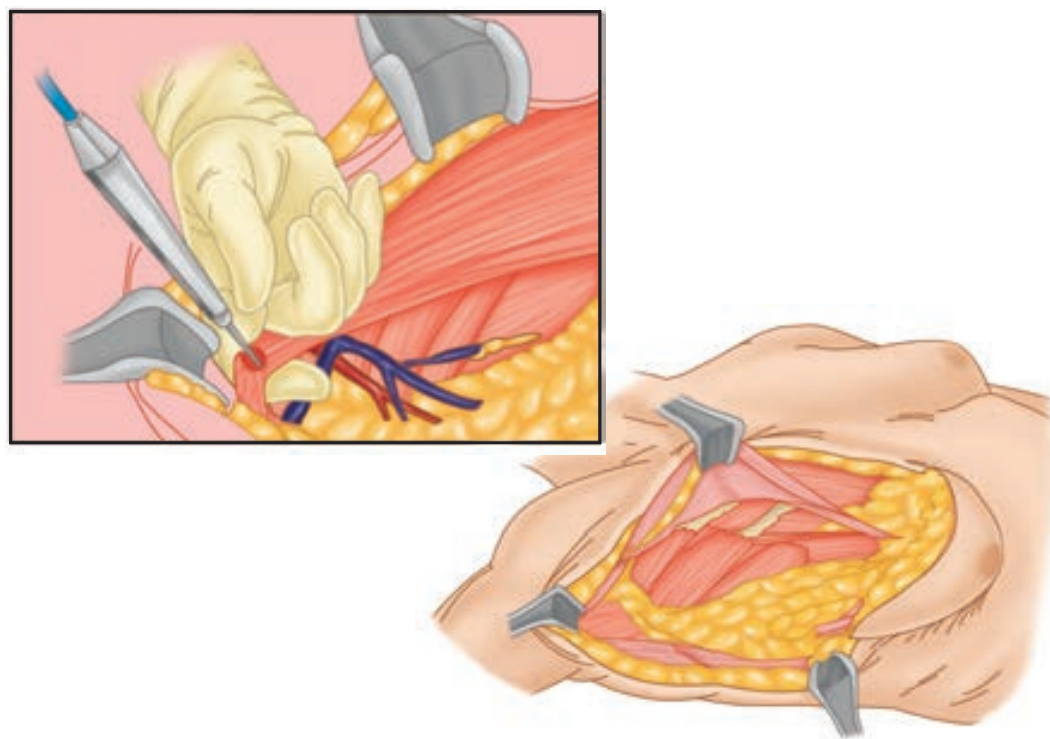
### Reconstrucción de la mama y de la pared torácica

Los objetivos de la cirugía reconstructiva después de una mastectomía por cáncer de mama son cerrar la herida y reconstruir la mama, lo que se efectúa de manera inmediata o tardía.<sup>172</sup> El cierre de la herida después de la mastectomía se logra mediante la aproximación simple de los bordes de la herida en la mayoría de las mujeres. Sin embargo, si es necesaria una ex-

tirpación más radical de piel y tejido subcutáneo, la mejor técnica para cubrir la herida es un colgajo miocutáneo con pedículo del músculo dorsal ancho. Un injerto cutáneo brinda la cobertura funcional que tolera la radioterapia complementaria, pero no es la opción preferida porque la adherencia deficiente del injerto podría retrasar la radioterapia. La reconstrucción mamaria después de la mastectomía profiláctica o después de la mastectomía para cáncer de mama invasivo temprano se realiza al mismo tiempo que la mastectomía. Esto permite hacer una mastectomía con conservación de piel, que ofrece los mejores resultados estéticos. La restauración puede realizarse mediante reconstrucción con expansor/implante o con tejido au-



**Figura 17-36.** Mastectomía radical modificada: resección del tejido mamario. El músculo pectoral mayor se retira de su fascia a medida que la mama suprayacente se eleva. El músculo dorsal ancho es el límite externo de la disección. (Reproducida con autorización de Bland et al,<sup>170</sup> p 906. Copyright Elsevier.)



**Figura 17-37.** Mastectomía radical modificada (de Patey): disección de ganglios linfáticos axilares. La disección procede del lado externo al interno, con observación completa de las superficies anterior e inferior de la vena axilar. El tejido areolar laxo en la unión de la vena axilar y el borde anterior del músculo dorsal ancho se desplaza hacia abajo y a la línea media incluido del grupo externo de ganglios linfáticos (axilar) (nivel I). Debe tenerse cuidado para preservar la arteria, la vena y el nervio del dorsal ancho en el espacio axilar profundo. El grupo externo de ganglios linfáticos se reseca en continuidad con el grupo de ganglios linfáticos subescapulares (nivel I) y el grupo de ganglios linfáticos mamarios externos (nivel I). La disección anterior de la vena axilar permite extirpar el grupo central de ganglios linfáticos (nivel II) y el grupo de ganglios linfáticos apicales (subclaviculares) (nivel III). El límite superointerno de esta disección es la fascia clavipectoral (ligamento de Halsted). El recuadro muestra la sección de la inserción del músculo pectoral menor en la apófisis coracoides. El dedo del cirujano protege el plexo braquial subyacente. (Reproducida con autorización de Bland *et al*,<sup>170</sup> p 908.)

tólogo como un colgajo miocutáneo pedunculado o un colgajo libre con técnicas microvasculares. En pacientes con cáncer de mama avanzado, la reconstrucción se pospone hasta después de completar la radioterapia complementaria a fin de asegurar el control local y regional de la enfermedad. Si es necesario cubrir la pared torácica para reponer un defecto grande de piel o tejido blando, se usan muchos tipos distintos de colgajos miocutáneos, pero los más frecuentes son los colgajos miocutáneos del dorsal ancho y del recto abdominal. El colgajo miocutáneo del dorsal ancho consiste en una paleta de piel con base en el músculo dorsal ancho subyacente, que es perfundida por la rama interna de la arteria subescapular con contribuciones de las arterias intercostales posteriores. El colgajo miocutáneo transverso del recto del abdomen (TRAM, *transverse rectus abdominis myocutaneous*) lo conforma una paleta de piel con base en el músculo recto del abdomen subyacente, que es perfundida por vasos de la arteria epigástrica inferior profunda. En el colgajo TRAM libre se recurre a anastomosis vasculares para establecer la perfusión del mismo. Si la pared ósea del tórax está afectada por cáncer, está indicado reseca una porción de la misma. Cuando sólo se resecan una o dos costillas y se cubre con tejido blando, no suele ser necesario reconstruir el defecto óseo porque el tejido cicatrizal estabiliza la pared torácica. Si se sacrifican más de dos costillas es aconsejable estabilizar la pared del tórax con material protésico, que después se recubre con tejido blando mediante un colgajo del dorsal ancho o TRAM.

## TRATAMIENTOS NO QUIRÚRGICOS PARA EL CÁNCER DE MAMA

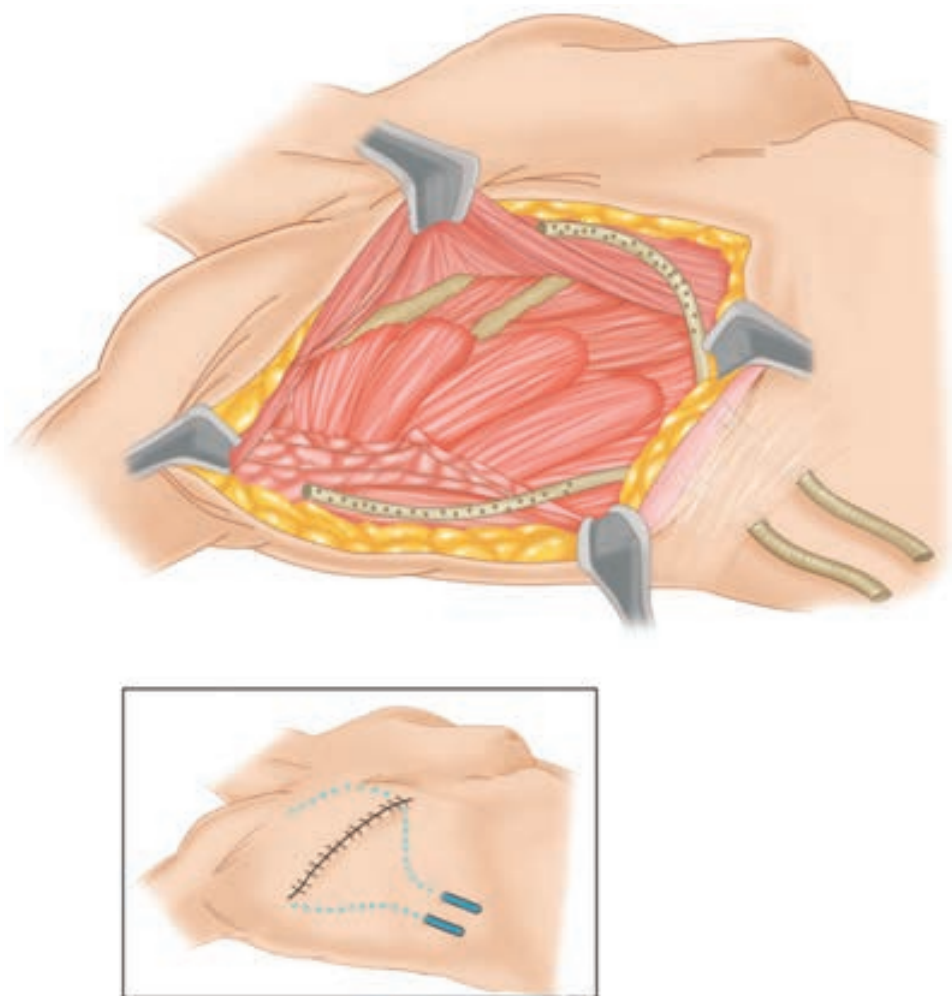
### Radioterapia

La radioterapia se usa para todos los estadios del cáncer de mama, y depende de que la paciente se someta a BCT o mastectomía.<sup>173-179</sup> Para las mujeres con DCIS limitado (estadio 0) en quienes se obtienen márgenes negativos mediante mastectomía segmentaria, se aplica radioterapia com-

plementaria para disminuir el riesgo de recurrencia local. El DCIS de grado bajo de los subtipos sólido, cribiforme o papilar, que mide <0.5 cm de diámetro y se extirpa con márgenes negativos amplios puede tratarse con la sola escisión. A las mujeres con cáncer de mama en estadio I, IIA o IIB en las que se obtienen márgenes negativos con la mastectomía segmentaria, se les aplica radioterapia complementaria para disminuir el riesgo de recurrencia local. Las enfermas que se tratan con una mastectomía y presentan cáncer en los márgenes quirúrgicos tienen un riesgo lo bastante alto de recurrencia local para justificar el empleo de radioterapia complementaria de la pared torácica y los ganglios linfáticos supraclaviculares. Las mujeres con enfermedad metastásica que incluye cuatro o más ganglios linfáticos axilares y las premenopáusicas con enfermedad metastásica que sólo afecta tres ganglios linfáticos también tienen mayor riesgo de recurrencia y son candidatas para radioterapia de la pared torácica y los ganglios linfáticos supraclaviculares. Las pacientes con cáncer de mama local y regional avanzado (estadio IIIA o IIIB) tienen un riesgo alto de enfermedad recurrente después del tratamiento quirúrgico y la radioterapia complementaria se utiliza a fin de reducir la tasa de recurrencia (fig. 17-39). Las recomendaciones actuales para el cáncer de mama en estadios IIIA y IIIB son: a) radioterapia complementaria a la mama y ganglios linfáticos supraclaviculares después de quimioterapia adyuvante y mastectomía segmentaria, con o sin disección de ganglios linfáticos axilares; b) radioterapia complementaria a la pared torácica y ganglios linfáticos supraclaviculares después de quimioterapia preoperatoria y mastectomía, con o sin disección de ganglios linfáticos axilares, y c) radioterapia adyuvante a la pared torácica y ganglios linfáticos supraclaviculares después de mastectomía segmentaria o mastectomía con disección de ganglios linfáticos axilares y quimioterapia adyuvante.

En la actualidad se realiza un estudio aleatorio fase III que compara el uso de radiación mamaria parcial (PBI, *partial breast irradiation*) para pacientes sometidas a cirugía conservadora mamaria con la radiación mamaria total. La PBI puede aplicarse por braquiterapia, radiación de haz externo con radiación conformal tridimensional o radioterapia de intensi-





**Figura 17-38.** Mastectomía radical modificada (de Patey): disección terminada. La disección terminada incluye el músculo pectoral menor desde su inserción hasta su origen de la segunda a la quinta costillas. Los ganglios linfáticos de Rotter (nivel I) se dejan unidos a medida que el músculo pectoral menor se extirpa. Los nervios pectorales tanto interno como externo se preservan a fin de asegurar la innervación de las cabezas externa e interna (respectivamente) del músculo pectoral mayor. El recuadro muestra la posición de los catéteres para aspiración cerrada, que se exteriorizan a través del colgajo anterior. El catéter externo se coloca 2 cm abajo de la vena axilar. El catéter interno se sitúa adelante del músculo pectoral mayor. (Reproducida con autorización de Bland KI et al,<sup>170</sup> p 909. Copyright Elsevier.)

dad modulada. Aunque los resultados iniciales son alentadores en poblaciones bien seleccionadas de bajo riesgo, en la clínica la PBI debe usarse sólo como parte de un estudio prospectivo.

## Quimioterapia

### Quimioterapia adyuvante (complementaria)

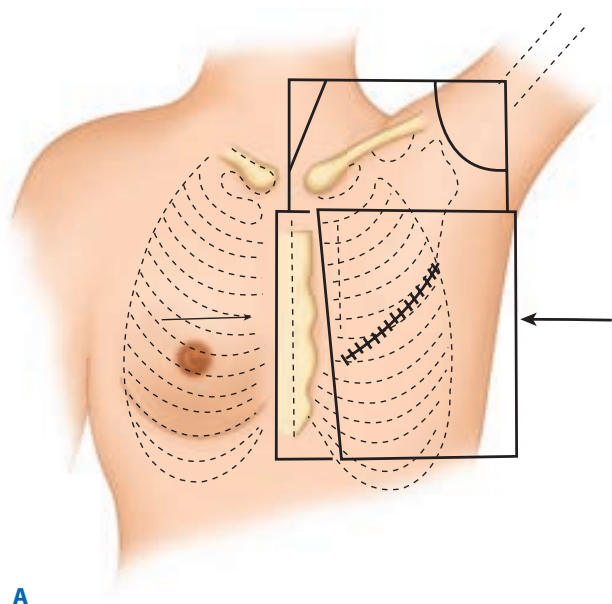
El análisis general del *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* de la quimioterapia adyuvante demostró disminuciones de las probabilidades de recurrencia y muerte en mujeres  $\leq 70$  años de edad con cáncer de mama en estadios I, IIA o IIB.<sup>180-185</sup> La falta de datos concluyentes de un estudio clínico respecto a la quimioterapia adyuvante impide establecer recomendaciones definitivas en pacientes  $\geq 70$  años. La quimioterapia adyuvante tiene un beneficio mínimo en mujeres con ganglios negativos y cánceres  $\leq 0.5$  cm y no se recomienda. Las mujeres con ganglios negativos y cánceres de 0.6 a 1.0 cm se dividen en las que tienen un riesgo bajo de recurrencia y las que presentan características pronósticas desfavorables que presagian un riesgo más alto de recurrencia y la necesidad de quimioterapia adyuvante. Los factores pronósticos adversos incluyen invasión de vasos sanguíneos o linfáticos, grado nuclear alto, grado histológico alto, expresión excesiva de HER-2/*neu* y estado negativo de receptor hormonal. En estas mujeres se recomienda quimioterapia adyuvante con esas características pronósticas desfavorables. El **cuadro 17-15** lista los esquemas de quimioterapia que más se utilizan en el cáncer de mama.

La quimioterapia adyuvante es apropiada en mujeres con cánceres negativos a receptor hormonal  $> 1$  cm. Sin embargo, las mujeres con cánceres positivos para receptores hormonales y con ganglios negativos, así como con tumores T1 son candidatas para el tratamiento antiestrogénico, con o sin quimioterapia. Para los cánceres de tipo especial (tubular, mucinoso, medular, etc.), existe controversia acerca de la quimioterapia adyuvante o el tratamiento antiestrogénico para tumores  $< 3$  cm. Para mujeres con ganglios linfáticos positivos o con un tipo especial de cáncer que mide  $> 3$  cm

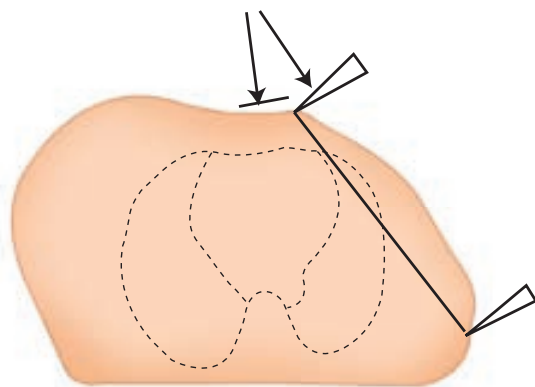
es adecuado el uso de quimioterapia. Aquellas con tumores positivos a receptores hormonales también deben recibir tratamiento antiestrogénico. Las recomendaciones terapéuticas actuales para cáncer de mama en estadio IIIA incluyen quimioterapia preoperatoria con un régimen que incluya doxorrubicina, seguido de mastectomía radical modificada o mastectomía segmentaria con disección axilar y radioterapia adyuvante. Estas recomendaciones se basan en parte en los resultados del estudio NSABP B-15. En este estudio, las mujeres con cáncer sin respuesta al tamoxifén y ganglios linfáticos positivos que tenían  $\leq 59$  años de edad se asignaron al azar para recibir dos meses de tratamiento con doxorrubicina y ciclofosfamida o seis meses de ciclofosfamida, metotrexato y ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo. No se encontraron diferencias en las tasas de supervivencia sin recaída o en la supervivencia total y las mujeres prefirieron el régimen más corto.<sup>186</sup>

### Quimioterapia neoadyuvante (preoperatoria)

Al inicio de la década de 1970 el *National Cancer Institute* en Milán, Italia, inició dos estudios clínicos prospectivos aleatorios de múltiples modalidades para mujeres con cáncer de mama T3 o T4.<sup>187</sup> Los mejores resultados se obtuvieron cuando la intervención quirúrgica se interpuso entre cursos de quimioterapia, con 82% de control local y regional, y una supervivencia sin enfermedad a cinco años de 25%. El estudio NSABP B-18 valoró la función de la quimioterapia preoperatoria en mujeres con cáncer de mama en estadio II o III operable.<sup>188</sup> Las que ingresaron al estudio se dividieron al azar para intervención quirúrgica seguida de quimioterapia o quimioterapia neoadyuvante seguida por la operación. No hubo diferencia en los índices de supervivencia libre de enfermedad a cinco años, pero después de la quimioterapia neoadyuvante hubo un incremento en el número de tumorectomías y menor incidencia de positividad en los ganglios. Se sugirió que puede considerarse la quimioterapia neoadyuvante para el tratamiento inicial de cánceres mamarios considerados demasiado grandes para la tumorectomía inicial.



A



B

**Figura 17-39.** Radioterapia para cáncer de mama en estadios IIIA y IIIB. **A.** Radioterapia amplia de la pared torácica y los ganglios linfáticos regionales. **B.** Corte transversal que muestra el campo tangencial. (Reproducida con autorización de Beenken SW, et al: *Radiation therapy for stage IIIA and stage IIIB breast cancer*, in Bland KI [ed]: *The Practice of General Surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 2002, p 983. Copyright © Elsevier.)

El uso de quimioterapia neoadyuvante se ha extendido desde su aplicación inicial en presencia de cánceres mamarios grandes y localmente avanzados, hasta el uso en cualquier paciente que parezca candidata para la quimioterapia sistémica con base en los factores del tumor primario o estadificación ganglionar. El uso de quimioterapia neoadyuvante ofrece la oportunidad de observar la respuesta del tumor primario intacto y cualquier metástasis ganglionar regional a un régimen quimioterapéutico específico.<sup>189</sup> En las pacientes en las que el tumor mantiene un tamaño estable o incluso crece con el régimen quimioterapéutico neoadyuvante inicial, puede instituirse un nuevo régimen que incluya otra clase de fármacos.

Después de la aplicación de quimioterapia neoadyuvante, se valora la respuesta clínica y patológica al régimen. Está demostrado que las pacientes con una respuesta tumoral patológica completa a la quimioterapia neoadyuvante tienen pronósticos de supervivencia mucho mejores que las de pacientes cuyos tumores presentan sólo una respuesta parcial o permanecen estables. Las mujeres con progresión de la enfermedad durante la quimioterapia neoadyuvante tienen la supervivencia más corta.<sup>190</sup>

Las recomendaciones terapéuticas actuales para el cáncer de mama local-regional avanzado operable son quimioterapia neoadyuvante con un régimen que contenga doxorubicina o un taxano, seguida de mastecto-

**CUADRO 17-15** Esquemas de quimioterapia adyuvante para cáncer de mama

Negativo para HER-2/neu (esquemas sin trastuzumab)	Positivo para HER-2/neu (esquemas con trastuzumab)
FAC/CAF	AC → T + trastuzumab concurrente (T, paclitaxel)
FEC/CEF	Docetaxel + trastuzumab → FEC
AC o EC	TCH (docetaxel, carboplatino, trastuzumab)
TAC (T = docetaxel)	Quimioterapia seguida de trastuzumab en secuencia
A → CMF	AC → docetaxel + trastuzumab
E → CMF	
CMF	
AC × 4	
A → T → C (T = paclitaxel)	
FEC → T (T = docetaxel)	
TC (T = docetaxel)	

A, doxorubicina; C, ciclofosfamida; E, epirrubina; F, 5-fluorouracilo; M, metotrexato; T, taxano (docetaxel o paclitaxel); →, seguido de.

Fuente: adaptado con autorización a partir de Carson RW, et al: *Breast cancer*, in *NCCN Practice guidelines in Oncology*. Fort Washington, Penn: National Comprehensive Cancer Network, 2006.

mía o tumorectomía, con disección axilar en caso necesario, y luego radioterapia adyuvante. Para el cáncer de mama inoperable en estadio IIIA y el cáncer en estadio IIIB, la quimioterapia neoadyuvante se usa para disminuir la carga tumoral local y regional. Esto podría permitir luego una mastectomía radical o radical modificada, que va seguida de radioterapia adyuvante.

**Valoración ganglionar en pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante.** No se ha considerado de manera específica el manejo de la axila después de la quimioterapia neoadyuvante en estudios de distribución al azar. La práctica estándar ha sido la disección ganglionar axilar después de la quimioterapia o disección de ganglio linfático centinela antes de la quimioterapia para estadificación ganglionar antes de iniciar la quimioterapia. Algunos estudios pequeños en instituciones individuales, un estudio multicéntrico y un metaanálisis reciente exploraron el uso de la disección del ganglio centinela al final de la quimioterapia. Los resultados publicados de estos estudios demostraron la posibilidad de la disección del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama después de quimioterapia neoadyuvante y sugirieron que el procedimiento es exacto para la estadificación ganglionar en esta población.<sup>191,192</sup> Aunque el tema no se ha explorado de manera específica en estudios publicados, la presencia documentada o sospechada de metástasis axilares en la presentación inicial casi siempre se considera una contraindicación relativa para la disección del ganglio centinela después de quimioterapia preoperatoria; estas pacientes casi siempre se someten a disección ganglionar axilar después de completar la quimioterapia.

### Tratamiento endocrino neoadyuvante

El tratamiento endocrino neoadyuvante se ha usado más a menudo en mujeres que se consideraban malas candidatas para cirugía o quimioterapia citotóxica. Sin embargo, conforme los médicos acumulan experiencia con estrategias terapéuticas preoperatorias, con base en el examen de los factores predictivos de respuesta patológica completa, ahora está claro que los tumores positivos para receptores estrogénicos no se reducen como respuesta a la quimioterapia con tanta facilidad como los tumores negativos a dichos receptores.<sup>193</sup> Fisher et al. examinaron los resultados de los estudios NSABP B-14 y B-20 y encontraron que conforme aumenta la edad, las mujeres se beneficiaban menos con la quimioterapia. Recomendaron considerar varios factores<sup>194</sup> en estas pacientes antes de elegir entre la quimioterapia y el tratamiento hormonal; estos factores incluyen concentración de receptores estrogénicos, grado nuclear, grado histológico, tipo de tumor y marcadores de proliferación. Si en realidad el tumor tiene abundantes receptores estrogénicos, estas pacientes se beneficiarían más con el tratamiento endocrino como estrategia preoperatoria que si recibieran quimioterapia estándar. Ya se demostró que el tratamiento endocrino neoadyuvante reduce el tamaño de los tumores, lo que permite una cirugía

conservadora mamaria en las mujeres con lesiones positivas a receptores hormonales que de otra manera se habrían tratado con mastectomía.

Con el uso de quimioterapia neoadyuvante o tratamiento endocrino, la observación de la respuesta del tumor intacto y las metástasis ganglionares ante un régimen específico al final podría ayudar a definir cuáles pacientes se beneficiarían con tratamientos específicos como estrategia complementaria. En estudios de tratamiento complementario es más frecuente que los parámetros de valoración sean los índices de respuesta clínica o patológica. Hay varios estudios clínicos en proceso que comparan la quimioterapia preoperatoria con regímenes terapéuticos endocrinos, con biopsias obtenidas del tumor primario antes y después del tratamiento en todas las participantes. Estas muestras se someten a análisis genómicos y proteómicos intensivos que podrían ayudar a definir una estrategia más personalizada o individualizada para el tratamiento futuro del cáncer de mama.

Para las mujeres con cáncer de mama en estadio IV, el tratamiento preferido es un agente antiestrogénico (tamoxifén para premenopáusicas o un inhibidor de la aromatasa para las posmenopáusicas). Sin embargo, las mujeres con tumores negativos para receptores hormonales que tienen metástasis viscerales sintomáticas o con cáncer refractario a tratamiento hormonal pueden recibir quimioterapia sistémica. A veces se administra pamidronato a las mujeres con metástasis óseas osteolíticas, además del tratamiento hormonal o la quimioterapia estándar.<sup>195</sup> Las pacientes con cáncer de mama metastásico también pueden inscribirse en estudios clínicos que exploren terapias biológicas nuevas, solas o combinadas con quimioterapia.

## Tratamiento antiestrogénico

El citosol de las células del cáncer de mama contiene proteínas específicas (receptores) que unen y transfieren moléculas esteroideas al núcleo celular a fin de que ejerzan efectos hormonales específicos.<sup>184,196-200</sup> Los receptores hormonales mejor estudiados son el de estrógeno y el de progesterona. Se detectan receptores hormonales en >90% de cánceres invasivos ductales y lobulillares bien diferenciados. Estudios secuenciales del estado de receptor hormonal no revelan diferencias entre el cáncer primario y la enfermedad metastásica en la misma paciente.

Tras unirse a receptores de estrógenos en el citosol, el tamoxifén bloquea la captación de estrógeno por el tejido mamario. Se observan respuestas clínicas al antiestrógeno en >60% de mujeres con cánceres de mama positivos a receptor hormonal, pero en <10% de las pacientes con cánceres de mama negativos a receptor hormonal. Un análisis general realizado por el *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* demostró que el tratamiento complementario con tamoxifén produjo una reducción de 25% en el riesgo anual de recurrencia del cáncer de mama y una disminución de 7% en la mortalidad anual por cáncer de mama.<sup>201</sup> El análisis también mostró un descenso de 39% del riesgo de cáncer en la mama contralateral. Los agentes antiestrogénicos tienen toxicidad definida que incluye dolor óseo, bochornos, náusea, vómito y edema. Se presentan fenómenos trombóticos en <3% de las mujeres tratadas. La extracción de catarata se practica con más frecuencia en pacientes que reciben tamoxifén. Un riesgo a largo plazo del uso de tamoxifén es el cáncer endometrial, aunque ocurre pocas veces. Por lo general, el tratamiento con tamoxifén se suspende después de cinco años. En las mujeres posmenopáusicas, hoy en día los inhibidores de la aromatasa se consideran como tratamiento de primera línea como régimen complementario, o como segundo agente después de uno o dos años de tratamiento con tamoxifén. Los inhibidores de la aromatasa tienen menor probabilidad de causar cáncer endometrial, pero inducen cambios en la densidad mineral ósea que podrían derivar en osteoporosis y mayor incidencia de fracturas en las mujeres posmenopáusicas.

El estudio NSABP P-1 demostró una disminución de 49% en la incidencia de cáncer de mama invasivo en mujeres con riesgo alto que se trataron con tamoxifén.<sup>50</sup> Esta reducción se identificó en todos los grupos de edad tratados, en todos los niveles de riesgo proyectados y en mujeres con un antecedente de LCIS o hiperplasia ductal atípica. La disminución se observó en el transcurso del primer año del seguimiento y continuó durante todo el periodo de seguimiento de seis años. Esto condujo a la aprobación de tamoxifén como agente quimiopreventivo para mujeres con un riesgo relativo de Gail de 1.70 o más. El tratamiento consiste en tamoxifén

(20 mg/día) hasta por cinco años para disminuir el riesgo de cáncer de mama. El estudio de prevención NSABP P-2 comparó el uso de raloxifén, un modulador selectivo del receptor estrogénico que se emplea para prevenir la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, con el uso de tamoxifén en mujeres posmenopáusicas con riesgo alto de cáncer de mama (*Study of Tamoxifen and Raloxifen*, o estudio STAR). En el estudio STAR se distribuyeron al azar 19 747 mujeres posmenopáusicas para recibir tamoxifén (20 mg/día) o raloxifén (60 mg/día) durante cinco años. Los resultados iniciales revelaron 163 cánceres mamarios invasivos en el grupo con tamoxifén y 168 cánceres mamarios invasivos en el de raloxifén.<sup>60</sup> Se diagnosticaron menos cánceres no invasivos en el grupo con tamoxifén. Un resultado importante fue el hallazgo de 36% menos casos de cáncer uterino en el grupo con raloxifén. En general, no hubo diferencias entre ambos fármacos con respecto a los riesgos de otros cánceres invasivos, cuadros de cardiopatía isquémica, número de accidentes vasculares cerebrales o fracturas osteoporóticas informados. El número de fenómenos tromboembólicos y la incidencia de cataratas fueron más bajos en el grupo con raloxifén. En general, el estudio STAR reveló que raloxifén es tan efectivo como tamoxifén para disminuir el riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres con alto riesgo. Hubo una diferencia a favor de tamoxifén con respecto al número de cánceres no invasivos, pero no fue estadísticamente significativa. Tal vez lo más importante al considerar un régimen quimiopreventivo es que raloxifén tiene un mejor perfil de toxicidad que tamoxifén, incluidos tanto un menor riesgo de fenómenos tromboembólicos como menor riesgo de cataratas.

El tratamiento con tamoxifén también se considera en las mujeres con DCIS y resultado positivo para receptor estrogénico en el estudio inmunohistoquímico. Los objetivos de tal tratamiento son disminuir el riesgo de recurrencia ipsilateral después del tratamiento de conservación mamaria para DCIS y la reducción del riesgo de cáncer de mama invasivo o cáncer de mama contralateral.

Las mujeres con cáncer de mama de 1 a 3 cm, positivo para receptores hormonales, sin ganglios linfáticos positivos son candidatas para tratamiento endocrino complementario, con o sin quimioterapia. Para mujeres con ganglios positivos y para todas aquellas con tumores >3 cm, es apropiado el tratamiento endocrino además de la quimioterapia complementaria. Las pacientes con tumores positivos para receptores hormonales alcanzan una disminución significativa en el riesgo de recurrencia y mortalidad por cáncer de mama mediante el tratamiento endocrino. El tratamiento inicial de preferencia en enfermas con cánceres de mama en estadio IV es un antiestrógeno. El tratamiento hormonal de segunda línea que se recomienda para pacientes que recibieron antes un antiestrógeno incluye inhibidores de aromatasa en posmenopáusicas y progestágenos, andrógenos, estrógenos en dosis altas o bien ooforectomía (médica, quirúrgica o radioablativa) en mujeres premenopáusicas. En pacientes que responden a la hormonoterapia con retracción de su cáncer de mama o estabilización de la enfermedad por tiempo prolongado se administra hormonoterapia adicional cuando la afectación progresa. La hormonoterapia se sustituye con quimioterapia sistémica en enfermas con cánceres negativos a receptor de hormona y metástasis viscerales sintomáticas o con enfermedad resistente a hormonas.

## Tratamiento endocrino ablativo

Aunque en el pasado la ooforectomía, la suprarrenalectomía, la hipofisectomía, o todas ellas, eran las principales modalidades endocrinas para el tratamiento de cáncer metastásico de mama, ahora rara vez se practican. La ooforectomía se utilizaba en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama que presentaban metástasis en piel o hueso después de un intervalo sin enfermedad mayor de 18 meses. En contraste con lo anterior, las mujeres posmenopáusicas similares recibían dosis farmacológicas de estrógenos. Las tasas de respuesta de ambos grupos se aproximaban a 30%. La suprarrenalectomía y la hipofisectomía eran eficaces en pacientes con respuesta previa a una ooforectomía o al tratamiento con estrógenos y la respuesta a estos procedimientos adicionales era casi de 30%. Las metástasis viscerales (pulmón, hígado) rara vez respondían a alguna forma de manipulación hormonal. La aminoglutetimida bloquea la conversión enzimática del colesterol en pregnenolona gamma-5 e inhibe la conversión de androstenediona en estrógeno en los tejidos periféricos. Los efectos secundarios dependientes de la dosis y temporales comprenden ataxia, ma-



reos y letargo. Después del tratamiento con este medicamento (suprarrenalectomía médica), la supresión suprarrenal requiere tratamiento con glucocorticoides. No se observan insuficiencia suprarrenal permanente ni crisis agudas. Puesto que las glándulas suprarrenales son el principal sitio de producción de estrógenos endógenos después de la menopausia, la aminoglutetimida se comparó en forma prospectiva con la suprarrenalectomía y la hipofisectomía quirúrgicas en mujeres posmenopáusicas, y mostraron la misma eficacia.

### Tratamiento con anticuerpo anti-HER-2/*neu*

En la actualidad se recomienda determinar la expresión HER-2/*neu* en todas las pacientes con cáncer de mama de diagnóstico reciente.<sup>201-204</sup> Se emplea con fines pronósticos en pacientes negativas a ganglios, para ayudar en la elección de la quimioterapia adyuvante porque al parecer las tasas de respuesta son mejores con esta última a base de doxorrubicina en pacientes con cáncer que expresan en exceso HER-2/*neu*, y para obtener información basal cuando la paciente desarrolla una enfermedad recurrente que puede beneficiarse del tratamiento con anti-HER-2/*neu* (trastuzumab). Las mujeres con cánceres que expresan en exceso HER-2/*neu* pueden beneficiarse si se añade trastuzumab a la quimioterapia con paclitaxel. La adición de trastuzumab a la quimioterapia basada en doxorrubicina puede causar cardiotoxicidad.

Al principio, trastuzumab se aprobó para el tratamiento de cáncer de mama positivo para HER-2/*neu* metastásico. Una vez que se demostró la eficacia en pacientes con metástasis, el NSABP y el *North Central Cancer Group* realizaron estudios fase III que valoraban el impacto del tratamiento complementario con trastuzumab en mujeres con cáncer de mama en estadio temprano. Después de la aprobación de la FDA, estos grupos enmendaron sus estudios con trastuzumab complementario (B-31 y N9831, respectivamente) para realizar un análisis de eficacia conjunta. El primer análisis intermedio conjunto de eficacia demostró una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad a tres años, de 75% en el grupo control a 87% en el grupo con trastuzumab (índice de riesgo = 0.48,  $P < 0.0001$ ). Hubo una reducción concurrente de 33% en la mortalidad de pacientes que recibieron trastuzumab (índice de riesgo = 0.67,  $P = 0.015$ ). La magnitud de la disminución en el riesgo de fenómenos de supervivencia libre de enfermedad cruzó los límites de informe temprano predeterminados, por lo que los comités de vigilancia de datos de ambos grupos recomendaron terminar la asignación al azar en los estudios y después se publicaron los resultados.<sup>124</sup>

Buzdar et al. del *M. D. Anderson Cancer Center* publicaron los resultados de un estudio aleatorio fase II con uso complementario de trastuzumab combinado con paclitaxel secuencial, seguido de FEC-75 (5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida), frente al mismo régimen quimioterapéutico sin trastuzumab en 42 mujeres con cáncer de mama operable en estadio temprano. Los índices de respuesta patológica completa en este estudio aumentaron de 25 a 66.7% cuando la quimioterapia se administró al mismo tiempo que trastuzumab. Ninguna de las pacientes que recibió trastuzumab y el régimen FEC concurrentes presentó síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, dado el pequeño tamaño de la muestra en este reporte, el intervalo de confianza de 95% para el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva fue 0 a 14.8%.<sup>205</sup> Un reporte ulterior que incluyó pacientes adicionales que recibieron quimioterapia y trastuzumab concurrentes confirmó de nuevo los altos índices de respuesta patológica completa y también mostró que se conservó la función cardíaca.<sup>206</sup> En la actualidad, este régimen se prueba en un estudio multicéntrico fase III patrocinado por el *American College of Surgeons Oncology Group*.

## SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES

### Telorrea

#### Telorrea unilateral

La telorrea es un hallazgo que puede observarse en varias situaciones clínicas. Es sugestiva de cáncer si es espontánea, unilateral, localizada a un solo conducto, presente en mujeres  $\geq 40$ , sanguinolenta o se acompaña de una tumoración. Es posible que haya un punto desencadenante en la mama, de manera que la presión alrededor del complejo pezón-areola in-

duce la secreción por un solo conducto. En esta circunstancia están indicados el mamograma y ecografía para la valoración adicional. También puede ser útil un ductograma; se realiza mediante la canulación de un solo conducto secretor con un pequeño catéter de nailon o una aguja y se inyecta 1.0 ml de solución de contraste hidrosoluble. La telorrea relacionada con el cáncer puede ser transparente, sanguinolenta o serosa. La prueba en busca de hemoglobina es útil, pero la hemoglobina también puede detectarse en la telorrea secundaria a un papiloma intraductal o ectasia ductal. El diagnóstico definitivo depende de la biopsia por escisión del conducto afectado y cualquier tumoración relacionada. Puede usarse una sonda 3.0 para el conducto lagrimal a fin de identificar el conducto que requiere escisión. Otra estrategia es inyectar pigmento azul de metileno en el conducto después de la ductografía. El pezón debe sellarse con colodión o un material similar para que el pigmento azul no salga por el pezón, sino que permanezca dentro del conducto dilatado y facilite su localización. La biopsia de localización con aguja se realiza cuando existe una tumoración relacionada a  $>2$  a 3 cm del pezón.

#### Telorrea bilateral

La telorrea sugiere un padecimiento benigno si se presenta en ambos lados y se origina en múltiples conductos, ocurre en mujeres  $\leq 39$  años de edad, o es de color lácteo o azul-verde. En  $<2\%$  de los casos el exudado bilateral se debe a adenomas hipofisarios que secretan prolactina. Si las concentraciones séricas de prolactina se encuentran elevadas de manera constante, están indicadas radiografías simples de la silla turca y se requiere un estudio de CT de cortes delgados. Los adenomas de la hipófisis grandes se acompañan de compresión del nervio óptico, pérdida del campo visual e infertilidad.

### Metástasis en ganglios linfáticos axilares al inicio de un cáncer primario desconocido

Una paciente que presenta metástasis en ganglios linfáticos axilares compatibles con metástasis de cáncer de mama tiene 90% de probabilidad de padecer un cáncer de mama oculto.<sup>207</sup> Sin embargo, la linfadenopatía axilar es el signo inicial de presentación en apenas 1% de las mujeres con cáncer de mama. Se practica biopsia por aguja fina o biopsia abierta de un ganglio linfático axilar crecido, o ambas, cuando no es posible excluir una enfermedad metastásica. Si se encuentra cáncer metastásico, el análisis inmunohistoquímico puede clasificar el cáncer como epitelial, melanocítico o de origen linfoide. Aunque la presencia de receptores hormonales (receptores a estrógeno o progesterona) sugiere cáncer de mama, no es diagnóstica. La búsqueda de un cáncer primario comprende examen cuidadoso de tiroides, mama y pelvis, con inclusión del recto. La mama debe examinarse mediante mamograma diagnóstico, ecografía e imagen por resonancia magnética a fin de valorar alguna lesión primaria oculta. Los estudios radiológicos y de laboratorio adicionales deben incluir radiografía torácica y pruebas de función hepática. También están indicadas las CT de tórax, abdomen y pelvis, al igual que un gammagrama óseo para descartar metástasis a distancia. Los hallazgos sospechosos en el mamograma, ecografía o MRI ameritan biopsia. Cuando se encuentra un cáncer de mama, el tratamiento consiste en disección de ganglios linfáticos axilares con mastectomía o conservación mamaria seguida de radioterapia mamaria total. Hay que considerar la quimioterapia y tratamiento endocrino.

### Cáncer de mama durante el embarazo

El cáncer de mama ocurre en 1 de cada 3 000 mujeres embarazadas y hasta 75% de estas pacientes presenta metástasis en ganglios linfáticos axilares.<sup>208</sup> La edad promedio de la mujer embarazada con cáncer de mama es de 34 años. Menos de 25% de los nódulos mamaros que se desarrollan durante el embarazo y la lactancia será canceroso. La ecografía y la biopsia por aguja se emplean para el diagnóstico de estos nódulos. Quizá se requiera biopsia abierta. Rara vez está indicada una mamografía porque su sensibilidad es menor durante el embarazo y la lactancia; sin embargo, el feto puede protegerse si la mamografía es necesaria. Alrededor de 30% de los padecimientos benignos observados será exclusivo del embarazo y la lactancia (galactoceles, hiperplasia lobulillar, adenoma de la lactancia y mastitis o absceso de la lactancia). Tras el diagnóstico de cáncer de mama

se realizan biometría hemática completa, radiografía de tórax (con protección del abdomen) y estudios de función hepática.

A causa de los efectos nocivos potenciales de la radioterapia en el feto, no puede considerarse la radiación hasta después del nacimiento. Puede practicarse mastectomía radical modificada durante el primer y segundo trimestres, aunque existe un mayor riesgo de aborto espontáneo después de la anestesia en el primer trimestre. Durante el tercer trimestre se considera una tumorectomía con disección de ganglios axilares si la radioterapia complementaria se pospone hasta después del parto. La lactancia se suprime. La administración de quimioterapia durante el primer trimestre conlleva cierto riesgo de aborto espontáneo y 12% de riesgo de defectos de nacimiento. No se cuenta con evidencias de teratogenicidad secundaria a la administración de medicamentos quimioterapéuticos durante el segundo y el tercer trimestres. Por esta razón, ahora los médicos consideran que la estrategia óptima es aplicar la quimioterapia en el segundo y tercer trimestres como estrategia neoadyuvante, lo cual permite tomar las decisiones sobre el tratamiento local después del nacimiento. Las embarazadas con cáncer de mama se presentan en un estadio tardío de la enfermedad debido a que las modificaciones del tejido mamario que ocurren en el ambiente abundante de hormonas del embarazo disfrazan cánceres tempranos. Sin embargo, el pronóstico, estadio por estadio, de las embarazadas con cáncer de mama es similar al de las no embarazadas con ese mismo cáncer.

### Cáncer de mama en varones

Menos de 1% de todos los cánceres de mama ocurre en varones.<sup>209,210</sup> Al parecer la incidencia es más alta entre estadounidenses e ingleses, en quienes el cáncer de mama constituye hasta 1.5% de todos los cánceres en varones. La incidencia más alta se observa en varones judíos y afroestadounidenses. El cáncer de mama en varones es precedido por ginecomastia en 20% de los casos. Se relaciona con exposición a radiación, tratamiento con estrógenos, síndromes testiculares feminizantes y síndrome de Klinefelter (XXY). El cáncer de mama rara vez se observa en hombres jóvenes y alcanza su incidencia máxima en el sexto decenio de la vida. Una masa no sensible y dura en la mama de un varón debe investigarse. La fijación a la piel o la pared del tórax es en particular preocupante.

El DCIS constituye <15% de los cánceres de mama en varones, en tanto que el carcinoma ductal infiltrante origina >85%. En ocasiones se informan cánceres de tipo especial, entre ellos carcinoma lobulillar infiltrante. El estadio del cáncer de mama en varones se asigna en forma idéntica al cáncer de mama en mujeres y, estadio por estadio, los varones con cáncer de mama tienen la misma tasa de supervivencia que las mujeres. En conjunto, los varones evolucionan peor a causa del estadio avanzado de su cáncer (estadio III o IV) al momento del diagnóstico. El tratamiento del cáncer de mama en varones es quirúrgico y el procedimiento más usual es una mastectomía radical modificada. Está demostrado que la disección del ganglio centinela es factible y precisa para la valoración ganglionar en varones que se presentan sin ganglios positivos en el lecho axilar. La radioterapia complementaria es apropiada en casos en los que hay un alto riesgo de recurrencia local-regional. Ochenta por ciento de los cánceres mamarios masculinos son positivos para receptores hormonales y se considera el tamoxifén complementario. La quimioterapia sistémica se considera para varones con cánceres negativos para receptores hormonales y aquellos con grandes tumores primarios, múltiples ganglios positivos y en enfermedad localmente avanzada.

### Tumores filoides

La nomenclatura, la presentación y el diagnóstico de los tumores filoides (incluido el cistosarcoma filioide) plantean muchos problemas a los cirujanos.<sup>211</sup> Estos tumores se clasifican en benignos, limitrofes o malignos. Los tumores limitrofes tienen mayor potencial de recurrencia local. La evidencia mamográfica de calcificación y la morfológica de necrosis no diferencian entre tumores filoides benignos, limitrofes y malignos. En consecuencia, resulta difícil distinguir los tumores filoides benignos de la variante maligna y de los fibroadenomas. Por lo general los tumores filoides están muy bien delimitados del tejido mamario circundante, que se observa comprimido y deformado. El mayor volumen de estos tumores, que poseen áreas gelatinosas, sólidas y quísticas mixtas, se compone de tejido conjuntivo. Las áreas quísticas representan sitios de infarto y necrosis. Estas alteraciones gruesas confieren su aspecto clásico similar a una hoja (filioide) a la superficie macroscópica de corte del tumor. El estroma

de un tumor filioide suele tener mayor actividad celular que un fibroadenoma. Tras la microdissección para obtener grupos de células estromáticas de fibroadenomas y de tumores filoides, las técnicas de biología molecular muestran que las células estromáticas de los fibroadenomas son policlonales o monoclonales (derivadas de una célula progenitora), en tanto que las de los tumores filoides siempre son de naturaleza monoclonal.

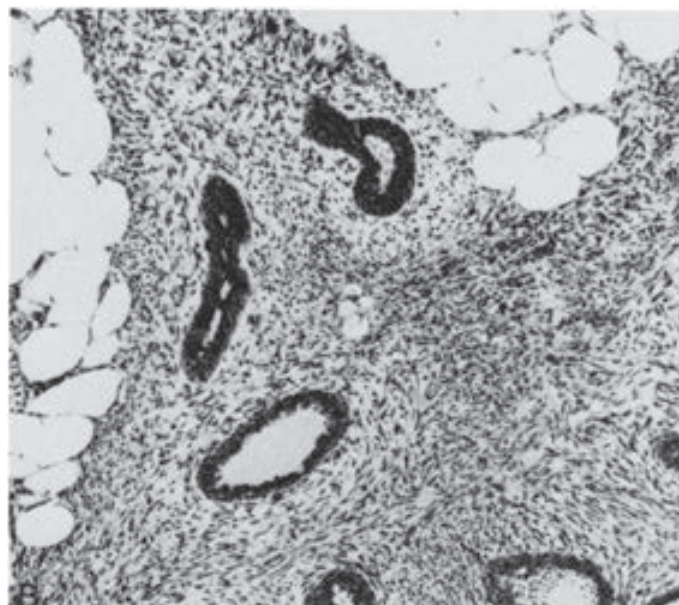
Casi todos los tumores filoides malignos (fig. 17-40) contienen elementos liposarcomatosos o rabdomiosarcomatosos en lugar de fibrosarcomatosos. La valoración del número de mitosis y de la presencia o la ausencia de focos invasivos en los márgenes del tumor puede ayudar a identificar un tumor maligno. Los tumores filoides pequeños se extirpan con un margen de 1 cm de tejido mamario de aspecto normal. Cuando se diagnostica un tumor filioide con sospecha de elementos malignos está indicado extirpar de nuevo el sitio de biopsia a fin de asegurar la escisión completa del tumor con un margen de 1 cm de tejido mamario de apariencia normal. Los tumores filoides grandes casi siempre requieren mastectomía. La disección axilar no se recomienda porque las metástasis a ganglios linfáticos axilares son poco frecuentes.

### Carcinoma inflamatorio de la mama

El carcinoma inflamatorio de la mama (estadio IIIB) constituye <3% de los cánceres de mama. Este cáncer se caracteriza por alteraciones de la piel



A



B

**Figura 17-40. A.** Tumor filioide maligno (cistosarcoma filioide).

**B.** Características histológicas de un tumor filioide maligno (tinción con hematoxilina y eosina,  $\times 100$ ).





**Figura 17-41.** Carcinoma inflamatorio de la mama. Cáncer de la mama en estadio IIIB con eritema, edema de la piel (piel de naranja), retracción del pezón y nódulos satélite de la piel.

de induración leñosa, eritema con un borde elevado y edema (piel de naranja).<sup>212</sup> Las biopsias de piel revelan células cancerosas que invaden los vasos linfáticos de la dermis. Es posible observar una masa relacionada en la mama (fig. 17-41). La diferenciación clínica del cáncer inflamatorio de la mama puede ser en extremo difícil, en especial cuando un carcinoma escirro avanzado localmente invade los vasos linfáticos dérmicos de la piel y produce piel de naranja y linfangitis (cuadro 17-16). El cáncer inflamatorio de la mama también puede confundirse con una infección bacteriana de la mama. Más de 75% de las mujeres afectadas con un cáncer inflamatorio de la mama presenta linfadenopatía axilar palpable y también suele tener metástasis a distancia. Un informe del programa SEER encontró metástasis a distancia al momento del diagnóstico en 25% de mujeres caucásicas con carcinoma inflamatorio de la mama.

La intervención quirúrgica sola y la intervención quirúrgica con radioterapia complementaria producen resultados muy desalentadores en mujeres con cáncer inflamatorio de la mama. Sin embargo, la quimioterapia neoadyuvante con un régimen que incluye doxorrubicina puede lograr regresión notable hasta en 75% de las pacientes. En estos casos se practica

mastectomía, mastectomía radical modificada o mastectomía radical a fin de extirpar el cáncer residual de la pared del tórax y la axila. La quimioterapia complementaria está indicada a veces, esto depende de la valoración patológica final de la mama y los ganglios regionales. Por último, se utiliza radioterapia adyuvante en la pared del tórax y las cuencas ganglionares linfáticas supraclavicular, mamaria interna y axilar. Con este método multimodal se obtienen tasas de supervivencia a cinco años que se aproximan a 30%.

### Cánceres de mama poco frecuentes

#### Carcinoma de células escamosas (epidermoide)

Este cáncer raro se origina de una metaplasia en el sistema de conductos y no suele acompañarse de características clínicas o radiológicas distintivas.<sup>213</sup> Veinticinco por ciento de las pacientes presenta metástasis regionales, en tanto que las metástasis a distancia son poco frecuentes.

#### Carcinoma adenoide quístico

Este cáncer es muy infrecuente y constituye <0.1% de todos los cánceres de mama. Por lo general es indistinguible del carcinoma adenoide quístico que se origina en los tejidos salivales. Estos cánceres suelen tener 1 a 3 cm de diámetro a la presentación y están bien circunscritos. Aunque rara vez producen metástasis a ganglios linfáticos axilares se conocen informes de muerte por metástasis pulmonares.

#### Carcinoma apocrino

Estos cánceres bien diferenciados tienen núcleos vesiculares redondos y nucléolos prominentes. Muestran un índice mitótico muy bajo y poca variación en las características celulares. Sin embargo, los carcinomas apocrinos pueden exhibir un patrón de crecimiento agresivo.

#### Sarcomas

Las características histológicas de los sarcomas de la mama son similares a las de los del tejido blando de otros sitios anatómicos. Este grupo diverso incluye fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, liposarcoma, leiomiomasarcoma, schwannoma maligno, rabdomiosarcoma, sarcoma osteogénico y condrosarcoma. La presentación clínica típica es la de una masa mamaria indolora, grande y que crece con rapidez. El diagnóstico se establece mediante biopsia con aguja gruesa o abierta. Los sarcomas se gradúan según la celularidad, el grado de diferenciación, la atipia nuclear y la actividad mitótica. El tratamiento primario consiste en escisión local amplia, que tal vez requiera mastectomía. La disección axilar no está indicada a menos que haya linfadenopatía palpable. Los angiosarcomas se clasifican en nuevos, posradiación o los que surgen en un linfedema posmastectomía. En 1948, Stewart y Treves describieron el linfangiosarcoma de la extremidad superior en mujeres con linfedema ipsolateral consecutivo a una mastectomía radical.<sup>214</sup> En la actualidad se prefiere el término *angiosarcoma*. El intervalo promedio entre la mastectomía radical o radical modificada y el desarrollo de angiosarcoma es de 10.5 años. Sesenta por ciento de las mujeres que presentan este cáncer tiene un antecedente de radioterapia complementaria. Tal vez sea necesario amputar el miembro superior a fin de paliar las complicaciones ulcerosas y el linfedema avanzado.

#### Linfomas

Los linfomas primarios de la mama son poco frecuentes. Se describen dos variantes clinicopatológicas distintas. Un tipo ocurre en mujeres ≤39 años de edad, casi siempre es bilateral y tiene las características histológicas de un linfoma de Burkitt. El segundo tipo se observa en mujeres ≥40 años de edad y suele ser del tipo célula B. Se cuenta con informes de afectación de la mama por linfoma de Hodgkin. Puede diagnosticarse linfoma oculto de la mama después de detectar linfadenopatía axilar palpable. El tratamiento depende del estadio de la enfermedad. Quizá se requiera tumorectomía o mastectomía. La disección axilar es apropiada para establecer el estadio y eliminar la enfermedad palpable. La enfermedad recurrente o local y regional progresiva se trata mejor con quimioterapia y radioterapia. El pronóstico es favorable, con tasas de supervivencia a 5 y 10 años de 74 y 51%, respectivamente.

CUADRO 17-16 Cáncer de mama inflamatorio comparado con el no inflamatorio	
Inflamatorio	No inflamatorio
Invasión de vaso linfático de la dermis con alteraciones inflamatorias o sin ellas	Alteraciones inflamatorias sin invasión de vasos linfáticos de la dermis
Cáncer mal delineado	Cáncer mejor delineado
Con frecuencia el eritema y el edema incluyen >33% de la piel de la mama	El eritema suele limitarse a la lesión y el edema es menos extenso
Afectación de ganglios linfáticos en más de 75% de los casos	Afectación de ganglios linfáticos en cerca de 50% de los casos
Metástasis a distancia en 25% de los casos	Metástasis a distancia, menos frecuentes al momento de la presentación
Metástasis a distancia más frecuentes desde la presentación inicial	

Fuente: modificado de Chittoor SR, et al: Locally advanced breast cancer: Role of medical oncology, in Bland KI, et al (eds): *The Breast Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 1281. Copyright Elsevier.



Las referencias resaltadas en color azul claro son publicaciones importantes.

- Breasted JH: *The Edwin Smith Surgical Papyrus*. Chicago: University of Chicago Press, 1930, p 405. Classics of Medicine Library, vol. III.
- Celsus AC: De Medicina, Vol II. *Loeb Classical Library Ed*, Book V. Cambridge: Harvard University Press, 1935, p 131.
- Beenken SW, et al: History of the therapy of breast cancer, in Bland and Copeland (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disorders*. Philadelphia: Saunders, 2004, p 5.
- Halsted WS: I. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 20:497, 1894.
- Le Dran F: Mémoire avec une précis de plusieurs observations sur le cancer. *Mem Acad Roy Chir Paris* 3:1, 1757.
- Haagensen CD, Stout AP: Carcinoma of the breast (II. Criteria of Operability). *Ann Surg* 118:859, 1943.
- Madden JL: Modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 121:1221, 1965.
- Maddox WA, et al: A randomized prospective trial of radical (Halsted) mastectomy versus modified radical mastectomy in 311 breast cancer patients. *Ann Surg* 198:207, 1983.
- Turner L, et al: Radical versus modified radical mastectomy for breast cancer. *Ann R Col Surg Engl* 63:239, 1981.
- Meyer W: An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast. *Med Rec* 46:746, 1894.
- Moore C: On the influence of inadequate operations on the theory of cancer. *R Med Chir Soc* 1:244, 1867.
- Patey DH, Dyson WH: The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* 2:7, 1948.
- Fisher B, et al: Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 347:567, 2002.
- Bland KI, Romrell LJ: Congenital and acquired disturbances of breast development and growth, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 214.
- Romrell LJ, Bland KI: Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 19.
- Lonnerdal B: Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr* 77:1537S, 2003.
- Rosenbloom AL: Breast physiology: Normal and abnormal development and function, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 38.
- Van de Perre P: Transfer of antibody via mother's milk. *Vaccine* 21:3374, 2003.
- Bland KI, Graves TA: Gynecomastia, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 153.
- Bland KI: Inflammatory, infectious, and metabolic disorders of the breast, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 75.
- Furlong AJ, et al: Periductal inflammation and cigarette smoke. *J Am Coll Surg* 179:417, 1994.
- Zuska J, Crile G Jr., Ayres WW: Fistulas of lactiferous ducts. *Am J Surg* 81:312, 1951.
- Camiel MR: Mondor's disease in the breast. *Am J Obstet Gynecol* 152(7 Pt 1):879, 1985.
- Mondor H: Tronculite sous-cutanée subaiguë de la paroi thoracique antero-latérale. *Mem Acad Chir Paris* 65:1271, 1939.
- Hughes LE, Mansel RE, Webster DJ: Aberrations of normal development and involution (ANDI): A new perspective on pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders. *Lancet* 2:1316, 1987.
- Archer F, Omar M: The fine structure of fibro-adenoma of the human breast. *J Pathol* 99:113, 1969.
- Page DL, Anderson TJ: Diagnostic Histopathology of the Breast. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987.
- Page DL, Simpson JF: Benign, high-risk, and premalignant lesions of the breast, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 191.
- Consensus Meeting: Is "fibrocystic disease" of the breast precancerous? *Arch Pathol Lab Med* 110:171, 1986.
- Haagensen CD: *Diseases of the Breast*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986.
- Haagensen CD, et al: Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 42:737, 1978.
- Gadd MA, Souba WW: Evaluation and treatment of benign breast disorders, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 233.
- Marchant DJ: Benign breast disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 29:1, 2002.
- Nurko J, et al: Interim results from the FibroAdenoma Cryoablation Treatment Registry. *Am J Surg* 190:647; discussion 651, 2005.
- Bernstein L, et al: Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst* 86:1403, 1994.
- Blackburn GL, et al: Diet and breast cancer. *J Womens Health (Larchmt)* 12:183, 2003.
- Goss PE, Sierra S: Current perspectives on radiation-induced breast cancer. *J Clin Oncol* 16:338, 1998.
- Hulka BS: Epidemiologic analysis of breast and gynecologic cancers. *Prog Clin Biol Res* 396:17, 1997.
- Pujol P, Galtier-Dereure F, Bringer J: Obesity and breast cancer risk. *Hum Reprod* 12 Suppl 1:116, 1997.
- Singletary SE: Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg* 237:474, 2003.
- Wynder EL, et al: Breast cancer: Weighing the evidence for a promoting role of dietary fat. *J Natl Cancer Inst* 89:766, 1997.
- Claus EB, Risch N, Thompson WD: Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer* 73:643, 1994.
- Domchek SM, et al: Application of breast cancer risk prediction models in clinical practice. *J Clin Oncol* 21:593, 2003.
- Gail MH, et al: Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 81:1879, 1989.
- Gail MH, et al: Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in African American women. *J Natl Cancer Inst* 99:1782, 2007.
- Edwards BK, et al: Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 97:1407, 2005.
- Claus EB, et al: The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 28:115, 1993.
- Chen J, et al: Projecting absolute invasive breast cancer risk in white women with a model that includes mammographic density. *J Natl Cancer Inst* 98:1215, 2006.
- Kerlikowske K, et al: Longitudinal measurement of clinical mammographic breast density to improve estimation of breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 99:386, 2007.
- Fisher B, et al: Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 90:1371, 1998.
- Grodstein F, et al: Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 336:1769, 1997.
- Hartmann LC, et al: Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 340:77, 1999.
- Kerlikowske K, et al: Efficacy of screening mammography. A metaanalysis. *JAMA* 273:149, 1995.
- Rowe TC, et al: DNA damage by antitumor acridines mediated by mammalian DNA topoisomerase II. *Cancer Res* 46:2021, 1986.
- Sakorafas GH: The management of women at high risk for the development of breast cancer: Risk estimation and preventative strategies. *Cancer Treat Rev* 29:79, 2003.
- Schrag D, et al: Decision analysis—effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 336:1465, 1997.
- Vogel VG: Management of the high-risk patient. *Surg Clin North Am* 83:733, 2003.
- Wu K, Brown P: Is low-dose tamoxifen useful for the treatment and prevention of breast cancer? *J Natl Cancer Inst* 95:766, 2003.
- Gail MH, et al: Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 91:1829, 1999.
- Vogel VG, et al: Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 295:2727, 2006.
- Ford D, et al: Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 62:676, 1998.

62. Gowen LC, et al: BRCA1 required for transcription-coupled repair of oxidative DNA damage. *Science* 281:1009, 1998.
63. Martin AM, Weber BL: Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 92:1126, 2000.
64. Oddoux C, et al: The carrier frequency of the BRCA2 6174delT mutation among Ashkenazi Jewish individuals is approximately 1%. *Nat Genet* 14:188, 1996.
65. Roa BB, et al: Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet* 14:185, 1996.
66. Rosen EM, et al: BRCA1 gene in breast cancer. *J Cell Physiol* 196:19, 2003.
67. Wooster R, Weber BL: Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 348:2339, 2003.
68. Warner E, et al: Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 91:1241, 1999.
69. Schneider KA: Genetic counseling for BRCA1/BRCA2 testing. *Genet Test* 1:91, 1997.
70. Kriege M, et al: Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 351:427, 2004.
71. Saslow D, et al: American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin* 57:75, 2007.
72. Guinee VF: Epidemiology of breast cancer, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 339.
73. Jemal A, et al: Cancer statistics 2008. *CA Cancer J Clin* 58:71, 2008.
74. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2008. Atlanta: American Cancer Society, 2008. Available at <http://www.cancer.org/downloads/STT/2008CAFFfinalsecured.pdf> [accessed January 29, 2009].
75. Clarke CA, et al: Recent declines in hormone therapy utilization and breast cancer incidence: Clinical and population-based evidence. *J Clin Oncol* 24:e49, 2006.
76. Ferlay J, et al: *Globocan 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. Lyon, France: IARC Press, 2004. IARC Cancer Base No. 5, Version 2.0.
77. Ries LAG, et al: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2002/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/) [accessed January 29, 2009].
78. Fregene A, Newman LA: Breast cancer in sub-Saharan Africa: How does it relate to breast cancer in African-American women? *Cancer* 103:1540, 2005.
79. Bloom HJ, Richardson WW, Harries EJ: Natural history of untreated breast cancer (1805-1933). Comparison of untreated and treated cases according to histological grade of malignancy. *Br Med J* 2:213, 1962.
80. Broders AC: Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *JAMA* 99:1670, 1932.
81. Foote FWJ, Stewart FW: Lobular carcinoma in situ: A rare form of mammary carcinoma. *Am J Pathol* 17:491, 1941.
82. Consensus conference on the classification of ductal carcinoma in situ. *Hum Pathol* 28:1221, 1997.
83. Recht A, et al: The fourth EORTC DCIS Consensus meeting (Chateau Marquette, Heemskerk, The Netherlands, 23-24 January 1998)—conference report. *Eur J Cancer* 34:1664, 1998.
84. Devitt JE, Barr JR: The clinical recognition of cystic carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 159:130, 1984.
85. Gallager HS, Martin JE: The study of mammary carcinoma by mammography and whole organ sectioning. Early observations. *Cancer* 23:855, 1969.
86. Seth A, et al: Gene expression profiling of ductal carcinomas in situ and invasive breast tumors. *Anticancer Res* 23:2043, 2003.
87. Simpson JF, Wilkinson EJ: Malignant neoplasia of the breast: Infiltrating carcinomas, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 285.
88. McDivitt RW, et al.: Tubular carcinoma of the breast: Clinical and pathological observations concerning 135 cases. *Am J Surg Pathol* 6:401, 1982.
89. Jatoi I: Screening clinical breast examination. *Surg Clin North Am* 83:789, 2003.
90. Rosato FE, Rosato EL: Examination techniques: Roles of the physician and patient in evaluating breast diseases, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 615.
91. Bassett LW: Breast imaging, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 648.
92. Fletcher SW, Elmore JG: Clinical practice. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 348:1672, 2003.
93. Miller AB: Screening and detection, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 625.
94. Schnall MD: Breast MR imaging. *Radiol Clin North Am* 41:43, 2003.
95. Seidman H, et al.: Survival experience in the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *CA Cancer J Clin* 37:258, 1987.
96. Pisano ED, et al: Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 353:1773, 2005.
97. Robinson DS, Sundaram M: Stereotactic imaging and breast biopsy, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 698.
98. Wilkinson EJ, Masood S: Cytologic needle samplings of the breast: Techniques and end results, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 705.
99. **Breast, in Greene FL, et al (eds): AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2002, p 223.**
100. Fisher B, Slack NH: Number of lymph nodes examined and the prognosis of breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 131:79, 1970.
101. Dillon DA: Molecular markers in the diagnosis and staging of breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 12:305, 2002.
102. Esteva FJ, et al: Molecular prognostic factors for breast cancer metastasis and survival. *Semin Radiat Oncol* 12:319, 2002.
103. Haffty BG: Molecular and genetic markers in the local-regional management of breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 12:329, 2002.
104. Morabito A, et al: Prognostic and predictive indicators in operable breast cancer. *Clin Breast Cancer* 3:381, 2003.
105. Rogers CE, et al: Molecular prognostic indicators in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 28:467, 2002.
106. Monaghan P, et al: Growth factor stimulation of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in human breast epithelium in organ culture. *Cell Biol Int Rep* 15:561, 1991.
107. Siitonen SM, et al: Intratumor variation in cell proliferation in breast carcinoma as determined by antiproliferating cell nuclear antigen monoclonal antibody and automated image analysis. *Am J Clin Pathol* 99:226, 1993.
108. Tuccari G, et al: PCNA/cyclin expression in breast carcinomas: Its relationships with Ki-67, ER, PgR immunostainings and clinico-pathologic aspects. *Pathologica* 85:47, 1993.
109. van Dierendonck JH, et al: Cell-cycle-related staining patterns of antiproliferating cell nuclear antigen monoclonal antibodies. Comparison with BrdUrd labeling and Ki-67 staining. *Am J Pathol* 138:1165, 1991.
110. Allan DJ, et al: Reduction in apoptosis relative to mitosis in histologically normal epithelium accompanies fibrocytic change and carcinoma of the premenopausal human breast. *J Pathol* 167:25, 1992.
111. Bargou RC, et al: Expression of the bcl-2 gene family in normal and malignant breast tissue: Low bax-alpha expression in tumor cells correlates with resistance towards apoptosis. *Int J Cancer* 60:854, 1995.
112. Binder C, et al: Expression of Bax in relation to Bcl-2 and other predictive parameters in breast cancer. *Ann Oncol* 7:129, 1996.
113. Brown LF, et al: Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in breast cancer. *Hum Pathol* 26:86, 1995.
114. Gasparini G, et al: Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein in node-negative breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 89:139, 1997.
115. Miller K, et al: Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 357:2666, 2007.
116. Athanassiadou PP, et al: Presence of epidermal growth factor receptor in breast smears of cyst fluids: Relationship to electrolyte ratios and pH concentration. *Cancer Detect Prev* 16:113, 1992.
117. Tsutsumi Y, et al: neu oncogene protein and epidermal growth factor receptor are independently expressed in benign and malignant breast tissues. *Hum Pathol* 21:750, 1990.
118. van de Vijver MJ, et al: Neu-protein overexpression in breast cancer. Association with comedo-type ductal carcinoma in situ and limited prognostic value in stage II breast cancer. *N Engl J Med* 319:1239, 1989.
119. Slamon DJ, et al: Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235:177, 1987.
120. Gusterson BA, et al: Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 10:1049, 1992.
121. McCann AH, et al: Prognostic significance of c-erbB-2 and estrogen receptor status in human breast cancer. *Cancer Res* 51:3296, 1991.
122. Slamon DJ, et al: Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 244:707, 1989.
123. Wright C, et al: Expression of c-erbB-2 oncoprotein: A prognostic indicator in human breast cancer. *Cancer Res* 49:2087, 1989.

124. Romond EH, et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1673, 2005.
125. Chlebowski RT, et al: Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 289:3243, 2003.
126. Ravdin PM, et al: Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 19:980, 2001.
127. Perou CM, et al: Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:9212, 1999.
128. Paik S, et al: A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351:2817, 2004.
129. Julien JP, et al: Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: First results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 355:528, 2000.
130. Lagios MD, et al: Mammographically detected duct carcinoma in situ. Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer* 63:618, 1989.
131. Rosai J: Borderline epithelial lesions of the breast. *Am J Surg Pathol* 15:209, 1991.
132. Schnitt SJ, et al: Interobserver reproducibility in the diagnosis of ductal proliferative breast lesions using standardized criteria. *Am J Surg Pathol* 16:1133, 1992.
133. Silverstein MJ, et al: The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 340:1455, 1999.
134. Tan-Chiu E, et al: The effect of tamoxifen on benign breast disease: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) breast cancer prevention trial (BCPT) [abstract 7]. *Breast Cancer Res Treat* 69:210, 2001.
135. Lagios MD: Duct carcinoma in situ: Biological implications for clinical practice. *Semin Oncol* 23:6, 1996.
136. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med* 333:1444, 1995.
137. Arriagada R, et al: Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: Patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 14:1558, 1996.
138. Cooke T, et al: HER2 as a prognostic and predictive marker for breast cancer. *Ann Oncol* 12 Suppl 1:S23, 2001.
139. Fisher B, et al: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347:1233, 2002.
140. Fisher B, et al: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 333:1456, 1995.
141. Gump FE, Jicha DL, Ozello L: Ductal carcinoma in situ (DCIS): A revised concept. *Surgery* 102:790, 1987.
142. Paik S, et al: HER2 and choice of adjuvant chemotherapy for invasive breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-15. *J Natl Cancer Inst* 92:1991, 2000.
143. Veronesi U, et al: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347:1227, 2002.
144. Lyman GH, et al: American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 23:7703, 2005.
145. Hortobagyi GN, Singletary SE, et al: Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer, in Harris JR, et al (eds): *Diseases of the Breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p 645.
146. Chen AM, et al: Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: The MD Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 22:2303, 2004.
147. Favret AM, et al: Locally advanced breast cancer: Is surgery necessary? *Breast J* 7:131, 2001.
148. Khan SA, Stewart AK, Morrow M: Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery* 132:620; discussion 626, 2002.
149. Gnerlich J, et al: Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: Analysis of the 1988-2003 SEER data. *Ann Surg Oncol* 14:2187, 2007.
150. <http://www.facs.org/cancer/ncdb>: National Cancer Data Base (NCDB), 2002-2008, American College of Surgeons, Commission on Cancer [accessed January 29, 2009].
151. Bass SS, et al: Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. *Breast J* 5:288, 1999.
152. Cox CE, et al: Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): Why map DCIS? *Am Surg* 67:513; discussion 519, 2001.
153. Dupont E, et al: Learning curves and breast cancer lymphatic mapping: Institutional volume index. *J Surg Res* 97:92, 2001.
154. Krag D, et al: The sentinel node in breast cancer—a multicenter validation study. *N Engl J Med* 339:941, 1998.
155. McMasters KM, et al: Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer—not yet the standard of care. *N Engl J Med* 339:990, 1998.
156. O'Hea BJ, et al: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: Initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 186:423, 1998.
157. Souba WW, Bland KI: Indications and techniques for biopsy, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 802.
158. Veronesi U, et al: Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 349:1864, 1997.
159. Wilke LG, Giuliano A: Sentinel lymph node biopsy in patients with early-stage breast cancer: Status of the National Clinical Trials. *Surg Clin North Am* 83:901, 2003.
160. Krag DN, et al: Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: Results from the NSABP B-32 randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 8:881, 2007.
161. Yi M, et al: How many sentinel lymph nodes are enough during sentinel lymph node dissection for breast cancer? *Cancer* 113:30, 2008.
162. Wilke LG, et al: Surgical complications associated with sentinel lymph node biopsy: Results from a prospective international cooperative group trial. *Ann Surg Oncol* 13:491, 2006.
163. Lucci A, et al: Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial Z0011. *J Clin Oncol* 25:3657, 2007.
164. Julian TB, et al: Novel intraoperative molecular test for sentinel lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 26:3338, 2008.
165. Van Zee KJ, et al: A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 10:1140, 2003.
166. Fisher B: Lumpectomy (segmental mastectomy and axillary dissection), in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 917.
167. Newman LA, Washington TA: New trends in breast conservation therapy. *Surg Clin North Am* 83:841, 2003.
168. NIH consensus conference. Treatment of early-stage breast cancer. *JAMA* 265:391, 1991.
169. Clarke M, et al: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet* 366:2087, 2005.
170. Bland KI, Chang HR, et al: Modified radical mastectomy and total (simple) mastectomy, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 881.
171. Simmons RM, Adamovich TL: Skin-sparing mastectomy. *Surg Clin North Am* 83:885, 2003.
172. McCraw JB, Papp C, et al: Breast reconstruction following mastectomy, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 962.
173. Fortin A, et al: Impact of locoregional radiotherapy in node-positive patients treated by breast-conservative treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:1013, 2003.
174. Hellman S: Stopping metastases at their source. *N Engl J Med* 337:996, 1997.
175. Overgaard M, et al: Postoperative radiotherapy in high risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 337:949, 1997.
176. Overgaard M, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 353:1641, 1999.
177. Ragaz J, et al: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 337:956, 1997.
178. Recht A, Edge SB: Evidence-based indications for postmastectomy irradiation. *Surg Clin North Am* 83:995, 2003.
179. Recht A, et al: Postmastectomy radiotherapy: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19:1539, 2001.
180. Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 351:1451, 1998.



181. Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 352:930, 1998.
182. Fisher B, et al: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 8:1483, 1990.
183. Kelleher M, Miles D: 21. The adjuvant treatment of breast cancer. *Int J Clin Pract* 57:195, 2003.
184. Loprinzi CL, Thome SD: Understanding the utility of adjuvant systemic therapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol* 19:972, 2001.
185. Wood WC, et al: Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 330:1253, 1994.
186. Fisher B, et al: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 8:1483, 1990.
187. Bonadonna G, et al: New adjuvant trials for resectable breast cancer at the Istituto Nazionale Tumori of Milan. *Recent Results Cancer Res* 91:210, 1984.
188. Fisher B, et al: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16:2672, 1998.
189. Buchholz TA, et al: Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma: Multidisciplinary considerations of benefits and risks. *Cancer* 98:1150, 2003.
190. Kuerer HM, et al: Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 17:460, 1999.
191. Mamounas EP, et al: Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 23:2694, 2005.
192. Xing Y, et al: Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 93:539, 2006.
193. Guarneri V, et al: Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 24:1037, 2006.
194. Fisher B, et al: Treatment of lymph-node-negative, oestrogen-receptor-positive breast cancer: Long-term findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomised clinical trials. *Lancet* 364:858, 2004.
195. Conte PF, et al: Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: Results from a multinational randomized controlled trial. The Aredia Multinational Cooperative Group. *J Clin Oncol* 14:2552, 1996.
196. Baum M, Buzdar A: The current status of aromatase inhibitors in the management of breast cancer. *Surg Clin North Am* 83:973, 2003.
197. Bonnetterre J, et al: Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 18:3748, 2000.
198. Buzdar A, et al: Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 19:3357, 2001.
199. Buzdar AU, et al: Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: Results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer* 83:1142, 1998.
200. Campos SM, Winer EP: Hormonal therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Oncology* 64:289, 2003.
201. **Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials.** *Lancet* 365:1687, 2005.
202. Paik S, et al: Real-world performance of HER2 testing—National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *J Natl Cancer Inst* 94:852, 2002.
203. Press MF, et al: Evaluation of HER-2/neu gene amplification and overexpression: Comparison of frequently used assay methods in a molecularly characterized cohort of breast cancer specimens. *J Clin Oncol* 20:3095, 2002.
204. Volpi A, et al: Prognostic significance of biologic markers in node-negative breast cancer patients: A prospective study. *Breast Cancer Res Treat* 63:181, 2000.
205. Buzdar AU, et al: Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: Results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 23:3676, 2005.
206. Buzdar AU, et al: Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: An update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 13:228, 2007.
207. Tench DW, Page DL: The unknown primary presenting with axillary lymphadenopathy, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 1447.
208. Robinson DS, Sundaram M, et al: Carcinoma of the breast in pregnancy and lactation, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 1433.
209. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN: Breast cancer in men. *Ann Intern Med* 137:678, 2002.
210. Wilhelm MC, Langenburg SE, et al: Cancer of the male breast, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 1416.
211. Khan SA, Badve S: Phyllodes tumors of the breast. *Curr Treat Options Oncol* 2:139, 2001.
212. Chittoor SR, Swain SM: Locally advanced breast cancer: Role of medical oncology, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 1403.
213. Mies C: Mammary sarcoma and lymphoma, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1998, p 307.
214. Stewart FW, Treves N: Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema: A report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1:64, 1948.