

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACION EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

***CORRELACION ENTRE LA ESTADIFICACION CLÍNICA DE LOS
GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES EN EL ESTADIAJE TNM
DEL AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER FRENTE AL
ESTADIAJE HISTOPATOLOGICO TNM POSTERIOR A LA
MASTECTOMIA Y LINFADENECTOMIA DE LAS PACIENTES
CON DIAGNOSTICO DE TUMOR MAMARIO MALIGNO EN EL
SERVICIO DE MASTOLOGIA DEL HOSPITAL EUGENIO
ESPEJO DE LA CIUDAD DE QUITO DESDE ENERO DEL 2012
HASTA***

DICIEMBRE DEL 2014

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

MD. CARLOS HUMBERTO GIRALDO SÁNCHEZ

Director: Dr. Germán Cisneros M.

Directora Metodológica: Dra. Pamela Cabezas

Quito 2015

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer en primer lugar a mi Padre Dios por haberme puesto en el camino del servicio y por darme la capacidad de ser su instrumento para colaborar con sus designios.

A mi padre Carlos por ser mi ejemplo de honestidad, respeto y perseverancia; y a mi madre Anita por haber confiado desde el primer momento y porque siempre supo que era posible. Prometo no fallar en los principios que me inculcaron.

A mi tía Amparito por ser mi ángel de la guarda desde siempre.

A mis hermanos Jhon, Johny y Diego por su amor, su alegría y por su abrazo sincero de toda la vida.

A mi esposa por su apoyo y paciencia, por haber sido padre y madre de mi pequeño en los momentos que tuve que acompañar a personas que tal vez, me necesitaban menos que ellos.

A todos quienes fueron parte de mi docencia y preparación para culminar este reto; sin embargo, debo un agradecimiento especial a personas que a más de ser mis maestros me brindaron su amistad sincera e incondicional. Dr. Julito Galárraga, Dr. Panchito Torres, Dr. Germán Cisneros, Dr. Viche Salvador. Y no puedo dejar de mencionar a una pareja que hace muchos años dejaron de ser mis profesores para ser mis padres dentro de la medicina. Siempre tuvieron la palabra amiga y gesto aliciente en momentos duros de mi carrera profesional. Dra. María Augusta Albán y Dr. Marco Antonio Pino. Gracias eternas.

A mis amigas Gaby, Eve y Yaja. Con ustedes todo fue más sencillo.

A mi abuelo por enseñarme que se puede estar sin estar. Te extraño.

Por último, dedico este trabajo y cada uno de los segundos de preparación que conllevaron mucho esfuerzo y dedicación a mi hijo Leandro, quién con inocencia, paciencia y mucho amor sacrificó muchas horas de juego por dejarme descansar. Este logro es 100% por y para ti. TE AMO CACHORRITO MIO.

TABLA DE CONTENIDOS

TEMA	Pág
LISTA DE TABLAS	1
LISTA DE GRÁFICAS	2
RESUMEN	5
ABSTRACT	8
1. INTRODUCCIÓN	11
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	18
2.1. Historia del cáncer de mama	18
2.2. Epidemiología	23
2.3. Factores de riesgo	31
2.4. Presentación clínica	39
2.4.1. Masa palpable en la mama	41
2.4.1.1. Mujeres con masas palpables de 30 años o mayores	41
2.4.1.2. Mujeres con masa palpable menores de 30 años de edad	46
2.4.2. Secreción del pezón sin una masa palpable	47
2.4.3. Engrosamiento asimétrico o nodularidad	49
2.4.4. Cambios en la piel	50
2.5. Clasificación histológica	52
2.6. Factores pronósticos y predictivos	55
2.6.1. Edad	57
2.6.2. Paridad	58
2.6.3. Tamaño tumoral	58
2.6.4. Afectación axilar	59

2.6.5. Rotura capsular y extensión extra capsular	59
2.6.6. Patrón histológico	60
2.6.7. Invasión vascular y linfática	60
2.6.8. Clasificación TNM	60
2.6.9. Localización del tumor	61
2.6.10. Obesidad	61
2.6.11. Receptores hormonales	61
2.6.12. Expresión de HER-2/NEU	62
2.6.13. Marcadores de proliferación	62
2.6.14. Grado de diferenciación nuclear	62
2.6.15. Nectina 4	63
2.6.16. Genotipo CYP2D6	63
2.6.17. UPA/PAI-1	63
2.7. Estadificación	64
2.8. Anatomía del sistema linfático regional	68
2.8.1. Anatomía de la glándula mamaria	68
2.8.2. Red linfática de la mama	70
2.8.2.1. Colectores tributarios de los nódulos linfáticos axilares	70
2.8.2.2. Colectores tributarios de los nódulos linfáticos para- esternales (torácicos internos)	70
2.8.2.3. Colectores tributarios de los nódulos linfáticos supraclaviculares	70
2.8.3. Red linfática de la axila	71

2.8.4. Descripción anatomo - fisiológica del sistema linfático	74
2.8.5. Estructura del sistema linfático	75
2.8.5.1. Capilares linfáticos	75
2.8.5.2. Colectores linfáticos prenodales	76
2.8.5.3. Ganglios linfáticos	77
2.8.5.4. Colectores postnodales	77
2.8.5.5. Troncos linfáticos	77
2.8.5.6. Conductos linfáticos	78
2.8.5.6.1. Conducto torácico	78
2.8.5.6.2. Conducto linfático derecho	78
2.8.6. Fisiología del sistema linfático	79
2.8.7. Fisiología del ganglio linfático	80
2.9. Fisiopatología de la diseminación linfática del cáncer mamario	82
3. MÉTODOS	86
3.1. Problema	86
3.2. Objetivo general	86
3.3. Objetivos específicos	86
3.4. Metodología	87
3.4.1. Muestra	88
3.4.2. Recolección de datos	88
3.4.3. Análisis de datos	88
3.4.4. Operacionalización y definición de las variables	89
3.5. Criterios de Inclusión	91

3.6. Criterios de Exclusión	91
3.7. Aspectos Bioéticos	92
4. RESULTADOS	93
4.1. Características generales	93
4.1.1. Edad	93
4.1.2. Menarquia – Menopausia	94
4.1.3. Paridad	95
4.1.4. Antecedentes patológicos	96
4.1.5. Birads de ingreso	96
4.1.6. Localización anatómica de la mama	97
4.1.7. Lugares de referencia	98
4.1.8. Motivo de consulta	98
4.2. Características de la enfermedad	99
4.2.1. Tamaño de tumoración pre quirúrgica e histopatológica	99
4.2.1.1. Promedio de error en tamaño de palpación	100
4.2.2. Presencia de nódulos pre quirúrgicos y resultados histopatológicos postquirúrgicos	101
4.2.3. Ganglios palpados pre quirúrgicamente y porcentaje de falsos positivos y negativos en relación con biopsia.	103
4.2.4. Diagnóstico inicial y diagnóstico definitivo	105
4.2.4.1. Tipos de carcinoma	105
4.2.4.2. Tipos de diferenciación	106
4.2.4.3. Cambio de diferenciación	107

4.2.5. Estadificación de cáncer mamario	107
4.2.5.1. Estadificación pre y post quirúrgica	107
4.2.5.2. Cambio de estadificación	109
4.3. Procedimiento quirúrgico	109
4.3.1. Ganglios extraídos	109
4.3.2. Complicaciones postquirúrgicas	110
4.4. Diferencia de promedios	111
4.5. Escalamiento multidimensional	112
5. DISCUSIÓN	115
5.1. Limitaciones del estudio	127
5.2. Implicaciones futuras	127
6. CONCLUSIONES	129
7. RECOMENDACIONES	133
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	136

LISTA DE TABLAS

TABLA	Pág
Tabla 1. Clasificación Histológica del cáncer mamario OMS	53
Tabla 2. Clasificación histológica por ubicación del tumor y subtipo histológico relacionado	54
Tabla 3. Factores pronósticos de mayor importancia	57
Tabla 4. Estratificación T del TMN delAJCC 7ma. Edición	65
Tabla 5. Estratificación N del TMN delAJCC 7ma. Edición	66
Tabla 6. Estratificación M del TMN delAJCC 7ma. Edición	67
Tabla 7. Estadificación TMN del AJCC 7ma. Edición	67
Tabla 8. Resumen de Insuficiencia de Drenaje Linfático	83
Tabla 9. Linfostasis: Mecanismos de Compensación	84
Tabla 10. Operacionalización y definición de las variables	89
Tabla 11. Diferencia de promedios	112
Tabla 12. Análisis metodológico de escalamiento multidimensional	113

LISTA DE GRÁFICAS

GRÁFICA	Pág
Gráfica 1. Anatomía de glándula mamaria	68
Gráfica 2. Irrigación de la glándula mamaria	69
Gráfica 3. Red linfática de la glándula mamaria	71
Gráfica 4. Ganglios linfáticos regionales de la glándula mamaria	72
Gráfica 5. Niveles de Berg	74
Gráfica 6. Anastomosis linfático – sanguínea	75
Gráfica 7. Capilar linfático	76
Gráfica 8. Ganglios linfáticos regionales	79
Gráfica 9. Estructura del ganglio linfático	82
Gráfica 10. Porcentajes edad	93
Gráfica 11. Datos menarquia	94
Gráfica 12. Datos años de exposición hormonal ovárica	95
Gráfica 13. Porcentaje paridad	95

Gráfica 14. Porcentaje antecedentes patológicos personales	96
Gráfica 15. Porcentaje BIRADS ingreso	97
Gráfica 16. Porcentaje localización anatómica	97
Gráfica 17. Porcentaje lugares de referencia	98
Gráfica 18. Porcentaje motivo de consulta	99
Gráfica 19. Porcentaje tamaño tumoral prequirúrgico	100
Gráfica 20. Porcentaje tamaño tumoral histopatológico	100
Gráfica 21. Promedio margen de error de palpación axilar en cm	101
Gráfica 22. Porcentaje nódulos palpados en prequirúrgico	102
Gráfica 23. Porcentaje nódulos positivos histopatológicos	102
Gráfica 24. Porcentaje axila positiva prequirúrgica, negativa intraquirúrgica y resultado histopatológico	104
Gráfica 25. Porcentaje axila negativa prequirúrgica, positiva intraquirúrgica y resultado histopatológico	104
Gráfica 26. Porcentaje diagnóstico por biopsia core	105

Gráfica 27. Porcentaje diagnóstico por histopatología	105
Gráfica 28. Porcentaje grado de diferenciación celular por biopsia core	106
Gráfica 29. Porcentaje grado de diferenciación celular por histopatología	106
Gráfica 30. Porcentaje cambios de grado de diferenciación celular	107
Gráfica 31. Porcentaje estadios TNM iniciales	108
Gráfica 32. Porcentaje estadios pTpNpM finales	108
Gráfica 33. Porcentaje cambios de estadificación TNM	109
Gráfica 34. Porcentaje total ganglios resecaados	110
Gráfica 35. Porcentaje complicaciones postquirúrgicas	111
Gráfica 36. Escalamiento Multidimensional	111

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar si la valoración clínica de nódulos axilares en pacientes en quienes se realizó mastectomía radical o conservadora con vaciamiento axilar coinciden o no con los reportes histopatológicos posteriores.

METODOLOGÍA: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo; con los datos recogidos de los respaldos informáticos que almacenan los resultados histopatológicos de todas las muestras enviadas al servicio de anatomía patológica del Hospital Eugenio Espejo de 41 pacientes que fueron sometidas a una mastectomía radical o conservadora más linfadenectomía axilar en el servicio de mastología durante enero del 2012 a diciembre del 2014. Posteriormente se recurrió a las historias clínicas virtuales del servicio de ginecología y mastología del respectivo hospital para rescatar toda información posible de cada caso. Se hizo énfasis en los datos del examen físico con los cuales se realizó el estadiaje prequirúrgico que consta en las historias clínicas. Todos los datos fueron debidamente codificados en tablas de Microsoft Excel 2013 para posteriormente ser analizados con los programas estadísticos EPI INFOTM 7 e IBM SPSS Statistics 22.0. En este último se realizaron los dos métodos estadísticos utilizados: diferencia de promedios y escalamiento multidimensional.

RESULTADOS: La edad promedio de las pacientes intervenidas quirúrgicamente fue de 52.8 años. Un 12% de pacientes tuvo más de 40 años de exposición mamaria a esteroides ováricos por menarquia temprana y/o menopausia tardía. El 73% de las pacientes fue multigesta. El 85% de pacientes tuvieron como primera valoración de

imagen una categorización de BIRADS sospechosa de malignidad. Respecto al lado anatómico afectado, 59% tenían afectación de la glándula mamaria izquierda. Del total de pacientes que acuden a la consulta de mastología con posterior diagnóstico de cáncer mamario, un 54% acuden por palpación de masa, es decir, autoexamen; y 61% son referidas desde centros de salud.

Se encontró un promedio 0,7 cm más a favor de la valoración clínica del tumor principal respecto a la medida real reportada por el estudio histopatológico. Solo 36% de pacientes tuvieron al menos un ganglio positivo en la valoración prequirúrgica, sin embargo, los reportes histopatológicos reportan que un 54% de pacientes si tuvieron ganglios positivos.

Todos los cánceres fueron en su totalidad de tipo ductal y solo un 23% presentaron cambios a favor de la agresividad de la enfermedad respecto al grado de diferenciación nuclear cuando se comparó la biopsia core con el resultado histopatológico de la pieza anatómica. Así mismo, un 56% de las pacientes presentaron cambios en la estadificación final de TNM.

El 83% de las intervenciones quirúrgicas tuvieron una adecuada exéresis de los ganglios axilares para considerar la axila lo suficientemente tratada. Se presentaron complicaciones postquirúrgicas en 32% de las pacientes que posteriormente no tuvieron repercusión severa alguna.

La diferencia de promedios demuestra que no existen diferencias estadísticamente significativas en el promedio de ganglios palpados en el momento del acto quirúrgico y su respectiva extirpación, entre el número total de ganglios positivos en el examen histopatológico y el número de ganglios positivos por nivel 1 y 2 respectivamente. Al

realizar el análisis de proximidades de variables dicotomizadas, no se observaron agrupaciones, lo que nos manifiesta que no existe un patrón típico en las pacientes afectas de cáncer de mama.

CONCLUSIONES: El hecho de no haber palpado ganglios en el examen físico significa que de todas maneras durante el procedimiento quirúrgico se va a encontrar un número de ganglios ligeramente mayor que cuando se los palpa prequirúrgicamente pero cuya diferencia no es lo suficientemente importante tanto desde el punto de vista estadístico como clínico.

PALABRAS CLAVE: cáncer de mama, linfadenectomía, vaciamiento axilar, estadificación.

ABSTRACT

Objective: To determine if the clinic valuation of axillary lymph nodes in patients in whom radical mastectomy or conservative with axillary emptiness was done, match or not with further histopathologic report.

Methodology: A descriptive retrospective study was done; with the information gathered of the informatics backups, where all samples of histopathologic results are stored from the pathologic anatomy service of Eugenio Espejo Hospital from 41 patients who were subject of radical or conservative mastectomy, plus axillar lymphadenectomy in the service of mastology from January 2012 to december to 2014.

Afterwards, we used the virtual clinic history from gynecology and mastology service of the hospital to rescue all the possible information from every case. Emphasis was made in the information of the physical exam with which the preoperative staging was done which features in the clinic history. All information were properly coded in Microsoft Excel 2013 to subsequently be analyzed with statistics programs EPI INFOTM 7 and IBM SPSS Statistics 22.0. In this last program, two different statistics methods were used: Mean difference and Multidimensional scaling.

Results: Average age of the patients surgically intervened was 52.8 years old. 12% of the patients was over 40 years of mammary exposition to ovarian steroids due to early menarche and/of late menopause. 73% of the patients had had more than one

child. 85% of the patients had as first image valuation a categorization of suspicious malignant BIRADS. Regarding the anatomic side, 59% has left mammary gland affection. Of the total of patients who attend mastology medical consultation with further mammary cancer diagnosis, a 54% attend consultation due to breast mass from auto examination and 61% are referred from health centers.

An average of 0,7 cm more of difference was found from the clinical valuation of principal tumor respecting the real measure given by the histopathologic study. Only the 36% of the patients had at least a positive lymph node in the preoperative valuation, however, histopathologic results report that a 54% of patients did indeed had positive lymph node.

All resulting cancers, were ductal type and just a 23 % presented changes in favor of the aggressiveness of the illness respecting the grade of nuclear differentiation when comparing core biopsy with the histopathologic result of the anatomic piece. Likewise, a 56% of the patients presented changes in the final staging on TNM.

The 83% of the surgical interventions had an appropriate exeresis of the axillar lymph nodes to consider the armpit sufficiently dealt. Postoperative complications were present in a 32% of the patients with no further severe repercussion.

The mean difference method shows that there is no major statistic differences in the average of lymph nodes felt in the moment of the surgical event and it's respective removal, compared the total of positive lymph nodes in the histopathologic exam and the number of positive level 1 and 2 lymph nodes respectively.

When proximity analysis of dichotomized variant was done, no grouping was observed, which demonstrate that there is no typical pattern in the patients affected with breast cancer.

Conclusions: The fact of not having felt lymph nodes in the physical exam means that during the surgical procedure a slightly larger amount of lymph nodes is going to be found compared with preoperative palpation but whose difference is not large enough neither from statistical nor from clinical view.

Key words: Breast cancer, lymphadenectomy, armpit emptying, stratification.

1. INTRODUCCION

La mama ha sido considerada desde tiempos antiguos como símbolo de feminidad, belleza, sexualidad y fertilidad, por lo que la pérdida de una o ambas conlleva a la mujer a conflictos importantes que afectan su calidad de vida.

Desde hace 3000 años A. C. ya se describía tumoraciones mamarias en algunas mujeres y hasta el momento ha cobrado esta patología mucha importancia; con los avances en los estudios anatómo-fisiológicos en el renacimiento, se logró a desarrollar procedimientos quirúrgicos, que han ido evolucionando favorablemente para aliviar a la paciente².

La patología maligna mamaria representa un auténtico inconveniente para todos los sistemas de salud a nivel internacional, debido a múltiples factores entre los que constan su gran incidencia y prevalencia, y la importancia de las alteraciones anatómo-fisiológicas propias de la enfermedad; además se debe recordar que las pacientes sobrellevan una conmoción tanto psicológica como económica⁵⁵.

Esta patología es una enfermedad crónica que no tiene una evolución definida. Está descrito que en un 10% de las pacientes afectas puede evolucionar tan lentamente que permite a una paciente inoperable vivir más de 12 años. Así como también, 10 a 20% de pacientes que presentan metástasis importante cuando el tumor principal es menor a 1 cm⁵⁵. Estas son razones por las que se requiere un diagnóstico temprano

con su respectiva estadificación para instaurar el tratamiento idóneo para cada paciente⁷⁰.

El enorme problema de salud que significa en la actualidad el cáncer de la mama se refleja en el hecho de que en América Latina y el Caribe casi 300 000 mujeres mueren anualmente por esta enfermedad. En otras palabras, esta neoplasia causa la muerte de 83 mujeres por día, o sea, que cada hora fallecen tres mujeres víctimas del cáncer de mama¹⁶. Según publicaciones del año 2013 de la Organización Panamericana de la Salud, las tasas de mortalidad por cáncer de mama se encuentran en incremento en nuestro país⁹², encontrándose actualmente en el segundo lugar después del cáncer gástrico⁹³. El Registro Nacional de Tumores en su libro Epidemiología del Cáncer en Quito 2003–2005, menciona que el año 2005 la tasa de incidencia es de 35.8 y la tasa estandarizada de 40.8, es decir que casi se ha duplicado en 20 años, pues en 1985 era de 17.4 y 25.3 respectivamente. Esta tasa la ubica como el tumor más frecuente de las mujeres de Quito, que además sigue ocupando el primer lugar cuando se compara con otras regiones del Ecuador. La provincia de más baja incidencia es Manabí con 14 x 100.000⁹⁴.

En décadas anteriores el Ecuador ocupó el puesto 49 en frecuencia cuando se lo comparaba con otros países, hasta el año 2005 ocupaba el puesto 56, seguramente por la introducción de nuevos registros, pues como se analizó anteriormente la tasa de incidencia sigue incrementándose en aproximadamente un 0.6% anual⁹⁴.

Por otro lado, no se cuenta con estudios de gran dimensión para evaluar los beneficios de las exploraciones de las mamas por parte de las propias pacientes,

aunque se admita que puedan resultar benéficas¹⁶. Queda el recurso de la mamografía que puede reducir la mortalidad hasta un 23% en mujeres de 50 o más años de edad, pero que no es un estudio fácil de aplicar en muchas regiones de bajo desarrollo tecnológico¹⁶. Estos hechos hacen que la carga que representa el cáncer mamario sea un motivo de preocupación entre los especialistas y que se aconseje, muy prudentemente, que los programas de tamizaje, de por sí costosos, se realicen solo cuando se disponga de los recursos adecuados para el diagnóstico y tratamiento¹⁶.

Existen factores de riesgo claramente conocidos como mujeres perimenopáusicas, caucásicas o de descendencia judía, mujeres con antecedentes personales y familiares de cáncer mama, la predisposición genética dada por las mutaciones a los genes 1 o 2 del cáncer de mama (*BRCA1* o *BRCA2*), antecedentes de cáncer ovárico, exposición a estrógenos y progesterona mencionando en este caso, las menarquias tempranas o las menopausias tardías, los embarazos tardíos o la ausencia de lactancia. También se menciona que la terapia hormonal de la menopausia y el uso prolongado de anticonceptivos orales aumentan levemente el riesgo de desarrollar cáncer de mama; así como también la exposición a radiación como la proveniente de radiografías o cabinas de bronceado⁴⁰.

El incremento de cáncer de mama es alarmante. La relación con genes de riesgo ha sido demostrada; pero hay evidencias convincentes de otros factores predisponentes, particularmente hormonales. Como se sabe, la lactación disminuye el riesgo porque la masiva apoptosis que ocurre favorece la eliminación de células con daño del DNA⁹⁵. Lamentablemente, esta práctica se ha reducido por las exigencias del trabajo

remunerado que necesitan muchas madres. Sobrecarga calórica en la niñez puede adelantar la menarquia y retrasar la menopausia, lo cual amplifica la "ventana" estrogénica de riesgo⁹⁵. La presencia de sobrepeso temprano ha sido documentada por algunos estudios locales⁹⁶. La ganancia de peso durante la adultez y el aumento de la masa grasa, especialmente abdominal, se asocian a cáncer de mama postmenopáusico⁹⁵.

El cáncer de mama en etapas iniciales se presenta de manera clínica en la mayoría de los casos, es decir que solamente es detectable por estudios de imagen (mamografía, ultrasonido y resonancia magnética), en menor proporción por clínica (tumores palpables); sin embargo otra forma de presentación común es como un tumor no doloroso que hasta en 30% se asocia a adenopatías axilares⁷⁰. Clínicamente el cáncer de mama se presenta en casi un 80% de los casos como una tumoración indolora, sin embargo, en un 10% de pacientes presentan un dolor como síntoma inicial, aunque no se palpe tumor alguno. El otro 10% restante se encuentra gracias al examen físico de la propia paciente o bien por estudios de tamizaje. Raramente los síntomas iniciales se presentan en las regiones axilares o supra-claviculares⁵⁵.

La sintomatología del cáncer de mama puede ser muy variada dependiendo la estirpe de la patología; por ejemplo, puede presentarse sangrado a través del pezón como en el carcinoma papilar, piel eczematosa como en la enfermedad de Paget, aspecto erisipelatoide como en el carcinoma inflamatorio, entre otros⁵⁵. La valoración clínica y física por parte del profesional encargado debe ser muy detallada y prolija; examinando todos los cuadrantes e incluyendo las regiones axilares y supra

claviculares. Los estudios complementarios de diagnóstico necesarios para una adecuada estadificación son el ultrasonido y la mamografía. Cuando se tiene sospecha de mayor complejidad se pueden realizar otros exámenes como Rx de tórax, ultrasonido hepático hasta rastreo óseos para etapas más avanzadas⁵⁸.

Una vez que se tiene el diagnóstico, la enfermedad tiene que estadificarse para decidir cuál es el tratamiento más adecuado que favorezca al pronóstico de la paciente. Para esto, actualmente se utiliza un el sistema TNM, que valora el tamaño del tumor (T), la presencia de ganglios linfáticos circundantes al tumor (N) y su diseminación a otras estructuras orgánicas (M)⁴⁰⁻⁶²⁻⁷⁰. Con estas tres estadificaciones anatómicas relacionadas entre sí, se establece el grupo pronóstico y el tratamiento a realizar⁶²⁻⁷⁰. Además, el pronóstico de estas pacientes se basa en función de datos clínicos generales⁵⁵.

En los últimos años, se dispone de una nueva técnica para la valoración de los ganglios linfáticos llamada ganglio centinela. El concepto inicial de Ganglio Centinela se basa en la teoría del drenaje linfático de las células cancerígenas desde su localización inicial. Si nos referimos al orden cronológico de los precursores del concepto y la técnica, debemos hablar del Dr. Gould quien en 1960, instaura el concepto; posteriormente Chiappa en 1966 describió las comunicaciones linfáticas testiculares e inician el auge de los estudios sobre el tema. Kett en 1970, inicia estudios de Ganglio Centinela aplicados al cáncer mamario. Finalmente en el año 1992, Morton relaciona los resultados negativos histopatológicos de las muestras de linfadenectomía rutinaria con los estadios iniciales de cáncer⁹⁷. Krag en 1993 inicia

la nueva era del ganglio centinela con el uso de radioisótopos para la detección del mismo y es el primero en aplicar Tecnecio 99. Veronesi aportaría los respaldos para el uso de la sonda Gamma. Pero Miner en 1998 utiliza el Radiofármaco inyectado peritumoral y obtiene valores más altos de efectividad¹, dicha técnica se utiliza hasta la actualidad y en algunos casos con el uso de otros colorantes para aumentar más el valor predictivo del examen¹⁻⁹⁷.

En un consenso de varios conceptos se puede decir que es el primer ganglio linfático que encuentran las células tumorales al intentar diseminarse a través de la linfa, y cuya afectación o no, nos dan una idea histológica del estado de los Ganglios de Segundo y Tercer nivel y su utilidad radica en el correcto estadiaje y posterior tratamiento del cáncer⁹⁸.

La finalidad del examen es la simulación del viaje de una célula cancerígena desde el tumor primario hasta los ganglios linfáticos a través de sus conductos, para así localizar el primero de ellos que se ve afectado; para lograr esta detección se usa en la actualidad el Radiofármaco Tecnecio 99 en combinación con la inoculación de un colorante que será absorbido por los conductos y llevado al ganglio coloreándolo para su mejor identificación visual y, a la vez detectar el isótopo radioactivo mediante la sonda Gamma. El uso simultáneo de 2 técnicas aumenta la posibilidad de la detección¹⁻²³.

Pese a que existen consensos nacionales e internacionales que avalan el uso amplio y la utilidad del Ganglio Centinela; y en algunos casos como el consenso Venezolano

del 2009 donde se reunió a varios profesionales de ramas afines a la Mastología, entre ellas Oncología, Cirugía, Patología, etc., sigue siendo necesario el aporte de la validación del uso del Ganglio Centinela en contraparte al tratamiento quirúrgico directo como comprobación de su importancia¹⁸ debido a que también las linfadenectomías axilares presentan un sin número de posibles complicaciones que van desde infecciones de la herida quirúrgica hasta afectaciones del paquete vasculo-nervioso³⁶⁻⁴³⁻⁸³.

2. REVISION BIBLIOGRAFICA

2.1. HISTORIA DEL CANCER DE MAMA

La patología mamaria ha sido desde el inicio de los tiempos un acápite de gran importancia para la medicina. Al ser una enfermedad tan remota como la misma humanidad, se tienen datos muy antiguos de tratamientos que van desde invocaciones a divinidades y pociones hasta amputaciones mutilantes.

Los primeros datos de los que se tiene información se recogen del Papiro de Edwin Smith datados entre los años 3000 y 2500 a. C.¹⁻²⁻³. En estos, se habla de tratamiento de tumores mediante hierro y fuego¹. Este papiro se sabe que es, al menos, una generación más antiguo que el Papiro de Ebers³, el cual en una de sus páginas habla de 8 mujeres con tumores de mama⁴ y se evoca la posibilidad terapéutica, bien por procederes quirúrgicos, medicamentosos o por ignición⁵. Otros papiros egipcios como el de Nínive datado aproximadamente en el año 2250 a. C. ya se hace referencia a la mastectomía² y también, uno de los cuatro Veda hindús, el Yajurveda, que son tratados que datan del año 2000 a. C., afirma que la cauterización del tumor mamario es mejor que la extirpación con el escalpelo¹⁻²⁻⁶.

Aproximadamente en el año 450 a. C., Hipócrates aplica por primera vez el término cáncer -cangrejo-, y habla de la posibilidad de una relación entre el cese de la menstruación y el aparecimiento del tumor provocado por una aparente congestión mamaria. Describe a su vez, el caso de una mujer que presentaba flujo sanguinolento

a través del pezón⁵ y también sobre la indicación de cirugía en tumores ulcerados². Posteriormente, en el siglo I a. C., la Escuela de Alejandría presenta los primeros tratamientos no quirúrgicos como las purgas, sangre caliente del pato o un remedio que era considerado como el antídoto universal que tenía hasta 30 componentes llamado la triaca magna². En los años 30 a. C., Celsus profundizó en los conocimientos de la cirugía oncológica, siendo el primero en establecer los conceptos de eliminar también partes sanas del tejido (ablatio una cum partibus sanis)¹. Leonidas, en el año 180 d. C. describe las primeras observaciones de la clásica retracción de pezón. En el siglo II d. C., Galeno atribuye la aparición del tumor debido a un exceso de bilis negra y habla de la cirugía relatando la extirpación amplia de un tumor semejante a un cangrejo alcanzando el tejido sano¹⁻²; pero es Ezio de Amida en el siglo 6 d. C., quién describe la primera técnica de mastectomía basada en el método de la época: cortar y cauterizar¹. Y, en el siglo 7, Pablo de Egina realiza el Hypòmnema que es un compendio de toda la historia de la cirugía mamaria datada hasta ese momento². Para finales del siglo 8, el médico persa Rhazes hace énfasis en la extirpación completa de la mama cuando es posible, seguida de la cauterización de los bordes y evitando cirugías pequeñas porque favorecían las ulceraciones². Posteriormente, Avicena en el siglo X da una descripción sobre el cáncer mamario bilateral y Abulqasim manifiesta la necesidad de realizar exéresis completa de la mama aunque el tumor sea pequeño y los documenta en sus tratados de cirugía los cuales gozarían de gran prestigio hasta el siglo XVIII².

Fue apenas en el siglo XVI cuando Vesalio rechazó abiertamente las ideas de Galeno y propone una amplia extirpación quirúrgica de la mama desechando la técnica de

cauterización y adoptando la ligadura como método hemostático de las superficies cruentas resultantes de la cirugía. A mediados de este siglo, Ambrosio Paré, quien es considerado como el propulsor de la Cirugía Moderna, fue quien consideró por primera vez que las adenopatías axilares pudieran formar parte del mismo proceso patológico². Años después, dos médicos españoles propusieron nuevas teorías al respecto. Miguel Servet, mencionó que en la mastectomía radical también debería extirparse el músculo pectoral mayor y Fabricio D'Aquapendente sería el primero en realizar la extirpación sistemática de las adenopatías axilares².

A partir de este tiempo hasta el siglo XVI y XVIII, se afianza la necesidad de realizar amplias extracciones tanto de mama como de los ganglios axilares, sin embargo, la época estuvo marcada por una gran mortalidad de las pacientes intervenidas debido fundamentalmente a infecciones y hemorragias, ya que para esa época todavía no se tenían criterios refinados sobre antisepsia y anestesia. En esta etapa, muchos cirujanos inventaron un sinnúmero de armamentos quirúrgicos que fueron desde simples agujas de gran tamaño que atravesaban la mama con hilos de lino para realizar una tracción forzada hasta cuchillas semicirculares que se adaptaban a la mama y permitían una sección rápida y limpia de la misma. Apenas a partir de 1846, con la introducción de la inhalación de éter sulfúrico como técnica anestésica inventada por el dentista Thomas Morton, es cuando las pacientes serían sedadas para realizar las extracciones mamarias, ya que antes de este invento las intervenciones se realizaban con la paciente consciente. Años después, el cirujano inglés Joseph Lister implantaría la antisepsia quirúrgica con lo que se dió un gran avance en lo que respecta a la cirugía.

La primera técnica reglada de la mastectomía fue escrita por Charles Moore en 1867 quien también fue el primero en demostrar que la recidiva postoperatoria se debía a una intervención quirúrgica insuficiente. A finales del siglo XIX William Steward Halsted realiza la primera mastectomía radical donde se practicaba la extirpación completa de la mama incluyendo en el mismo acto quirúrgico la exéresis del pectoral mayor y el vaciamiento linfático completo, es decir, tanto del hueco axilar como de las fosas supra e infraclaviculares; posteriormente agregaría la exéresis del músculo pectoral menor. Es por esto, que es considerado como el pionero de la cirugía oncológica⁶. Años después se inician las hipótesis hormonales como causa de esta patología y es Albert Schinzinger quien propone la ooforectomía previa a la mastectomía basado en las teorías planteadas por Astley Cooper que mencionan el efecto del ciclo menstrual sobre el crecimiento del tumor. Para el siglo XX, hubieron muchos cirujanos que basados en el influjo hormonal de esta patología, practicaron desde suprarrenalectomías subtotales y bilaterales hasta hipofisectomías como medida para suspender las fuentes de estrógenos⁷. En 1961, un grupo de médicos dirigidos por el Doctor P. Folca demostró la existencia de receptores estrogénicos en los tumores mamarios². Así mismo, se practicaron varias técnicas quirúrgicas que incluyeron desde la exéresis de la aponeurosis del recto anterior del abdomen, de los músculos serrato y subescapular y de los ganglios supraclaviculares; extirpación de la cadena mamaria interna y mediastínica hasta la más agresiva de las cirugías de cáncer mamario en la cual se realizaba la desarticulación inter-escapulo-mamotorácica del miembro superior homolateral al tumor mamario. Ésta última técnica fue practicada alrededor de 1949 por Antonio Prudente, médico brasileño¹⁻². Los

resultados esperados con estas intervenciones radicales no fueron los esperados, es entonces cuando se decide someter a los tumores a radiaciones ionizantes encontrando un aumento significativo en la supervivencia de las pacientes⁶. Ya con estos datos, los cirujanos de la época se empeñan en realizar intervenciones menos agresivas, como por ejemplo Patey y Dyson quienes conservan el músculo pectoral mayor demostrando mejores resultados tanto funcionales como estéticos sin afectar la tasa de supervivencia². En la década de los años 70, Umberto Veronesi y Bruno Salvadori realizan estudios comparativos entre la mastectomía radical clásica de Halsted con una cuadrantectomía más linfadenectomía axilar completa seguida de radioterapia sobre el área intervenida encontrando resultados muy prometedores. Éstos se pusieron de manifiesto rápidamente a nivel mundial ya que demostraban que la intervención era tan satisfactoria tanto para pacientes con ganglios negativos como positivos y aunque el control local de la enfermedad era mayor con la mastectomía, las recidivas eran controlables en la mayoría de casos en que se presentaban sin afectar la supervivencia¹. En 1991, en el National Institute of Health Consensus Conference afirma que el tratamiento conservador confiere una supervivencia semejante a la mastectomía y que puede ser utilizada en pacientes con cáncer en estadio I y en determinadas pacientes con estadio II¹⁻⁶. La tendencia actual hacia actitudes quirúrgicas más conservadoras no significa la erradicación de la mastectomía. Ya con esta información, se empieza a cuestionar la necesidad de realizar la disección de la axila, es entonces cuando el médico paraguayo Ramón Cabañas en 1976 propone el término de ganglio centinela, que consiste en la biopsia sistemática de éste, para considerar si la linfadenectomía era necesaria o no⁸.

Los grandes avances en el diagnóstico tanto anatomopatológico como de imagen, la incorporación de la inmunohistoquímica, los progresos en radioterapia, los nuevos descubrimientos en los tratamientos sistémicos favorecen en conjunto a un gran impacto en la supervivencia de las pacientes afectadas.

2.2. EPIDEMIOLOGÍA

Ya se ha dicho que esta patología representa un gran problema para los estamentos gubernamentales de salud mundial. Las tasas de mortalidad, que durante largo tiempo se incrementaron, han logrado revertirse en los países donde se utiliza ampliamente la mamografía de pesquisa y muestran su efecto en el diagnóstico oportuno. En forma paralela, la investigación ha producido nuevas opciones terapéuticas, muchas de las cuales tienen un costo elevado. Por consiguiente, la epidemia de cáncer de mama representa un nuevo desafío para el financiamiento y la protección financiera del sistema de salud, en particular para los países en desarrollo⁹.

El cáncer de mama constituye una problemática de salud actual; ocupa la segunda causa de cáncer en el mundo. Es curable en más de 95% de los casos, siempre que se detecte tempranamente¹⁰. La asociación española contra el cáncer estima que el riesgo de padecer esta patología es alrededor de 1 por cada 8 mujeres; y de éstas, una de cada 28 tiene riesgo de morir por esa enfermedad^{12, 13}. En el hombre, el cáncer es un padecimiento raro y se calcula que uno de cada 400 fallecerá por esta causa¹¹.

Desde hace algunos años, existe un descenso de la incidencia del cáncer de mama en mujeres menores de 50 años, luego de la generalización de la mamografía; sin embargo, la incidencia de esta patología es mayor en mujeres después de los 50 años¹⁰. Los últimos datos revelan que más del 55% de las muertes por cáncer de mama se presentan en los países de ingresos bajos y medios^{14,18}. En el año 2020, alrededor de 70% de los casos de esta enfermedad se presentarán en el mundo en desarrollo^{15,18}.

A nivel mundial su frecuencia varía ampliamente; países de Norteamérica y Europa tienen frecuencia más alta y países de Asia y África tienen la más baja. En general, los países latinoamericanos también tienen baja frecuencia, a excepción de Argentina y Uruguay, los cuales tienen tasas similares a la de los países europeos. Este hecho podría explicarse por el origen mayoritariamente europeo de su población, a diferencia del resto de países latinoamericanos, donde el mestizaje entre indígenas, europeos y negros es la característica predominante¹¹. A pesar de que en los países del norte de Europa, Canadá y Estados Unidos se ha observado disminución evidente de la mortalidad por cáncer de mama, gracias al uso generalizado de la mamografía de screening y a la disponibilidad de mejores tratamientos, esta disminución no ha sucedido en países mediterráneos o exsocialistas europeos, como: España, Portugal, Grecia, Italia, Hungría y Polonia¹¹.

En América Latina y el Caribe esta epidemia tiene una presencia conspicua. Las tasas de mortalidad por cáncer de mama han aumentado en la gran mayoría de los países de esta región desde hace por lo menos 40 años^{16,18}. Se calcula que en esta

parte del mundo se diagnostican alrededor de 100 mil casos anuales de cáncer de mama y que por esta causa fallecen al año 35 mil mujeres^{14,18}.

Los cambios demográficos y en los estilos de vida que se produjeron en las últimas décadas en la mayoría de los países de Asia, África y América Latina modificaron la exposición de sus poblaciones a los riesgos asociados al cáncer en general y al cáncer de mama en particular. La ampliación del acceso a servicios sanitarios y agua potable, las mejoras en la nutrición y el incremento en las coberturas de vacunación, entre otros factores, dieron lugar a un descenso de la mortalidad infantil que, a su vez, dio origen a una disminución de la fecundidad y un aumento de la expectativa de vida. Entre 1965 y 2005 la esperanza de vida al nacer en los países en vías de desarrollo se incrementó de 50 a 65 años¹⁷. Esto ha hecho que las mujeres de estos países estén alcanzando edades en las que es más común desarrollar cáncer de mama. A esto habría que agregar el acelerado proceso de urbanización que se está presentando en estos rincones del mundo, que se asocia a cambios en los patrones de reproducción y vida. Al igual que en las naciones desarrolladas, las mujeres de los países de menores ingresos están posponiendo para edades más avanzadas el inicio de la maternidad, están teniendo menos hijos y ya no se muestran tan dispuestas a amamantar como las mujeres de las generaciones previas, factores todos ellos que influyen en el desarrollo del cáncer de mama. El sedentarismo y el consumo de alimentos de bajo valor nutricional, además, están produciendo serios problemas de sobrepeso y obesidad que también incrementan el riesgo de sufrir este padecimiento^{17, 18}.

Sobre los datos de mortalidad de esta patología, la OMS reportó que 31% de las muertes ocurrieron en países de ingresos altos, 44% en las naciones de ingresos medios y 24% en los países pobres. En países latinoamericanos y de El Caribe, el cáncer de mama representó el 18% del total de las defunciones por tumores malignos¹⁹. En Barbados, Bahamas, Trinidad y Tobago, Argentina y Uruguay entre 20 y 25% de las muertes por neoplasias malignas en las mujeres se debió a esta neoplasia. Cifras del año 2005 muestran que la mortalidad en los países de El Caribe inglés y el Cono Sur, es la más alta en la región, en contraste con la que se registra en Centroamérica. El riesgo de morir en las mujeres que viven en Bahamas, Barbados, Trinidad y Tobago, Argentina, Cuba y Uruguay es cuatro a cinco veces más alto que en Salvador, Nicaragua, Guatemala y México¹⁹.

La tendencia analizada desde 1979 a 2005 en los países de esta región del planeta se puede dividir en tres grupos: a) los países donde ha disminuido la mortalidad (Argentina, Uruguay y Bahamas); b) los que mantienen una tendencia estable en los últimos 20 años (Cuba, Chile, Trinidad Tobago, Barbados); y c) los países en los que aumenta la mortalidad. Destaca el notorio incremento en países como México (84%) o Venezuela (54%) y, en menor proporción, Brasil, Costa Rica o Colombia^{19,20}. Al igual que en otras latitudes, en los países centroamericanos el incremento es muy acentuado debido a la baja mortalidad registrada hace 25 años. Varios estudios confirman que la mortalidad en la mayoría de los países latinoamericanos va en aumento, en particular en los países que contaban con una mortalidad relativamente baja, como Colombia, Costa Rica, Ecuador, México y Venezuela^{19,20}. Al ajustar la tendencia de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres de 25 años y mayores se

observa que sólo en Uruguay la disminución es estadísticamente significativa. En los otros países en los que la mortalidad desciende, la tendencia no es significativa^{19,21}.

Se conoce que las tasas de supervivencia en pacientes afectas varían dependiendo de la región geográfica y realidad económica del país. Por ejemplo, países como Japón, Estados Unidos, Canadá y Suecia tienen una tasa de supervivencia mayor al 80% mientras que en países en vías de desarrollo se documentan cifras menores al 40%^{22,23}. Estas cifras responden fundamentalmente a la falta de proyectos para la detección temprana de la enfermedad pero también a inadecuados y/u obsoletos procedimientos de diagnóstico y tratamiento²³.

En lo concerniente a nuestro país, esta neoplasia es la primera en incidencia después del cáncer de piel no melanocítico entre las mujeres del Ecuador, con un estimado de 1882 casos nuevos cada año, una tasa estandarizada de 30,8 por 100,000 y el 17,3% de todos los cánceres²⁴. Según los datos obtenidos en el año 2010 por el registro de Estadísticas Vitales sobre nacimientos y defunciones del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del Ecuador (INEC), reportan respecto a morbilidad, un total de 470 mujeres fallecidas por cáncer de mama, ubicando a esta patología como la décimo cuarta causa de mortalidad femenina, y la tercera por cáncer después de las neoplasias malignas de útero y estómago con 722 y 679 mujeres fallecidas respectivamente²⁵. Según estos mismos registros, del total de las 26.786 mujeres fallecidas por diferentes causas en el Ecuador durante el año 2010, solamente el 1,8% correspondieron a decesos como consecuencia del cáncer de mama, con una tasa de

6,6 por cada 100.000 habitantes²⁵. Es decir que entre 6 a 7 mujeres de cada 100.000, mueren a causa del cáncer de mama en nuestro país por año²⁵.

Los registros hospitalarios de tumores de los hospitales de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA), documentan que en la ciudad de Quito se registra una tasa de incidencia para el cáncer de mama de 35,6 por cada 100.000 habitantes²⁴, para las ciudades de Guayaquil y Cuenca estas tasas son de: 26,4²⁶ y 31,3²⁷, respectivamente, con un crecimiento anual estimado de 0,6%. En lo que respecta a la presentación de casos por grupos de edad, la tasa de incidencia incrementa directamente proporcional a la edad, llegando a su pico más alto en el grupo de 60 a 64 años de edad con una tasa de 140 por 100.000 habitantes²⁴. Por los datos antes expuestos, nuestro país se encuentra ubicado en la posición 56 de frecuencia respecto al cáncer de mama en relación a los 60 países registrados en el IX volumen de “Cancer Incidence in Five Continents” de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) y la Asociación Internacional de Registros de Cáncer²⁸. Como dato adicional sobre el estadiaje, la mayor concentración de diagnóstico se realizó en el estadio clínico II con el 45%, seguido por los estadios clínicos III y IV con el 20% y 17% respectivamente²⁴. Esto demuestra que en el Ecuador, la mayoría de los diagnósticos positivos para malignidad se realizan en etapas clínicamente detectables, lo que refleja un deficiente sistema para detección oportuna y temprana del cáncer, incrementando la posibilidad de mortalidad y los costos asociados al tratamiento; esto a su vez refleja las deficiencias en estrategias de tamizaje asociadas a la dificultad de accesibilidad a servicios de salud existente sobre todo en áreas rurales.

Además, actualmente, el cáncer de mama es la principal causa de discapacidad en países en vías de desarrollo²⁹. Análisis recientes de las tendencias de mortalidad y morbilidad ilustran la carga de la enfermedad en los países en desarrollo. Como proporción de todos los años de vida ajustados por discapacidad (AVISAs) perdidos por cáncer, el cáncer de mama supera al cáncer cérvicouterino y prostático en las regiones en vías de desarrollo del mundo, con excepción de Asia subcontinental y África subsahariana^{30, 31}. En la región de Latinoamérica y el Caribe, el cáncer de mama es la principal causa de AVISAs perdidos por cáncer, y corresponde a 9%, seguido por el cáncer cérvicouterino con 7%. Estas diferencias son incluso mayores en otras regiones. En Europa y Asia Central, así como el Medio Oriente y África del Norte, el cáncer de mama es causante de tres a cuatro veces más AVISAs perdidos por cáncer que el cáncer cérvicouterino y el prostático, y dos veces mayor en la región de Asia Oriental y del Pacífico^{30,31,32}.

Debido a la alta incidencia y prevalencia del cáncer de mama en los países desarrollados existen numerosos estudios epidemiológicos que establecen sus causas; sin embargo, esto no ocurre en los países en vías de desarrollo, donde estos estudios son menos numerosos³³. Por esta razón, el ejercicio de la medicina en estos países frecuentemente se basa en información foránea, que muchas veces no refleja en forma confiable y fidedigna los aspectos epidemiológicos, demográficos y clínicos de nuestras poblaciones³⁴.

La última información proporcionada confiable sobre cáncer de mama es la proporcionada por el IARC que fue publicada en el año 2007 en el último volumen del “Cancer Incidence in Five Continents” teniendo en cuenta que los datos corresponden al periodo entre 1998 y 2002³⁵. Estas estimaciones registradas y analizadas por el proyecto GLOBOCAN del IARC no incluyen a todos los países de América Latina y El Caribe, ni son necesariamente representativos de la población del mismo país al que hacen referencia. Los registros del cáncer cubren tan sólo 16% de la población mundial en relación con la incidencia y 29% de la población en cuanto a la mortalidad^{35, 36}. Los únicos países latinoamericanos que cuentan con sitios registrados en IARC son Argentina, Brasil, Chile, Uruguay, Perú, Ecuador, Costa Rica, Honduras, Cuba y Trinidad y Tobago^{19,35}.

Por todo lo anterior, es inaceptable que sean tan pocos los países que cuentan con un registro nacional de cáncer con los estándares que establece la IARC, que permita a los países diseñar mejores políticas de prevención y control del cáncer mamario. Las cifras demuestran que la tendencia del cáncer de mama va en aumento en toda la región y que sin un mejor sistema de información no habrá condiciones para evaluar el impacto de la detección oportuna y el tratamiento adecuado¹⁹.

2.3. FACTORES DE RIESGO

Existen factores de riesgo claramente conocidos. Para un mejor análisis de cada uno de ellos estos serán divididos en 4 grupos: los factores biológicos, los factores iatrogénicos o ambientales, los relacionados con antecedentes reproductivos y los relacionados con los estilos de vida³⁷.

Dentro de los **factores de riesgo biológicos** están los más elementales como el género. El sexo femenino claramente es un factor de riesgo debido al desarrollo y función de este órgano en la mujer. Sin embargo, se observan casos en los hombres en alrededor del 1% a nivel mundial¹¹. También la incidencia de cáncer de mama aumenta progresivamente con la edad de la mujer. Antes de los 20 años su diagnóstico es excepcional³⁸. Su frecuencia se incrementa rápidamente hasta alcanzar la máxima entre los 40 y 54 años. Después, hay descenso paulatino a partir de la quinta década^{11,39,40}.

La raza y el origen étnico también tienen su importancia. Si bien las mujeres blancas tienen más posibilidades de desarrollar cáncer de mama, las mujeres negras son más propensas a morir a causa de la enfermedad. Aún no están claros los motivos para las diferencias en la supervivencia y probablemente se vinculen con factores socioeconómicos y biológicos⁴⁰.

Es evidente que existe aumento de riesgo considerable cuando hay antecedentes de cáncer de mama, especialmente si la neoplasia se manifestó en edad premenopáusicas,

o en forma bilateral, en familiares de primer grado de consanguinidad, con incremento de riesgo de 1.5 a 3 veces con respecto al esperado en la población general^{11,38,39,40}. Si son varios los familiares consanguíneos afectados el riesgo puede elevarse cinco a nueve veces más¹¹. Desde el punto de vista de factores de herencia, 66% de los cánceres de mama diagnosticados son de tipo esporádico, es decir, sin antecedentes familiares, al menos durante las dos últimas generaciones. 29% son de tipo familiar, asociado con historia familiar de cáncer mamario que incluye uno o más parientes de primero o segundo grado³⁸. Alrededor del 5% de los cánceres de mama corresponden al llamado cáncer de tipo hereditario por mutación de determinados genes^{11,38}. Sin embargo, es importante saber diferenciar los términos de cáncer familiar y de cáncer hereditario. En el cáncer mamario familiar uno o varios casos de neoplasias existen en una misma familia, pero no tienen como denominador común la transmisión autosómica dominante. El cáncer hereditario es el que se produce por transmisión autosómica dominante (padre-hijos-nietos), a partir de la aparición de un tumor maligno en una persona. Se manifiesta en múltiples generaciones y afecta a varios miembros de una misma familia³⁸.

Se han identificado al menos dos oncogenes supresores denominados BRCA1 y BRCA2 relacionados con el control de proliferación, expresión génica y reparación del daño producido en el DNA^{11,38,40}. El gen BRCA1 está localizado en el brazo largo del cromosoma 17 y su mutación está relacionada con: incremento sustancial en el riesgo de cáncer de mama y ovario y a edad más temprana de aparición, y el gen BRCA2 el cual se localiza en el brazo largo del cromosoma 13. Su presencia representa un riesgo de 85% de desarrollar cáncer de mama durante la vida pero con

sólo 10 a 20% de riesgo de desarrollar cáncer de ovario³⁸. Se transmiten por herencia autosómica dominante³⁸. Las alteraciones corresponden a mutaciones puntuales, inserciones y deleciones. Cuando estos genes están alterados y son heredados, se asocian a un riesgo mucho mayor de desarrollar cáncer de mama y de ovario durante toda la vida debido a que las proteínas codificadas por estos genes mutados influyen en la reparación del DNA y en el control de la replicación de las células epiteliales de la mama³⁸.

Los antecedentes patológicos también tienen gran importancia³⁷. El antecedente de haber sido tratada con anterioridad de un cáncer de mama aumenta el riesgo de presentar un segundo cáncer primario en la mama tratada u otro cáncer en la mama contralateral^{11,41}. El riesgo relativo se ha calculado entre 1.7 y 4.5. Si la mujer es menor de 40 años el riesgo relativo de cáncer de mama se eleva a 8.0. En otras palabras, el riesgo de desarrollar un segundo cáncer de mama en la mujer ya tratada por la enfermedad es de 4 a 8 por 1.000 años-mujer, es decir, un riesgo menor de 1% por año³⁸. Las hiperplasias ductales atípicas y lobulillares atípicas se asocian a un mayor riesgo de cáncer mamario⁴². Si se describen estas lesiones en un estudio histológico, el riesgo relativo de desarrollar un cáncer de mama en el futuro es 4.4 si no hay antecedentes familiares. Si además existe historia familiar de cáncer de mama, el riesgo relativo se eleva a 8.9³⁸. El carcinoma lobulillar in situ, que se describe habitualmente en forma incidental en una biopsia mamaria, no es considerado un cáncer sino más bien un marcador de alto riesgo de desarrollar posteriormente un cáncer infiltrante sea en la misma mama o en la mama contralateral³⁸. El estudio de prevención de cáncer de mama del National Surgical

Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 demuestra que el riesgo de desarrollar cáncer de mama a los 4 años de seguimiento, en mujeres portadoras de carcinoma lobulillar in situ fue de 13 casos por cada 1.000 mujeres observadas⁴³. Además, existe una serie de síndromes hereditarios relacionados con el cáncer de mama, como: Li-Fraumeni, Peutz-Jeghers, Muir-Torre y enfermedad de Cowden^{11,41}.

Existe una correlación entre la duración de la vida menstrual y reproductiva con el riesgo de desarrollar cáncer de mama. La menarquia precoz, antes de los 12 años de edad, se asocia a un leve aumento del riesgo relativo de cáncer de mama de 1.8 al comparar con edad de menarquía después de los 13 años. La menopausia tardía, después de los 55 años de edad, tiene un riesgo relativo igual a 2 con relación a mujeres con edad de menopausia antes de los 45 años. Esto indica que aquellas mujeres que tienen 40 o más años de actividad menstrual tienen el doble de riesgo de desarrollar cáncer de mama que aquellas con 30 o menos años de ciclos menstruales, lo que indica que el tiempo de exposición de la mama a esteroides ováricos influye en el riesgo de cáncer^{11,38}. La menopausia artificial por castración quirúrgica, antes de los 40 años, ha demostrado disminuir significativamente el riesgo¹¹.

Los **factores de riesgo ambientales** se basan principalmente en la exposición a radiaciones ionizantes, principalmente durante la etapa intraútero o en la adolescencia³⁷. La energía de la radiación produce radicales libres que pueden causar alteraciones en el ADN. Se estima que el riesgo de desarrollar un cáncer de mama asociado a radiación es proporcional a la dosis recibida e inversamente proporcional a la edad en que la mujer recibió las radiaciones⁴⁵. Un estudio señala que niñas o

adolescentes irradiadas por Linfoma de Hodgkin antes de los 16 años de edad tienen más de 20 veces de riesgo de desarrollar cáncer de mama que la población general⁴⁶. La radioterapia de la mama o de la pared torácica por cáncer de mama irradia también la mama opuesta lo que podría representar un riesgo bajo de inducción de cáncer contralateral aunque ello no constituye una contraindicación para la radioterapia como parte importante del tratamiento del cáncer de mama, más bien es un llamado de atención al radioterapeuta para tener el debido cuidado en la optimización de las técnicas de tratamiento³⁸. La mamografía, realizado con los equipos actuales no se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama. La dosis que recibe la mama con este examen es menor que 0.3 cGy^{38,45}.

Dentro de los **factores de riesgo relacionados con los antecedentes reproductivos** la paridad representa una variable epidemiológica importante³⁷. El cáncer de mama es más frecuente en nulíparas pero el embarazo ejerce un efecto protector sólo si ocurre antes de los 20 años y si los embarazos llegan a término^{11,38}. La hipótesis del porqué de este efecto protector se sustenta en que durante la primera mitad del embarazo se produce la proliferación de células mamarias y luego disminuye durante la segunda mitad, cuando se realiza la diferenciación del epitelio mamario, lo que disminuye el riesgo de oncogénesis. Esto explicaría por qué el riesgo de cáncer de mama no se reduce en los embarazos que no llegan a término¹¹. La primiparidad después de los 35 años aumenta cinco veces el riesgo de cáncer de mama con relación a aquellas que tuvieron su primer hijo antes de los 20 años^{11,38}. Algunos estudios señalan una leve reducción del riesgo que es directamente proporcional a la duración de la lactancia y que es más notorio en la mujer joven⁴⁴. Una posible

explicación a esta reducción de riesgo es atribuida a la amenorrea de lactancia con la consecuente disminución del número de ciclos menstruales y con ello la disminución de la exposición de la mama a los esteroides ováricos³⁸. Se ha demostrado mayor efecto protector en las poblaciones asiáticas y en México, entre las poblaciones indígenas y de menores niveles socioeconómicos, donde la duración de la lactancia es sustancialmente mayor¹¹.

Respecto al uso de anticonceptivos orales combinados, se dispone de un meta-análisis realizado en 1996 que relaciona el riesgo de cáncer de mama con el uso de la píldora anticonceptiva combinada. Se reanalizaron los datos de 53.000 mujeres con cáncer de mama y 100.000 mujeres sin cáncer de mama provenientes de 54 investigaciones realizadas en 25 países lo que constituyó el 82% de todos los estudios realizados con más de 100 casos de cáncer de mama cada uno⁴⁷. Los resultados de este análisis demuestran que mientras la mujer usa anticonceptivos orales combinados hay un pequeño pero significativo aumento del riesgo de cáncer de mama. El Riesgo Relativo alcanza a 1.24, es constante y mantenido e independiente del tiempo de uso de la píldora, de otros factores de riesgo para cáncer de mama y del tipo de formulación anticonceptiva. Al suspender la píldora, el riesgo de cáncer de mama desciende paulatinamente y sólo 10 años después de la discontinuación, el riesgo se iguala al de las mujeres que nunca emplearon el método. Este estudio se aplica solo para las formulaciones anticonceptivas empleadas hasta el año 1975⁴⁷. Con las formulaciones actuales no se aprecia aumento del riesgo de cáncer de mama, ni siquiera para las portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2.

No existen aún datos consistentes con relación a otros tipos de anticoncepción hormonal y riesgo de desarrollar cáncer de mama³⁸.

Se adiciona también, hablando sobre factores de riesgo, los tratamientos hormonales de apoyo en la menopausia. El uso de estrógenos exógenos conjugados en la terapia hormonal de la menopausia, administrada por periodos prolongados (mayor de cinco años), incrementa al 2% anual el riesgo de las mujeres postmenopáusicas en estudios de metaanálisis¹¹. Este riesgo permanece durante los cinco años posteriores a la suspensión de la terapia hormonal y sólo después de ese tiempo se iguala el riesgo al de las mujeres que nunca usaron terapia hormonal de reemplazo⁴⁸. El uso combinado de estrógenos y progestágenos, continuos o secuenciales, incrementa aún más el riesgo de cáncer de mama (51% mayor cuando los utilizan más de cinco años), lo que ha llevado a suspender el reclutamiento de pacientes en varios estudios prospectivos que se realizan en Europa y Estados Unidos^{49,50}.

Los malos hábitos tanto de alimentación como de actividad física se encuentran dentro de los **factores de riesgo relacionados con estilo de vida**. El tipo de dieta pudiera influir en el riesgo de cáncer de mama. La mayor frecuencia de esta enfermedad en Estados Unidos y Europa y la baja incidencia en Asia y América Latina se han correlacionado con el mayor consumo de grasas animales y azúcares refinados en la alimentación occidental⁵¹. Como explicación, se ha dicho que la alimentación rica en proteínas y grasas promueve el desarrollo sexual precoz, con menarquia temprana, y contribuye a la obesidad, que a su vez conduce a la conversión mayor de androsteniona en estrona y al aumento de la secreción de

prolactina hipofisiaria. Se observa, por ejemplo, que en la alimentación típica de las japonesas, que tienen baja tasa de cáncer de mama, del 10 al 25% de las calorías que consumen es de origen graso, a diferencia de la alimentación de las estadounidenses, en quienes del 40 al 45% de las calorías son de origen graso y tienen tasa elevada de cáncer de mama⁵². Para explicar esto se ha dicho que son específicamente las grasas poliinsaturadas las relacionadas con cáncer de mama. Se especula que las mujeres de poblaciones mediterráneas, como Grecia, Italia y España, cuya alimentación es rica en grasas saturadas provenientes del aceite de oliva, tienen menor tasa de incidencia de cáncer de mama que los países noreuropeos. Se propone, incluso, que el aceite de oliva ejerce cierto efecto protector^{11,52}. Se ha sugerido también un efecto protector al mayor consumo de frutas, verduras y antioxidantes naturales³⁸.

Se ha sugerido que la estatura, el volumen mamario, la estructura corporal, el sedentarismo y la obesidad tienen una relación con el apareamiento del cáncer de mama^{11,37,38,39,40}. Las mujeres cuya talla es mayor a 167 cm tienen mayor riesgo que las que miden menos de 159 cm. Las mujeres altas y delgadas con mamas grandes tienen mayor riesgo, sobre todo antes de los 45 años. La distribución de la grasa, principalmente en abdomen, en las mujeres postmenopáusicas aumenta el riesgo de cáncer de mama debido a que aumenta la aromatización de andrógenos lo que conlleva a un aumento de los estrógenos endógenos³⁸. Las mujeres que aumentan de peso más de 27 kg de su juventud a la edad madura tienen el doble de riesgo de padecer cáncer de mama^{39,40,52}.

Además, el consumo de alcohol se asocia a un moderado aumento del riesgo de cáncer de mama que depende de la dosis ingerida. El consumo moderado se relaciona con riesgo relativo de 1.5 elevándose a 2.5 si la ingesta es elevada sobre 12 gramos diarios^{37,53}. Las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama o BRCA positivos aumentan considerablemente el riesgo si fuman cigarrillos independientemente de la cantidad^{37,54}. También existen datos que la exposición a radiación como la proveniente de radiografías o cabinas de bronceado aumentan levemente el riesgo de desarrollar cáncer de mama⁴⁰.

El incremento de cáncer de mama es alarmante. La relación con genes de riesgo ha sido demostrada; pero hay evidencias convincentes de otros factores predisponentes, particularmente hormonales. Como se sabe, la lactación disminuye el riesgo porque la masiva apoptosis que ocurre favorece la eliminación de células con daño del DNA⁸. Lamentablemente, esta práctica se ha reducido por las exigencias del trabajo remunerado que necesitan muchas madres. Sobrecarga calórica en la niñez puede adelantar la menarquia y retrasar la menopausia, lo cual amplifica la "ventana" estrogénica de riesgo⁸. La presencia de sobrepeso temprano ha sido documentada por algunos estudios locales⁹. La ganancia de peso durante la adultez y el aumento de la masa grasa, especialmente abdominal, se asocian a cáncer de mama post-menopáusico⁸.

2.4. PRESENTACIÓN CLÍNICA

En la mayoría de casos, el tumor es identificado en primera instancia por la misma paciente ya sea durante sus actividades de aseo personal o también mediante la realización del auto-examen mamario encontrando algún tipo de deformación, masa, secreción o retracción de piel en la superficie mamaria, en la areola y/o en el pezón. La sospecha que precede al diagnóstico del cáncer mamario en un 75% a 80% de los casos es la aparición de una masa indolora. Un 10% de los casos presentan como síntoma inicial dolor sin que se encuentre presente una masa o nodulación palpable y otro 10% de pacientes descubren la tumoración secundariamente a exámenes de rutina o imagen. Esporádicamente los ganglios linfáticos tanto axilares como supraclaviculares son los primeros en presentar molestias inicialmente y más raro aún son las metástasis las que presentan síntomas iniciales sin haber descubierto el tumor mamario principal^{55,56}.

Las patologías malignas mamarias pueden manifestarse con sintomatología muy variada. Es posible palpar nódulos mal definidos y adheridos a planos profundos, evidenciarse alteraciones de la piel y pezón como secreciones, retracción, eritema e incluso dolor. Vale recalcar que la mastodinea generalmente implica patología benigna. Existen signos y síntomas que, aunque pueden ser poco frecuentes, son muy sugestivos de una enfermedad determinada. Por ejemplo, telorrea unilateral o bilateral puede insinuar papiloma intracanalicular mientras que telorragias son sugerentes de carcinoma papilar^{5, 57}, eccema de areola y pezón puede indicar enfermedad de Paget, procesos inflamatorios típicos semejantes a una infección erisipelatoide pueden sugerir carcinoma inflamatorio, entre otros^{55,56}.

Es indispensable la realización de una historia clínica integral y completa en estas pacientes, indagando posibles factores de riesgo que como ya se mencionó son de gran importancia. El examen físico debe ser prolijo inspeccionando y palpando en dos posiciones la glándula mamaria (sentada y acostada), sin descuidar las regiones del hueco axilar y fosas supraclaviculares⁵⁵.

El juicio clínico siempre debe ser un componente importante de la gestión óptima del paciente. Si el examen físico de la mama, las imágenes radiológicas, y los hallazgos patológicos no son concordantes, el clínico deberá reconsiderar cuidadosamente la evaluación del problema del paciente.

Las Guías de Práctica Clínica en Oncología de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) señalan que los resultados sintomáticos o positivos en el examen físico son: masa palpable en la mama, secreción del pezón sin una masa palpable, engrosamiento asimétrico o nódulos y cambios en la piel⁵⁸.

2.4.1. MASA PALPABLE EN LA MAMA

Una masa palpable es una lesión discreta que puede identificarse fácilmente durante un examen físico. Las directrices para la evaluación de las masas palpables se dividen en dos grupos de edad: las mujeres de 30 años o más y las menores de 30 años de edad.

2.4.1.1. Mujeres con masas palpables de 30 años o mayores: La principal diferencia en las directrices para la evaluación de una masa palpable en mujeres de 30 años o

más en comparación con las mujeres más jóvenes es el aumento del grado de sospecha de cáncer mamario. La evaluación inicial comienza con una mamografía de diagnóstico bilateral. Solo examen físico sin apoyo de métodos de imagen no es una opción en estas mujeres. Hay algunas circunstancias clínicas tales como la masa con baja sospecha clínica o sospecha de quiste simple, en el que se prefiere la ecografía y puede ser suficiente para las mujeres 30 a 39 años de edad. Después de la evaluación mamográfica, la anomalía se coloca en una de las seis categorías BI-RADS.

Para las mujeres con BIRADS categorías 4 y 5, se indica la evaluación de la correlación geográfica entre los hallazgos clínicos y de imagen. Si los hallazgos radiológicos se correlacionan con los hallazgos palpables, el Panel de la NCCN recomienda la evaluación de tejido mediante una biopsia con aguja gruesa. Estas guías señalan que la aspiración con aguja fina (PAAF) y la biopsia con aguja gruesa son valiosas. Sin embargo, la realización de PAAF requiere experiencia citológica. Cuando se utiliza una biopsia con aguja gruesa, se debe obtener la concordancia entre el informe de patología y la búsqueda de imágenes. Si hay una falta de correlación geográfica entre los hallazgos clínicos y de imagen, se recomienda evaluar como BIRADS categorías 1,2 o 3 con ecografía complementaria.

En los hallazgos ecográficos si se sospecha que la lesión sólida encontrada en el ultrasonido es probablemente benigna, es decir BI-RADS 3, las opciones son: conducta expectante o biopsia con aguja gruesa. La conducta expectante se decide sólo si hay baja sospecha clínica, en cuyo caso se recomienda la realización de un nuevo examen físico con o sin ultrasonido o mamografía cada 6 meses durante 2-3

años para evaluar la estabilidad. Si la opción de la biopsia con aguja gruesa es elegida, y el resultado es benigno y es concordante con los resultados de imagen, el Panel de la NCCN recomienda un examen físico cada 6 a 12 meses, con o sin ecografía o mamografía, de 1 a 2 años para asegurar que la lesión es estable. El control mamográfico de rutina se recomienda si la lesión es estable. Si la lesión sólida aumenta de tamaño, el Panel de la NCCN recomienda la escisión quirúrgica. Si el diagnóstico por biopsia con aguja gruesa es una lesión indeterminada, hiperplasia atípica, carcinoma lobulillar in situ, o una lesión benigna discordante con la imagen, el Panel de la NCCN recomienda la escisión quirúrgica. Lesiones productoras de mucina, un potencial tumor phyllodes, lesiones papilares, cicatrices radiales u otras muestras histológicas de interés para el patólogo también puede requerir una biopsia por escisión. Se debe seleccionar con adecuado criterio los pacientes con hiperplasia atípica, carcinoma lobulillar in situ, lesiones fibroepiteliales, cicatrices radiales, etc, para realizar la consecuente monitorización en lugar de la escisión quirúrgica.

Si la evaluación de ultrasonido revela la masa pueda ser compatible con un quiste simple asintomático, es decir, BI-RADS 2, el Panel de la NCCN recomienda el cribado de rutina. Sin embargo, es importante que exista concordancia entre el examen clínico de las mamas y los resultados de la ecografía antes de recomendar el screening de rutina. La aspiración terapéutica de un quiste simple se puede realizar si existe sintomatología clínica.

Si el quiste en el ultrasonido se clasifica como un quiste no simple complicado, es decir, BIRADS 3, las opciones incluyen la aspiración o el seguimiento a corto plazo. Para el seguimiento a corto plazo, el Panel de la NCCN recomienda examen físico y ultrasonido con o sin la mamografía cada 6-12 meses durante 2-3 años para evaluar la estabilidad. Una biopsia de tejido debe ser realizada por un quiste complicado que aumenta de tamaño durante el seguimiento. Alternativamente, se puede realizar la aspiración. Si se obtiene líquido libre o sangre en la aspiración con la consecuente resolución de la masa y si los resultados de la citología son negativos, el Panel de la NCCN recomienda que el paciente debe volver a la revisión de rutina. Si la masa se resuelve después de la aspiración y luego se presenta nuevamente, se justifica repetir la evaluación con ecografía o realizar una escisión quirúrgica. Si la masa persiste después de la aspiración, el Panel de la NCCN recomienda el ultrasonido con biopsia guiada por imagen. La escisión quirúrgica es apropiada si no se puede realizar la biopsia con aguja gruesa.

Para los quistes que se resuelven después de la aspiración, pero se caracterizan por líquido sanguinolento, el Panel de la NCCN recomienda la colocación de un marcador de tejido seguida de una evaluación citológica del líquido. El seguimiento de un hallazgo positivo incluye biopsia asistida percutánea por vacío o su escisión quirúrgica. Si los resultados son negativos, se recomienda un examen físico con o sin ecografía o mamografía cada 6-12 meses durante 1-2 años para evaluar la estabilidad. Se recomienda la repetición de exámenes de imagen para una masa recurrente mientras que el screening de rutina es la estrategia recomendada cuando los exámenes de seguimiento son negativos. El Panel de la NCCN recomienda una

biopsia de tejido para quistes clasificados como complejos, es decir, para las imágenes clasificadas como BIRADS 4. Si los resultados de la ecografía revelan imágenes concordantes a BIRADS 1 y la biopsia guiada por imagen es benigna se recomienda realizar el respectivo examen físico con o sin ecografía o mamografía cada 6-12 meses durante 1-2 años. Si la masa aumenta de tamaño se debe repetir la escisión quirúrgica y se debe continuar con screening de rutina si la masa se mantiene estable.

Si los resultados de la biopsia guiada por imagen se interpretan como benignos o, existe una discordancia entre la imagen y los resultados de la biopsia o, la biopsia es indeterminada revelando hiperplasia atípica o carcinoma lobulillar in situ u otro (es decir, lesiones productoras de mucina, un potencial tumor phyllodes, lesiones papilares, cicatriz radial u otras histologías de interés para el patólogo), se recomienda la extirpación quirúrgica. Sin embargo, se puede seleccionar algunos pacientes con hiperplasia atípica, carcinoma lobulillar in situ, lesiones fibroepiteliales, cicatrices radiales, entre otros, que tentativamente podrían ser manejados con una conducta expectante en lugar de la escisión quirúrgica.

Si la biopsia core indica carcinoma lobulillar in situ multifocal o extenso que involucra 4 unidades lobulares ductales terminales puede asociarse a un mayor riesgo de cáncer invasivo en la escisión quirúrgica. Si la masa se ha extirpado quirúrgicamente y ha demostrado ser benigna, el paciente se somete a exámenes de rutina. Si la masa está clasificada como hiperplasia atípica o carcinoma lobulillar in situ, se recomienda el cribado rutinario de las mamas junto con la terapia de reducción de riesgos de acuerdo con las Directrices de la NCCN.

Si no se detecta ninguna anomalía ecográfica (BI-RADS 1), se recomienda realizar biopsia de tejido sea con aguja gruesa o escisión quirúrgica o la correspondiente observación en intervalos de 3-6 meses durante 1-2 años deben ser considerados para evaluar la estabilidad. Si la lesión aumenta de tamaño, la toma de biopsias se debe repetir, mientras que se recomienda el cribado de rutina de mama si la lesión se mantiene estable. Hallazgos malignos, ya sea en la biopsia guiada por imagen o en la escisión quirúrgica deben ser tratados de acuerdo con las guías de la NCCN para el cáncer de mama.

2.4.1.2. Mujeres con masa palpable menores de 30 años de edad: La opción preferida para la evaluación inicial de una masa palpable es proceder directamente a la ecografía con o sin mamografía. A partir de este punto, la toma de decisiones para las mujeres menores de 30 años de edad es casi idéntica a la correspondiente para las mujeres mayores. La principal diferencia es la consideración de una mamografía de diagnóstico en sólo algunas situaciones para las mujeres más jóvenes. Debido a que el grado de sospecha en las mujeres que están bajo la edad de 30 años es baja, la observación de la masa de uno o dos ciclos menstruales también es una opción en los casos con baja sospecha clínica. Si la conducta expectante es elegida y la masa se resuelve después de uno o dos ciclos menstruales, el paciente puede regresar a la revisión de rutina. Si la masa persiste, se debe realizar la ecografía. No se recomienda la toma de muestras de la aguja antes de la imagen.

Si no existe anomalía ecográfica, es decir BIRADS 1, se recomienda una mamografía en los casos donde existe una alta sospecha clínica o en las pacientes

que tienen mayor riesgo debido a una mutación genética conocida o antecedentes familiares. Basándose en los resultados de la mamografía, si la sospecha clínica es baja, la observación se recomienda cada 3-6 meses durante 1-2 años. Si la masa aumenta de tamaño durante el periodo de observación, la mamografía puede ser considerada seguida de una biopsia del tejido. Si la masa se mantiene estable, se recomienda el screening de rutina.

2.4.2. SECRECIÓN DEL PEZÓN SIN UNA MASA PALPABLE

La secreción del pezón es común, y, en muchos casos, sin relación con una patología mamaria específica. Por ejemplo, la descarga no espontánea de múltiples conductos de la mama en una mujer no lactante puede ocurrir durante el embarazo, después de estimulación mamaria, en pacientes con ciertas patologías tiroideas, y también en aquellas mujeres que toman ciertos fármacos como los estrógenos, anticonceptivos orales, opiáceos, y en especial con algunos agentes antihipertensivos. La sospecha de patología activa subyacente, por ejemplo, en el papiloma o en la ectasia ductal se eleva cuando la secreción del pezón es persistente y se confirma durante el examen físico, si es espontánea, unilateral, de un solo conducto con líquido caracterizado por ser transparente e incoloro, seroso, sanguíneo o serosanguinolento.

En estas pacientes que presentan secreción del pezón, pero sin masa palpable, se debe primeramente realizar una evaluación de las características de dicha secreción. El seguimiento adecuado de una secreción no espontánea, de múltiples conductos en las mujeres menores de 40 años es la conducta expectante, junto con la educación de

la paciente para detener la compresión de la mama causante de la estimulación de los conductos, además de informar a las mujeres sobre la necesidad de comunicar al profesional de salud sobre el desarrollo de cualquier secreción espontánea. En mujeres de 40 años o más, se recomienda la mamografía de screening y un tratamiento adicional en base a la categorización de BIRADS conjuntamente con la educación similar a la de mujeres más jóvenes. La evaluación de este tipo de secreción del pezón está basado en la categoría general de BI-RADS de la mamografía diagnóstica con o sin ecografía adyuvante.

La ductoscopia mamaria es útil en la evaluación de los pacientes que tienen secreción del pezón. Es ideal para la visualización precisa, el análisis y la extirpación de las anomalías intraductales. La resonancia magnética puede desempeñar un papel complementario, ayudando en la diferenciación de las anomalías ductales benignas de las malignas. Este método de imagen ha demostrado ser de gran ayuda en el diagnóstico cuando hay sospecha de enfermedad ductal y es una alternativa a la ductoscopia cuando ésta no se puede utilizar.

Según el Panel de la NCCN, cuando se tiene una categorización BIRADS 1, 2, o 3, se puede respaldar de un ductograma o resonancia magnética para guiar la escisión del conducto. La escisión ductal está indicada para confirmar el diagnóstico de una descarga anormal del pezón, incluso si el ductograma es negativo. Sin embargo, el ductograma es útil para excluir lesiones múltiples y para localizar las lesiones antes de la cirugía. Para las categorizaciones BIRADS 4 o 5, el Panel de la NCCN recomienda una biopsia de tejido. Si los hallazgos son benignos o indeterminados, un ductograma sería la opción, sin embargo, la escisión quirúrgica del conducto sería

necesaria. Si los hallazgos son indicativos de malignidad, el paciente debe ser tratado de acuerdo con las guías de la NCCN para el cáncer de mama.

2.4.3. ENGROSAMIENTO ASIMÉTRICO O NODULARIDAD

El engrosamiento, nodularidad o asimetría deben diferenciarse de una masa palpable si es un hallazgo mal definido y, a menudo impreciso en el examen físico de la mama. Es necesario considerar si el engrosamiento es un hallazgo nuevo o anterior, y si parece ser o no de una asimetría normal. Si el paciente es menor de 30 años y no tiene factores de alto riesgo, la evaluación con ultrasonido es apropiada seguido por el examen de mamografía diagnóstica. Las mamografías de diagnóstico para este grupo de edad son bastante bajas en el rendimiento debido a la densidad mamaria y el bajo riesgo de malignidad. En una mujer mayor de 30 años de edad, se debe realizar una mamografía diagnóstica bilateral, y complementar con una evaluación ecográfica.

Si en la evaluación clínica se advierte un cambio clínicamente sospechoso o los resultados globales de imágenes se clasifican como categoría BIRADS 4-5 la recomendación es realizar una biopsia de tejido. Si los resultados globales de imágenes se clasifican como categoría BIRADS 1, 2 o 3 y la evaluación clínica es benigna, el paciente debe ser reexaminado en 3 a 6 meses para evaluar la estabilidad.

Para BIRADS categoría 3, el examen físico es seguido por ecografía y/o mamografía cada 6 a 12 meses por 2 a 3 años. Si los hallazgos en el examen físico y en las imágenes son estables, se puede retomar el screening de rutina. Si el hallazgo muestra alguna progresión clínica, se debe investigar como se ha descrito anteriormente para la masa palpable.

2.4.4. CAMBIOS EN LA PIEL

Cualquier tipo de cambios inusuales dérmicos alrededor de la mama puede representar una enfermedad de consideración y necesita prioritariamente ser evaluada.

El cáncer de mama inflamatorio debe ser considerado cuando esté presente edema dérmico (peau d'orange) y eritema de mama. Si existe excoriación pezón, descamación y eczema en la piel se debe aumentar la sospecha clínica de enfermedad de Paget. El cáncer inflamatorio de mama es una forma rara y agresiva de patología maligna que representa aproximadamente entre el 1% al 6% de los casos de cáncer de mama en los EE.UU⁵⁹. Para su diagnóstico clínico se requiere que presente eritema y edema dérmico de un tercio o más de la piel de la mama con un borde palpable al eritema. La enfermedad de Paget es una manifestación rara de cáncer de mama que se caracteriza por células neoplásicas en la epidermis del complejo areola-pezón. Generalmente se presenta con eczema de la areola, sangrado, ulceración y

prurito del pezón. El diagnóstico a menudo se retrasa debido a la naturaleza poco común de la condición y la confusión con otras enfermedades dermatológicas.

La evaluación inicial de una paciente con cambios dérmicos de la mama comienza con una mamografía diagnóstica bilateral con o sin imágenes de ultrasonido. Si los resultados de las imágenes son anormales, la evaluación parte de la base de los hallazgos de imagen. Si los resultados de las imágenes son normales, de todas maneras se debe realizar más estudios diagnósticos. Se propone realizar una biopsia de pezón o una biopsia en sacabocados de la piel si los hallazgos de la imagen son compatibles con categorización BIRADS 1, 2 o 3. Los antibióticos se pueden o no prescribir en función de la situación clínica pero no se debe retrasar la evaluación diagnóstica. Si los resultados de la biopsia son benignos, se debe reevaluar a la paciente tanto clínica como patológicamente. Además, se debe considerar una resonancia magnética de mama, repetir la biopsia del tejido afectado y consultar con un especialista mastólogo. Si la biopsia de piel es maligno, el paciente debe ser tratado de acuerdo con las guías de la NCCN para el cáncer de mama.

Es necesario realizar una biopsia de tejido si los hallazgos de imagen son consistentes con una categoría BIRADS 4-5. Según el Panel de la NCCN, la opción preferida es la biopsia con aguja gruesa con o sin biopsia en sacabocados, aunque la escisión quirúrgica es también una opción. Un resultado benigno de la biopsia debería ser seguido por una biopsia en sacabocados de piel si no se ha realizado previamente, o a su vez, realizar biopsia del pezón, para realizar una reevaluación como se describe para BIRADS categoría 1-3. Si la biopsia muestra un hallazgo

maligno, la paciente debe ser manejada de acuerdo a las guías de la NCCN para el cáncer de mama.

Lo anteriormente mencionado, se indica como una guía de detección y evaluación de las posibles lesiones existentes en la mama. Se debe tener en cuenta que el criterio clínico siempre debe ser un componente importante del manejo óptimo de la paciente. Si el examen físico mamario, las imágenes radiológicas, y los hallazgos patológicos no son concordantes, el profesional encargado deberá reconsiderar cuidadosamente la evaluación y reevaluación del problema presente, teniendo en cuenta en todas las situaciones, la participación de la propia paciente en la toma de decisiones.

2.5. CLASIFICACION HISTOLOGICA

Los tumores malignos de origen epitelial son clasificados por su estirpe en lobulillares si se originan en la unidad lobulillar de la estructura glandular y en ductales si su punto de origen son las células epiteliales y mioepiteliales que revisten los ductos galactóforos. Por su comportamiento de crecimiento también se clasifican en “in situ” cuando no sobrepasan la estructura ducto-lobulillar y en infiltrante, cuando invaden estructuras adyacentes⁶⁰. A continuación se presentan la clasificación histológica completa del cáncer de mama propuesta por la Organización Mundial de la Salud y la clasificación resumida planteada por el American Joint Committee on Cancer séptima edición respectivamente.

WHO HISTOLOGICAL CLASSIFICATION OF TUMOURS OF THE BREAST ⁶¹			
Epithelial tumours		Adenomas	
Invasive ductal carcinoma, not otherwise specified	8500/3	Tubular adenoma	8211/0
Mixed type carcinoma		Lactating adenoma	8204/0
Pleomorphic carcinoma	8022/3	Apocrine adenoma	8401/0

Carcinoma with osteoclastic giant cells	8035/3	Pleomorphic adenoma	8940/0
Carcinoma with choriocarcinomatous features		Ductal adenoma	8503/0
Carcinoma with melanotic features			
Invasive lobular carcinoma	8520/3	Myoepithelial lesions	
Tubular carcinoma	8211/3	Myoepitheliosis	
Invasive cribriform carcinoma	8201/3	Adenomyoepithelial adenosia	
Medullary carcinoma	8510/3	Adenomyoepithelioma	8983/0
Mucinous carcinoma and other tumours with abundant mucin		Malignant myoepithelioma	8982/3
Mucinous carcinoma	8480/3		
Cystadenocarcinoma and columnar cell mucinous carcinoma	8480/3	Mesenchymal tumours	
Signet ring cell carcinoma	8490/3	Haemangioma	9120/0
Neuroendocrine tumours		Angiomatosis	
Solid neuroendocrine carcinoma		Haemangiopericytoma	9150/1
Atypical carcinoid tumour	8249/3	Pseudoangiomatous stromal hyperplasia	
Small cell / oat cell carcinoma	8041/3	Myofibroblastoma	8825/0
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Fibromatosis (aggressive)	8821/1
Invasive papillary carcinoma	8503/3	Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Invasive micropapillary carcinoma	8507/3	Lipoma	8850/0
Apocrine carcinoma	8401/3	Angiolipoma	8861/0
Metaplastic carcinomas	8575/3	Granular cell tumour	9580/0
Pure epithelial metaplastic carcinomas	8575/3	Neurofibroma	9540/0
Squamous cell carcinoma	8070/3	Schwannoma	9560/0
Adenocarcinoma with spindle cell metaplasia	8572/3	Angiosarcoma	9120/3
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Liposarcoma	8850/3
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3	Rhabdomyosarcoma	8900/3
Mixed epithelial/mesenchymal metaplastic carcinomas	8575/3	Osteosarcoma	9180/3
Lipid-rich carcinoma	8314/3	Leiomyoma	8890/0
Secretory carcinoma	8502/3	Leiomyosarcoma	8890/3
Oncocytic carcinoma	8290/3	Fibroepithelial tumours	
Adenoid cystic carcinoma	8200/3	Fibroadenoma	9010/0
Acinic cell carcinoma	8550/3	Phyllodes tumour	9020/1
Glycogen-rich clear cell carcinoma	8315/3	Benign	9020/0
Sebaceous carcinoma	8410/3	Borderline	9020/1
Inflammatory carcinoma	8530/3	Malignant	9020/3
Lobular neoplasia		Periductal stromal sarcoma, low grade	9020/3
Lobular carcinoma in situ	8520/2	Mammary hamartoma	
Intraductal proliferative lesions		Tumours of the nipple	
Usual ductal hyperplasia		Nipple adenoma	8506/0
Flat epithelial atypia		Syringomatous adenoma	8407/0
Atypical ductal hyperplasia		Paget disease of the nipple	8540/3
Ductal carcinoma in situ	8500/2		
Microinvasive carcinoma		Malignant lymphoma	
Intraductal papillary neoplasms		Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3
Central papilloma	8503/0	Burkitt lymphoma	9687/3
Peripheral papilloma	8503/0	Extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of MALT type	9699/3
Atypical papilloma		Follicular lymphoma	9690/3
Intraductal papillary carcinoma	8503/2		
Intracystic papillary carcinoma	8504/2	Metastatic tumours	
Benign epithelial proliferations		Tumours of the male breast	
Adenosia including variants		Gynaecomastia	
Sclerosing adenosia		Carcinoma	
Apocrine adenosia		Invasive	8500/3
Blunt duct adenosia		In situ	8500/2
Microglandular adenosia			
Adenomyoepithelial adenosia			
Radial scar / complex sclerosing lesion			
- Código de Morfología de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-10) y la nomenclatura sistematizada de Medicina.			
- Codificación: /0 para tumores benignos, /2 para carcinomas in situ y neoplasias intraepiteliales grado 3, /3 para tumores malignos; y, /1 para los tumores borderline o de comportamiento incierto.			

CLASIFICACION HISTOLÓGICA POR UBICACIÓN DEL TUMOR Y SUBTIPO HISTOLÓGICO RELACIONADO⁶²	
UBICACIÓN DEL TUMOR	SUBTIPO HISTOLÓGICO
Carcinoma, NOS	
Ductal	Intraductal (in situ)
	Invasivo con componentes predominantes
	Invasivo, NOS
	Comedo
	Inflamatorio
	Medular con infiltrado linfocítico
	Mucinoso (coloide)
	Papilar
	Cirroso
	Tubular
	Otro
Lobulillar	Invasivo con componente lobulillar in situ
	Invasivo
Pezón	Enfermedad de Paget, NOS
	Enfermedad de Paget con carcinoma intraductal
	Enfermedad de Paget con carcinoma ductal invasivo
Otros	Carcinoma indiferenciado

Tabla 1. Clasificación Histológica del cáncer mamario OMS⁶¹

	Metáplastico
--	--------------

NOS: Sin otra especificación (not otherwise specified)

Tabla 2. Clasificación histológica por ubicación del tumor y subtipo histológico relacionado⁶²

Con todo lo anterior, está claro, que el cáncer de mama incluye múltiples enfermedades que afectan perniciosamente al órgano mamario aunque estén todas incluidas dentro de un mismo capítulo. Esta clasificación histológica es extensa y laboriosa pero no explica la diversidad del comportamiento biológico ya que, como se ha descrito, existen tumores con el mismo nombre pero que tienen diversa expresión genética y por ende, su comportamiento al momento de manifestar la enfermedad es diferente⁶³.

2.6. FACTORES PRONOSTICOS Y PREDICTIVOS

Un factor pronóstico suministra información prospectiva de la evolución de la enfermedad en cada paciente y permiten tomar decisiones terapéuticas adecuadas. Por otra parte, un factor predictivo brinda información correspondiente a la probabilidad de respuesta del tratamiento aplicado.

Los *factores pronósticos clínicos* son: edad, tamaño del tumor, tiempo de evolución, paridad, obesidad, localización tumoral, tratamiento de reemplazo hormonal, ganglios axilares clínicamente presentes y la clasificación TNM. Los factores pronósticos se subclasifican si dependen del huésped, del tumor, del tratamiento y de la repercusión del tumor sobre el huésped⁶⁴.

Los *factores pronósticos histopatológicos* dependen del tumor. Se analizan los ganglios positivos al reporte histopatológico, rotura de la capsula y extensión extracapsular, patrón histológico, la invasión linfática y vascular, grado de diferenciación nuclear, necrosis del tumor, multicentricidad, cromatismo nuclear, entre otros⁶⁴.

Los *factores pronósticos biológicos* son receptores hormonales de estrógeno y progesterona, receptores de factor de crecimiento epidérmico, marcador de proliferación Ki-67, ciclo-oxigenasa 2 y el antígeno carcinoembrionario⁶⁴.

Dentro de los *factores pronósticos genéticos* se identifican los genes BRCA-1 y BRCA-2 de los cromosomas 17 y 13 respectivamente y son dos de los más importantes factores pronósticos analizados en la actualidad⁴⁰⁻⁶⁴.

Existen *otros factores pronósticos* como el factor de crecimiento endotelial vascular, la proteína estimulante de macrófagos, moléculas de adhesión intercelular, y el biomarcador nectina. Además se pueden incluir los **factores pronósticos psicológicos** como el estrés y la depresión.

A continuación se describe una revisión de los siguientes factores pronósticos considerados más importantes.

• Edad	• Localización del tumor							
• Paridad	• Obesidad							
• Tamaño tumoral	• Hormonodependencia							
• Afectación axilar	• Expresión de HER-2/neu							
• Rotura capsular y extensión extracapsular	• Marcadores de proliferación:							
	<table border="1"> <tr> <td>– Ki 67</td> <td>– P21</td> </tr> <tr> <td>– Ciclina D</td> <td>– Timidina cinasa</td> </tr> <tr> <td>– Ciclina E</td> <td>– Topoisomerasa</td> </tr> <tr> <td>– P27</td> <td></td> </tr> </table>	– Ki 67	– P21	– Ciclina D	– Timidina cinasa	– Ciclina E	– Topoisomerasa	– P27
– Ki 67	– P21							
– Ciclina D	– Timidina cinasa							
– Ciclina E	– Topoisomerasa							
– P27								
• Patrón histológico	• Nectina 4							
• Invasión vascular y linfática	• Genotipo CYP2D6							
• Clasificación TNM	• UPA / PAI-1							

Tabla 3. Factores pronósticos de mayor importancia

2.6.1. EDAD

Las mujeres jóvenes tienen pronóstico menos favorable probablemente por influencia estrogénica⁶⁵. Mujeres menores de 40 años tienen mayor posibilidad de presentar recurrencia de la enfermedad cuando son sometidas a cirugía conservadora en contraste con las mujeres mayores de 60 años⁶⁵. Sin embargo, un estudio realizado en Holanda informa que este riesgo disminuye más del 50% cuando se aplican tratamiento sistémicos adyuvantes a la cirugía conservadora⁶⁶. Los tumores que se

presentan en mujeres de edad temprana frecuentemente tienen receptores hormonales negativos, mayor prevalencia del Ki-67 y niveles altos de HER-2/neu⁶⁶.

2.6.2. PARIDAD

Los factores reproductivos están ligados al riesgo de presentar cáncer mamario. Existen estudios que reportan disminución de metástasis y mayor supervivencia en pacientes madres mayores de 60 años⁶⁵⁻⁶⁷. No se ha logrado establecer si el número de paridad tenga valor pronóstico significativo; no obstante, estudios realizados en más de 200.000 mujeres demostró que existe disminución del riesgo de padecer cáncer mamario en mujeres menores de 49 años, pero no en las de más edad⁶⁸.

2.6.3. TAMAÑO TUMORAL

El tamaño tumoral tiene una asociación franca con la supervivencia y el estado ganglionar en la paciente afecta. Los carcinomas in situ menores de 5 mm de diámetro causan 3% a 5% de metástasis ganglionares. Si el tamaño tumoral se encuentra entre 0,5 cm a 1,0 la incidencia de metástasis aumenta hasta el 16 %. Respecto a la supervivencia libre de la enfermedad los tumores infiltrantes menores a 1cm presentan tasas de supervivencia de 91% a los 10 años y 87 % a los 20 años; y, para tumores de mayor tamaño tasas de 73% y 68% a los 10 y 20 años respectivamente⁶⁴.

2.6.4. AFECTACIÓN AXILAR

En la actualidad es el indicador que brinda mejor pronóstico en cáncer mamario inicial. Dentro de los primeros 10 años posteriores a la presentación de la enfermedad, las mujeres con ganglios axilares negativos presentaron una recurrencia del 20 a 30%, mientras que las mujeres con ganglios axilares positivos un 70% de recurrencia.

Para el respectivo análisis se debe tomar en cuenta el número, el nivel de presentación y la proporción de los ganglios linfáticos positivos. Se ha demostrado 92% de supervivencia a los 5 años en pacientes sin ganglios metastásicos, 87% cuando hay positividad en 4 a 9 ganglios y 83% si hay más de 10 ganglios positivos. Si se localizan ganglios en el nivel III de Berg, el pronóstico es grave y la supervivencia a 5 años alcanza solamente un 55%. Un 9 % a 13 % de pacientes pueden presentar afectación ganglionar metastásica menor a 2 mm (micrometástasis) detectada por inmunohistoquímica sin que esto tenga mayor relevancia histopatológica.

2.6.5. ROTURA CAPSULAR Y EXTENSIÓN EXTRACAPSULAR

Frecuentemente, la extensión metastásica extracapsular se presenta en un 70% cuando existen más de 4 ganglios positivos. En Austria en el año 2004 se reportó

más del 9% de recidivas en un estudio realizado con más de 300 pacientes que presentaban metástasis ganglionar y extensión extracapsular⁶⁹.

2.6.6. PATRÓN HISTOLÓGICO

Los cánceres in situ son de buen pronóstico y representan el 10% de todos los cánceres. Los tipos histológicos tubulares, cribiformes, papilares y mucinosos tienen un índice de supervivencia de 85% a los 5 años. Los carcinomas infiltrantes de cualquier tipo tienen pronóstico pobre al igual que la enfermedad de Paget y su supervivencia es menor aún si presentan invasión vascular o linfática y grado nuclear alto⁶⁴.

2.6.7. INVASIÓN VASCULAR Y LINFÁTICA

El encontrar células tumorales en la circulación vascular o linfática no garantiza metástasis a este nivel. Si se logra confirmar invasión vascular, linfática o perineural se espera mayor recurrencia, por ende, peor pronóstico y aumento de mortalidad, esto independientemente de la técnica quirúrgica utilizada (conservadora o radical)⁶⁴.

2.6.8. CLASIFICACIÓN TNM

La aceptación internacional del sistema TNM se debe a que gracias a su estadificación es posible aplicar las conductas terapéuticas más adecuadas para cada

caso. Los estadios iniciales (0, I y II) son los de mejor pronóstico y el porcentaje de supervivencia a los 5 años está por encima del 70%. No obstante, más del 50% de las pacientes estadificadas en estadio III fallecen antes de los 5 años y la gran mayoría no alcanzan los 10 años de supervivencia. Todas las pacientes en estadio IV fallecen antes de los 2 años⁴⁰⁻⁶²⁻⁷⁰.

2.6.9. LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

Está demostrado que los tumores ubicados en los cuadrantes internos empeoran la supervivencia de las pacientes afectas independientemente del estadio TNM. Esto se debe a que metastatizan a la cadena mamaria interna y muchas veces dicha metástasis no es adecuadamente investigada lo que aumenta el riesgo de subestadificar la enfermedad y emplear tratamientos erróneos. En el año 2007, un estudio suizo reveló una mayor mortalidad en pacientes con cáncer mamario en estadio I pero con tumor mayor a 1 cm localizado en cuadrantes internos, motivo por el cual se debe investigar sistemáticamente la cadena mamaria interna⁷¹.

2.6.10. OBESIDAD

Las mujeres obesas aumentan el riesgo de cáncer de mama al entrar al periodo postmenopáusico. Se determina que la mayor actividad estrogénica sea el mecanismo por el cual las pacientes con cáncer mamario tengan un peor pronóstico, esto sumado a que puede encontrarse la patología en un estadio más avanzado y a la probabilidad de una pobre respuesta al tratamiento⁶⁴.

2.6.11. RECEPTORES HORMONALES

Las pacientes con *receptores de estrógeno y progesterona* positivos aumentan el pronóstico y responden favorablemente a la terapia endocrina hasta un 70 % u 80 %⁷².

2.6.12. EXPRESIÓN DE HER-2/NEU

El gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano conocido como HER-2/neu o cerb-B2 es un protooncogen mapeado en el cromosoma 17. No se conoce el motivo por el cual su expresión se amplifica en el 20 a 30% de pacientes con cáncer mamario. Este gen se relaciona con un pronóstico y supervivencia pobre de la enfermedad; sin embargo, en la actualidad el anticuerpo monoclonal llamado herceptina o trastuzumab inhibe la proliferación de las células en las que se sobreexpresa este oncogen⁶⁴.

2.6.13. MARCADORES DE PROLIFERACIÓN (INMUNOHISTOQUIMICA):

Ki-67, Ciclina D, Ciclina E, P27, P21, Timidina cinasa, Topoisomerasa

El Ki-67 y el PCNA son indicadores de proliferación celular y que al ser combinados con otros factores pueden ser decisivos para la aplicación de un tratamiento específico. Su presencia podría sugerir tratamiento quimioterápico⁶⁴.

La enzima timidina cinasa está implicada en el metabolismo del ADN, las enzimas ciclina D y E, p27 y p21 tienen que ver con puntos de control del ciclo celular y topoisomerasa II está implicada en los procesos de replicación del ADN⁶⁴.

2.6.14. GRADO DE DIFERENCIACIÓN NUCLEAR

El grado de diferenciación celular está analizado en la modificación Nottingham del índice de Scarff-Bloom-Richardson. Se estadifica en tumores bien, moderadamente y pobremente diferenciados (grados I, II y III respectivamente). El cáncer mamario con grado histológico grado III son mayormente invasivos y metastásicos⁶⁴.

2.6.15. NECTINA 4

La nectina 4 es un biomarcador que se expresa solamente en células afectadas y su presencia se correlaciona con metástasis. Es expresada en el ovario pero también en líneas celulares de carcinoma ductal mamario⁶⁴⁻⁷³.

2.6.16. GENOTIPO CYP2D6

Este gen permite que las pacientes con tumores con receptores de estrógeno positivos tengan un mayor beneficio del tratamiento con tamoxifeno, ya que permite la síntesis de éste a metabolitos más activos. Se expresa en cuatro grupos fenotípicos (pobres, intermedios, extensos y ultrarrápidos metabolizadores). Las pacientes con fenotipo metabolizador ultrarrápido podrían tener mejores resultados con el uso del

tamoxifeno, por el contrario pacientes metabolizadores intermedias tratadas con este mismo fármaco tienen peor supervivencia⁶⁴⁻⁷³.

2.6.17. UPA/PAI-1 (UROCINASA ACTIVADORA DEL PLASMINÓGENO) / (INHIBIDOR DEL ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO)

La *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) reporta que niveles aumentados del receptor uPA/PAI-1 advierten un pobre pronóstico en mujeres con ganglios negativos independientemente del tamaño, el grado y la expresión de receptor hormonal. Por ende, su presencia determina apoyo de tratamiento quimioterápico⁷⁴.

2.7 ESTADIFICACION

Una vez que se tiene el diagnóstico, la enfermedad tiene que estadificarse para decidir cuál es el tratamiento más adecuado que favorezca al pronóstico de la paciente. Para esto, actualmente se utiliza un el sistema TNM, que valora el tamaño del tumor (T), la presencia de ganglios linfáticos circundantes al tumor (N) y su diseminación a otras estructuras orgánicas (M)⁴⁰⁻⁶²⁻⁷⁰.

TUMOR PRIMARIO	
TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existe prueba de tumor primario.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> . (Carcinoma Ductal In Situ o Carcinoma Lobulillar In Situ)
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasivo o carcinoma <i>in situ</i> (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas del parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimal, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar.
T1	El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T1mi	El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión.
T1a	El tumor mide > 1 mm pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión.
T1b	El tumor mide > 5 mm pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión.
T1c	El tumor mide > 10 mm pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión.
T2	El tumor mide > 20 mm pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión.
T3	El tumor mide > 50 mm en su mayor dimensión.
T4	El tumor es de cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral o a la piel (ulceración o nódulos cutáneos).
T4a	Extensión a la pared torácica que no solo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales.
T4b	Ulceración o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluyendo la piel de naranja) la cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio.
T4c	Ambos, T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio.

Tabla 4. Estratificación T del TMN del AJCC 7ma. edición

GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES	
NX	No se puede evaluar el ganglio linfático regional (p.ej., se extirpó previamente).
N0	No hay metástasis regional a los ganglios linfáticos.
N1	Metástasis en grado ipsilateral movable I, II ganglio linfático axilar o axilares.
N2	Metástasis en grado ipsilateral I, II ganglios linfáticos axilares que están clínicamente fijos o apelmazados. O Metástasis en ganglios mamarios ipsilaterales internos detectados clínicamente en ausencia de metástasis a ganglio linfático axilar clínicamente manifiesta.
N2a	Metástasis ipsilateral en grado I, II a ganglios linfáticos axilares fijos unos a otros (apelmazados) o a otras estructuras.
N2b	Metástasis solo en ganglios mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente en <i>ausencia</i> de metástasis clínicamente manifiesta a ganglio linfático axilar de grado I, II.
N3	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) infraclavicular(es) ipsilateral(es) (grado III axilar) con implicación de ganglio linfático axilar de grado I, II. O Metástasis en ganglio(s) linfático(s) mamario(s) ipsilateral(es) interno(s) clínicamente detectado(s) con metástasis manifiesta en ganglios linfáticos axilares grados I, II. O Metástasis en ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) ipsilateral(es) con implicación axilar o mamaria interna de ganglios linfáticos o sin esta.
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) ipsilateral(es) supraclavicular(es).

Tabla 5. Estratificación N del TMN de la AJCC 7ma. edición

METASTASIS A DISTANCIA	
M0	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia.
cM0(i+)	No hay prueba clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero sí

	detección de depósitos de células tumorales moleculares o microscópicas en la sangre circulante, médula ósea u otros tejidos ganglionares no regionales, que tienen ≤ 0.2 mm en pacientes sin signos o síntomas de metástasis.
M1	Hay metástasis a distancia según lo determinan medios clínicos o radiográficos clásicos o se comprueba por medios histológicos que tiene >0.2 mm.

Tabla 6. Estratificación M del TMN del AJCC 7ma. edición

Con estas tres estadificaciones anatómicas relacionadas entre sí, se establece el grupo pronóstico y el tratamiento a realizar⁶²⁻⁷⁰.

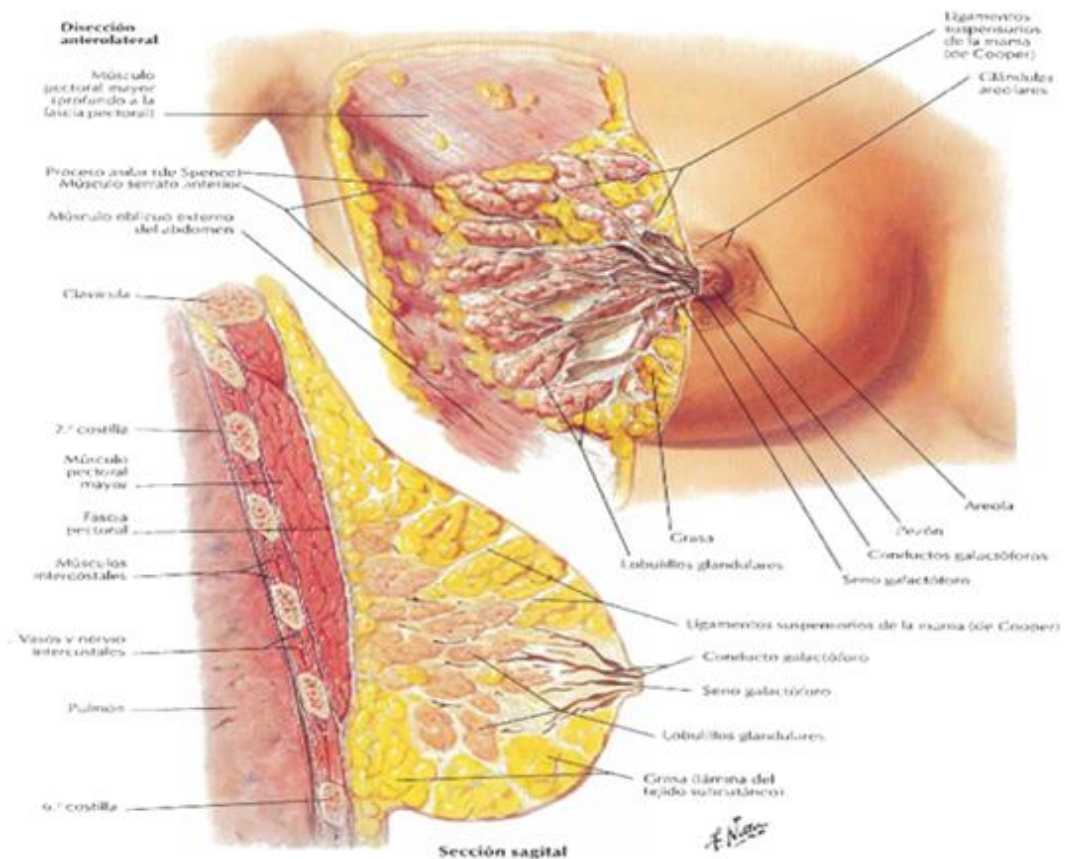
Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 ^b	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Cualquier T	N3	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 7. Estadificación TMN del AJCC 7ma. edición

2.8 ANATOMIA DEL SISTEMA LINFÁTICO REGIONAL

Se realizará una breve descripción anatómica de la mama, antes de pasar a analizar el sistema linfático mamario y axilar.

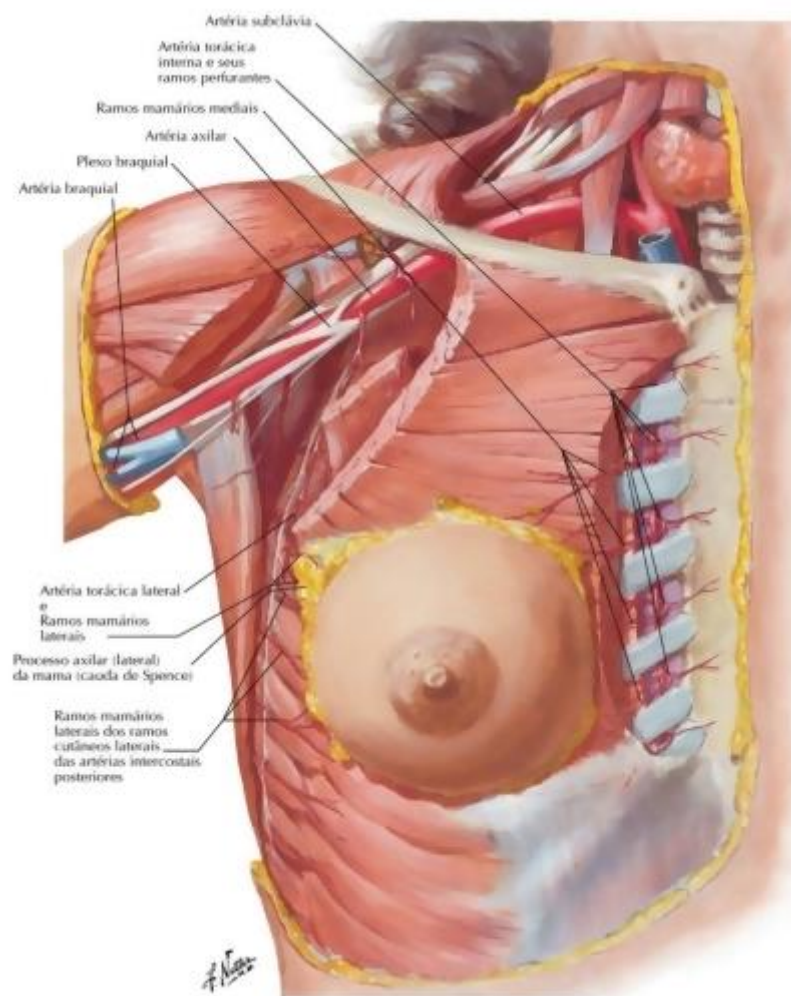
2.8.1 ANATOMIA DE LA GLANDULA MAMARIA.- Las glándulas mamarias están en la pared anterior del tórax extendiéndose cráneo-caudalmente desde la segunda a la sexta costilla inclusive y de forma latero-medial desde la línea axilar media al esternón. La prolongación axilar de la mama se denomina cola de Spence. El cuadrante supero-externo contiene la mayor cantidad de tejido glandular.



Gráfica 1. Anatomía de glándula mamaria

Está compuesta por 15-20 lóbulos de tejido glandular tubulo-alveolar separados por ligamentos suspensorios de Cooper. El tejido adiposo se distribuye en las celdas

adiposas de Duret separadas entre sí por tejido fibroso; el tejido adiposo que se distribuye en la cara posterior de la glándula, conforma la capa adiposa retroglandular. Cada lóbulo mamario termina en un conducto excretor galactóforo, que se dirige al pezón para terminar abriéndose en el seno o ampolla galactofórica.



Gráfica 2. Irrigación de la glándula mamaria

Se irriga por ramas perforantes de la arteria mamaria interna, ramas de la arteria axilar y las intercostales. El drenaje venoso se dirige a la vena mamaria interna, a la vena axilar y a las venas intercostales posteriormente. La inervación sensitiva de la

mama procede principalmente de las ramas perforantes cutáneas anterior y lateral del 2° al 6° nervios intercostales.

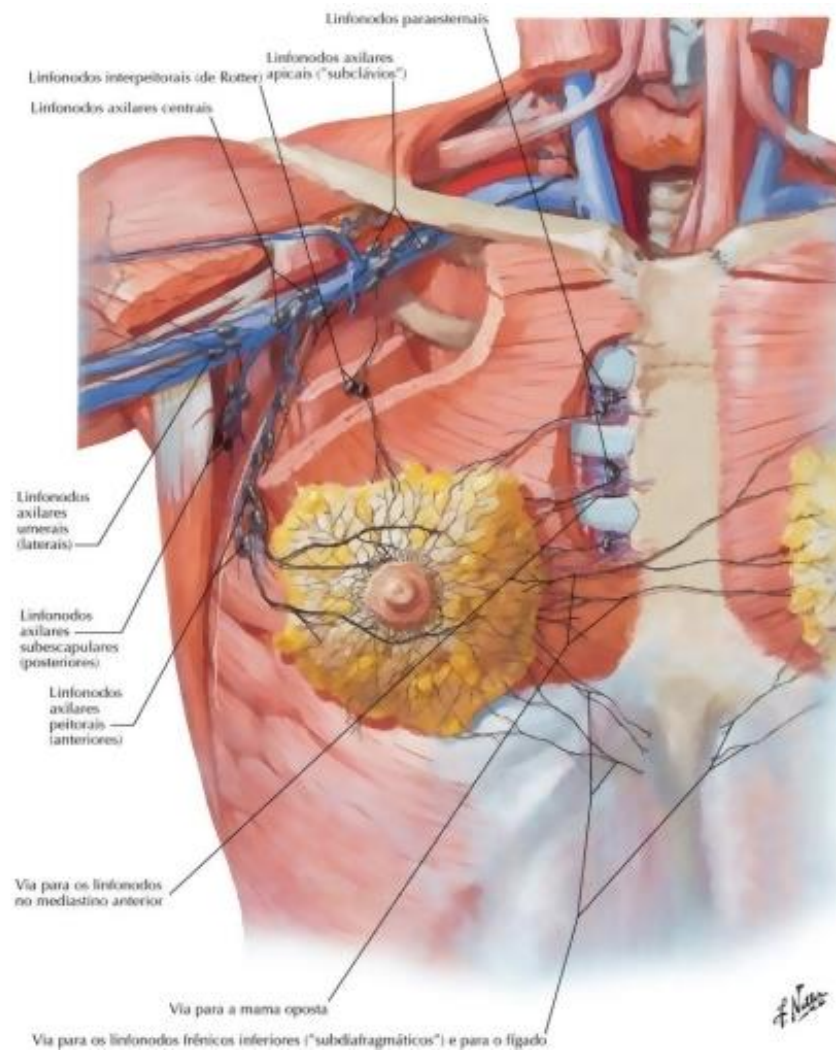
2.8.2. RED LINFATICA DE LA MAMA.- El sistema linfático de la mama parte de la piel, la glándula y los conductos galactóforos y se dirige hacia la areola formando una red subareolar. Desde aquí emergen los linfáticos eferentes, que llegan a los troncos colectores de nódulos linfáticos axilares, paraesternales y supraclaviculares⁶.

2.8.2.1. Colectores tributarios de los nódulos linfáticos axilares: Sistema colector más importante; recibe en su trayecto los colectores procedentes de las porciones superior e inferior de la glándula.

2.8.2.2. Colectores tributarios de los nódulos linfáticos para-esternales (torácicos internos): Proceden de la porción medial de la glándula, cruzan el pectoral mayor y el tercer y cuarto espacios intercostales y terminan en los nódulos linfáticos para-esternales.

2.8.2.3. Colectores tributarios de los nódulos linfáticos supraclaviculares: Se dirige desde la porción superior de la glándula a los nódulos linfáticos supraclaviculares, pasando caudalmente a la clavícula.

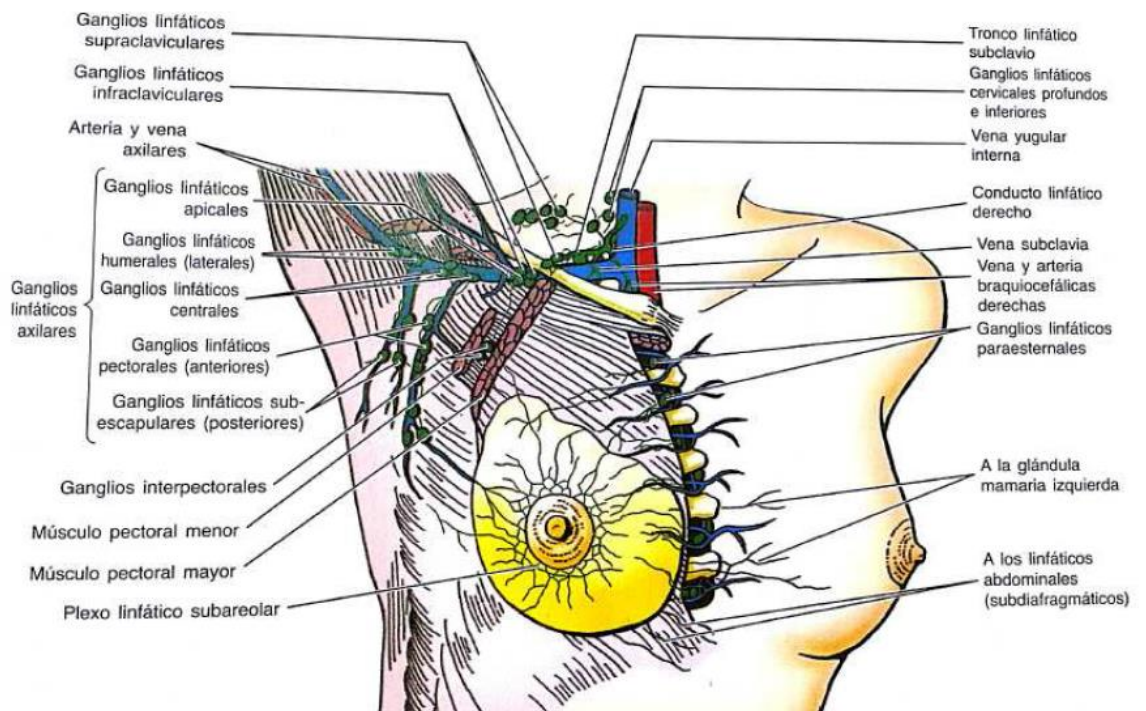
Algunos colectores, procedentes del plano superficial de la región interna de la mama, cruzan la línea media y conectan con la red linfática de la mama contralateral.



Gráfica 3. Red linfática de la glándula mamaria

2.8.3. RED LINFÁTICA DE LA AXILA.- El drenaje linfático axilar no es muy preciso. Se identifican 6 grupos ganglionares primarios:

1. Grupo de la vena axilar o grupo externo o lateral: Constan de 4 a 6 ganglios internos o posteriores a la vena. Reciben la mayor parte del drenaje linfático de la extremidad superior.



Gráfica 4. Ganglios linfáticos regionales de la glándula mamaria

2. El grupo mamario externo (grupo anterior o pectoral), consta de 5 a 6 ganglios que se ubican a lo largo del borde inferior del músculo pectoral menor. Recibe la mayor parte del drenaje linfático del lado externo de la mama.
3. El grupo escapular (posterior o subescapular), constituido por 5 a 7 ganglios, desde la pared posterior de la axila en el borde externo de la escápula.

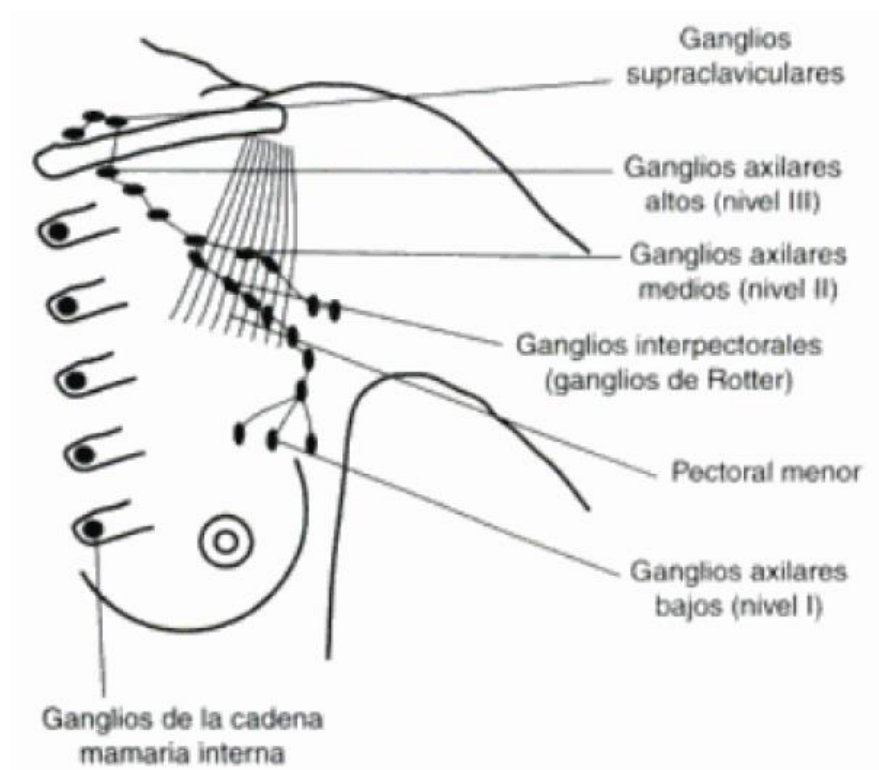
Reciben linfa de la parte inferior de la nuca y partes posteriores del tronco y del hombro.

4. El grupo central formado por 3 a 4 ganglios incluidos en la grasa axilar detrás del músculo pectoral menor. Recibe linfa de los tres grupos anteriores, pero también puede recibir linfáticos directamente de la mama.
5. El grupo subclavicular (apical), formado por 6 a 12 ganglios detrás y arriba del borde superior del músculo pectoral menor. Recibe linfa de todos los grupos de ganglios axilares.
6. El grupo interpectoral de Rotter, consta de 1 a 4 ganglios interpuestos entre los músculos pectoral mayor y menor. Esta linfa pasa a los grupos central y subclavicular.

La afectación de los ganglios no se consideran exclusivamente ganglios axilares porque reciben linfa de otras regiones anatómicas diferentes; sin embargo, se consideran metástasis a distancia. Existen otros grupos ganglionares axilares inconstantes como los del surco deltopectoral, paramamarios de Gerota, glandulares de Cruikshank y Kirmisson o de la séptima costilla.

Desde el punto de vista quirúrgico se emplean los niveles de Berg que relacionan de los grupos linfáticos con la inserción del pectoral menor y son⁷⁵:

- Nivel I: Ganglios linfáticos localizados lateral e inferiormente al músculo pectoral menor.
- Nivel II: Ganglios situados por detrás del músculo pectoral menor.
- Nivel III: Ganglios situados superior y medialmente a la inserción del pectoral menor.

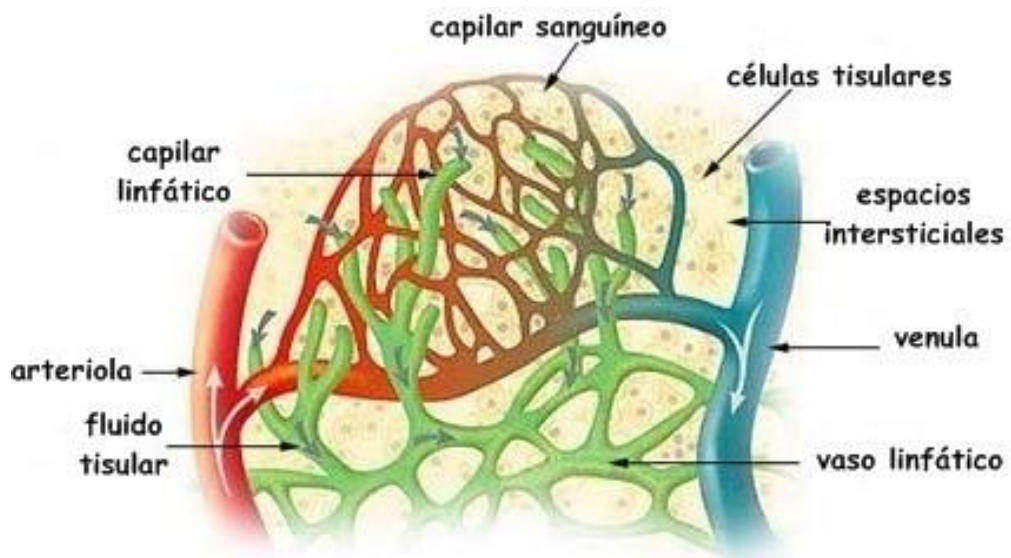


Gráfica 5. Niveles de Berg

2.8.4. DESCRIPCION ANATOMO-FISIOLOGICA DEL SISTEMA LINFATICO

El sistema linfático cumple primordialmente tres funciones: drenaje del líquido intersticial, transporte de lípidos alimentarios, proteínas y macromoléculas, y facilitación de la respuesta inmunitaria.

El sistema linfático se origina en los capilares linfáticos, ubicados en los espacios intersticiales. Aquí convergen los capilares sanguíneos para formar vénulas que recogen el líquido intersticial drenado. Posteriormente convergen el resto de capilares linfáticos y forman vasos linfáticos más grandes, similares a las venas, con paredes más finas y más válvulas. En estos capilares se hallan los ganglios linfáticos a distancias variables.



Gráfica 6. Anastomosis linfático - sanguínea

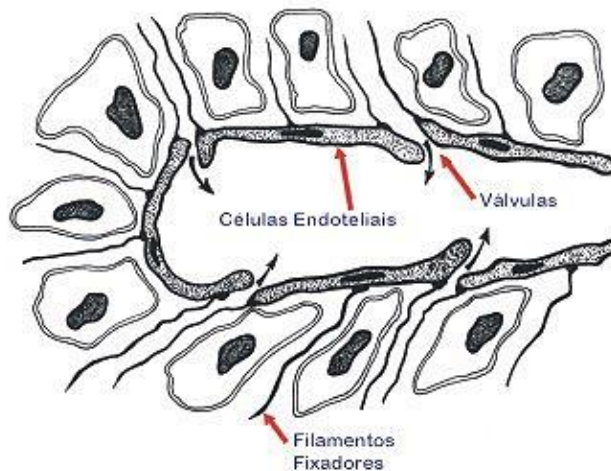
2.8.5. ESTRUCTURA DEL SISTEMA LINFÁTICO

2.8.5.1. CAPILARES LINFÁTICOS

Tienen un diámetro poco mayor que los capilares sanguíneos (15-75 micras) y una longitud de 0.5 milímetros (mm). Las células endoteliales componen la pared capilar linfática superpuestas; cuando la presión es mayor en el líquido intersticial que en la linfa, las células se separan ligeramente, como al abrirse una válvula unidireccional, y el líquido entra en el capilar. Si la presión es mayor en este último, las células se adhieren estrechamente entre sí e impiden que la linfa regrese al líquido intersticial.

2.8.5.2. COLECTORES LINFATICOS PRENODALES

Transportan la linfa desde los capilares hasta los ganglios linfáticos. Sus paredes están más estructuradas, la membrana basal está más desarrollada y aparecen válvulas en su luz. Tienen una primera válvula que se encuentra al inicio del colector. Las uniones intercelulares se ligan más y son más impermeables a moléculas de gran tamaño. Son permeables al agua y a pequeñas moléculas. Su pared consta de:



Gráfica 7. Capilar linfático

1. Capa íntima, que consta de endotelio, membrana basal y una capa de tejido subendotelial. Tiene numerosas válvulas semilunares que se ubican por pares a la misma altura.
2. Capa muscular media, con células musculares de disposición helicoidal; y,
3. Capa adventicia, con fibras colágenas y elásticas, vasos y nervios.

2.8.5.3. GANGLIOS LINFÁTICOS

Los ganglios linfáticos se encuentran en el trayecto de los vasos linfáticos en todo el organismo, aproximadamente en un promedio de 500 a 1000 ganglios linfáticos. Siempre los vasos linfáticos pasan por un ganglio antes de desembocar en la circulación sanguínea. Los vasos aferentes entran por la parte convexa del ganglio, saliendo por el hilio las venas y los vasos eferentes. Por este mismo hilio entran las arterias y los nervios que se irán distribuyendo en el interior del ganglio a través de trabéculas. Los ganglios se reúnen formando cadenas ganglionares aunque pueden presentarse solitarios como el ganglio preauricular o el ganglio tibial anterior.

2.8.5.4. COLECTORES POSTNODALES

Salen del hilio de los ganglios y van a otro grupo de ganglios o a los grandes troncos linfáticos. Poseen válvulas tricúspides.

2.8.5.5. TRONCOS LINFÁTICOS

Se encargan del drenaje de regiones corporales mayores. Tienen estructura trilaminar poseen un sinnúmero de válvulas. También poseen nervios y vasos a nivel de la adventicia.

En la región torácica se encuentra el tronco yugular, el tronco subclavio y el tronco mediastínico. En la región abdominal se localiza el tronco lumbar derecho, el tronco lumbar izquierdo y el tronco intestinal. Los troncos lumbares se unen en la cisterna de Pecquet donde se inicia el conducto torácico.

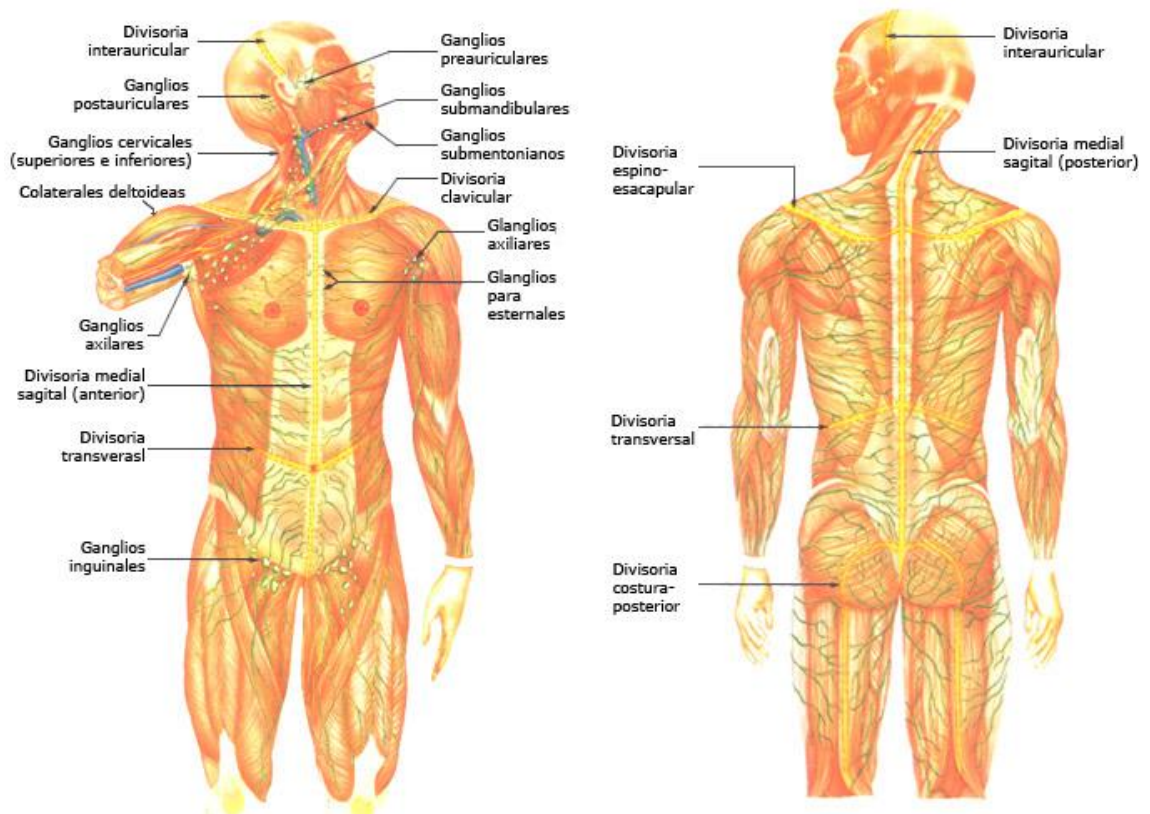
2.8.5.6. CONDUCTOS LINFÁTICOS

Existen dos conductos colectores asimétricos: el conducto torácico y la gran vena linfática. Tienen similar estructura a las venas del mismo calibre con la diferencia que la capa media está más desarrollada y tiene más células musculares dispuestas longitudinal y circularmente. La adventicia contiene vasa vasorum y filetes nerviosos pero es menos desarrollada.

2.8.5.6.1. CONDUCTO TORÁCICO: Es el más importante y recoge la linfa de todos los linfáticos del cuerpo a excepción de la mitad derecha de tórax, cuello, cabeza, y brazo derecho. La cisterna de Pecquet corresponde a un ensanchamiento en su zona inicial. Mide aproximadamente 20 a 30 centímetros y su diámetro es de 3 a 5 mm. Posee válvulas solo en el trayecto distal.

2.8.5.6.2. CONDUCTO LINFÁTICO DERECHO O GRAN VENA LINFÁTICA:

Drena la linfa procedente del miembro superior derecho y de la parte derecha de cabeza, cuello y tórax. Su diámetro es de 2 mm y mide 15 a 20 cm aproximadamente.



Gráfica 8. Ganglios linfáticos regionales

2.8.6. FISIOLÓGIA DEL SISTEMA LINFÁTICO

La linfa es líquido intersticial con una concentración proteica en tejidos periféricos de aproximadamente de 2 g/dl. Es una vía importante de absorción de lípidos, y puede ser invadida por microorganismos bacterianos. Cada hora son drenados 120 ml

de linfa al sistema venoso. El intercambio linfático se ve comprometido por la presión del líquido intersticial y por el grado de actividad del sistema linfático. La presión capilar elevada, la presión coloidosmótica plasmática reducida, el aumento de proteínas del líquido intersticial y el aumento de permeabilidad de los capilares aumentan la presión del líquido intersticial y consecuentemente el flujo linfático. Todos los conductos linfáticos tienen válvulas que facultan el flujo linfático desde los capilares linfáticos hacia el linfático colector.

Los vasos linfáticos circulan su contenido gracias a movimientos tipo peristálticos y pueden apoyarse por factores como contracción y movimiento muscular, pulsaciones arteriales, compresión de tejidos por mecanismos externos, entre otros, en consecuencia, la actividad física puede aumentar hasta 30 veces su circulación y el reposo mantendrá imperceptible el flujo.

2.8.7. FISILOGIA DEL GANGLIO LINFATICO

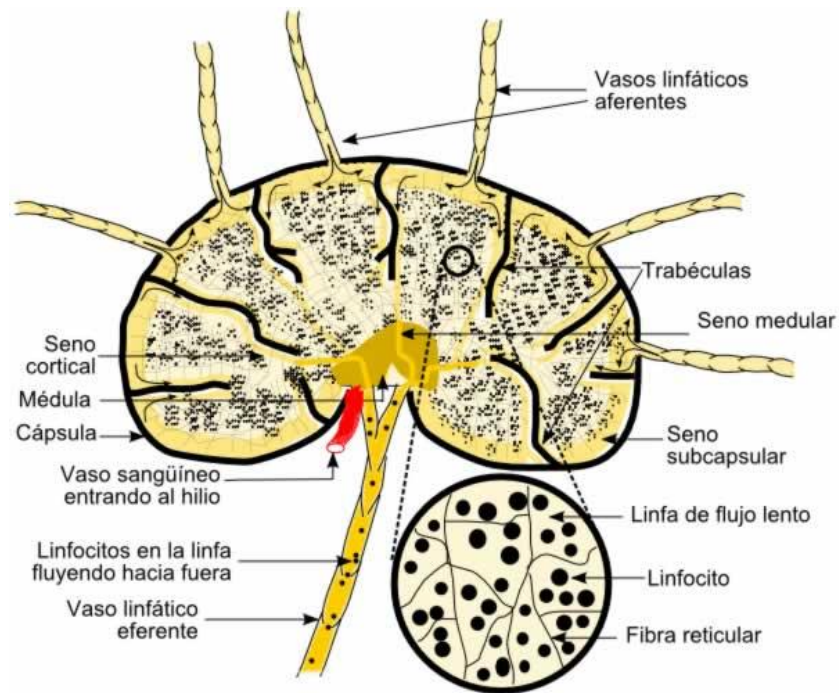
Los ganglios linfáticos actúan por medio de células fagocitarias como filtros inespecíficos para microorganismos impidiendo su entrada a la circulación general. Permiten que los linfocitos interactúen con los antígenos y conjuntamente con las células presentadoras de antígenos permiten la proliferación de las células activadas y la amplificación de la respuesta inmunitaria al formar clones de linfocitos. Miden pocos milímetros en reposo, sin embargo, son capaces de incrementar considerablemente su tamaño ante los requerimientos funcionales.

Se clasifican por su capacidad funcional en:

1. Linfocitos: o células linfoides en todos sus tipos y subtipos.
2. Células inmunológicas accesorias: realizan funciones de presentación de antígenos y fagocitosis.
3. Células del estroma: En estas se agrupan las células endoteliales linfáticas y vasculares y los fibroblastos. Estas células no tienen actividad inmunológica.

Anatómicamente es un órgano arriñonado con una cápsula fibrocolagenosa que extiende trabéculas fibrosas hacia el interior para constituir un armazón de soporte. Su superficie convexa está penetrada por vasos linfáticos aferentes, mientras que el hilio está el vaso linfático eferente encargado de transportar la linfa hacia los vasos linfáticos colectores de mayor tamaño que drenan en ganglios más proximales o en cadenas de ganglios previo a su entrada a la circulación sanguínea a través del conducto torácico o del conducto linfático derecho.

Los ganglios están compuestos de tres tipos de compartimentos funcionales: La red de senos linfáticos que se prolongan hacia los vasos linfáticos aferentes y eferentes., la red de capilares sanguíneos que permiten el paso de linfocitos circulantes al ganglio y un compartimento parenquimatoso constituido por corteza superficial, paracorteza y médula. La irrigación sanguínea apoya con los requerimientos metabólicos del ganglio.



Gráfica 9. Estructura del ganglio linfático

En conclusión, el ganglio linfático facilita interacción entre el antígeno y las células linfoides permitiendo la multiplicación de las mismas durante la respuesta inmunitaria mediada por células B (foliculares), células T (paracorteza) y células plasmáticas y macrófagos (médula). Gran parte de los linfocitos entra en el ganglio desde vénulas con endotelio especializado el cual entra en contacto directo con el líquido linfático.

2.9. FISIOPATOLOGÍA DE LA DISEMINACIÓN LINFÁTICA DEL CÁNCER MAMARIO

Las regiones anatómicas de la mama y axila abarcan una red de conductos linfáticos que se anastomosan por todo el paquete tegumentario. Esta red también está presente

en la región subareolar mamaria. La dirección del flujo linfático va de la parte superficial a la profunda. La principal vía linfática se realiza por medio de dos colectores que se nacen en el plexo subareolar y transcurren laterocranealmente hasta alcanzar la axila. Estudios han demostrado que la afectación ganglionar se realiza en forma progresiva desde los grupos periféricos más cercanos a la mama a los grupos centrales y subclaviculares en el vértice axilar. Además se conoce que sólo un 2% de metástasis no cumplen esta secuencia⁷⁶. No obstante, si existe algún tipo de obstrucción inflamatoria o neoplásica la linfa puede circunvalar estos ganglios obstruidos, ejecutando una inversión del flujo, circular con canales anastomóticos y promover un drenaje multidireccional. A su vez, los linfáticos pueden vaciarse directamente en las venas sin atravesar los ganglios.

Existen diversos tipos de insuficiencia linfática que puede deberse a fallos tanto a la capacidad de transporte o a la carga proteica o a sobrecargas hídricas del líquido linfático. Estas insuficiencias se redactan en la tabla 8.

	Carga linfática (proteínas)	Carga linfática (agua)	Capacidad de transporte del sistema linfático	Flujo Sanguíneo	Consecuencia
Insuficiencia mecánica	Normal	Normal	Disminuida	Disminuido	Edema con concentración elevada de proteínas
Insuficiencia Hemodinámica	Disminuida	Muy aumentada	Normal	Variable	Edema Cardíaco
Insuficiencia dinámica	Normal	Muy aumentada	Normal	Moderadamente aumentada	Edema con concentración baja de Proteínas
	Muy aumentada	Moderadamente	Disminuida	Moderadamente	Edema con concentración

		aumentada		aumentada	alta de Proteínas
Insuficiencia de válvula de seguridad	Muy aumentada	Muy aumentada	Disminuida	Disminuida	Edema con concentración elevada de proteínas más necrosis

Tabla 8. Resumen de Insuficiencia de Drenaje Linfático⁷⁷

Diversos mecanismos de compensación son activados cuando se produce una linfostasis. Si el problema es mecánico la linfa se evacua por vías colaterales, pudiendo abrir anastomosis linfovenosas para derivar la linfa y también pueden formarse anastomosis linfolinfáticas. Los flujos pueden evacuarse por canales prelinfáticos, que comunican capilares sanguíneos y linfáticos. Otro mecanismo es permitir el aumento de monocitos presentes en el intersticio, para promover su transformación en macrófagos que se encargan de absorber las proteínas y diluirlas.

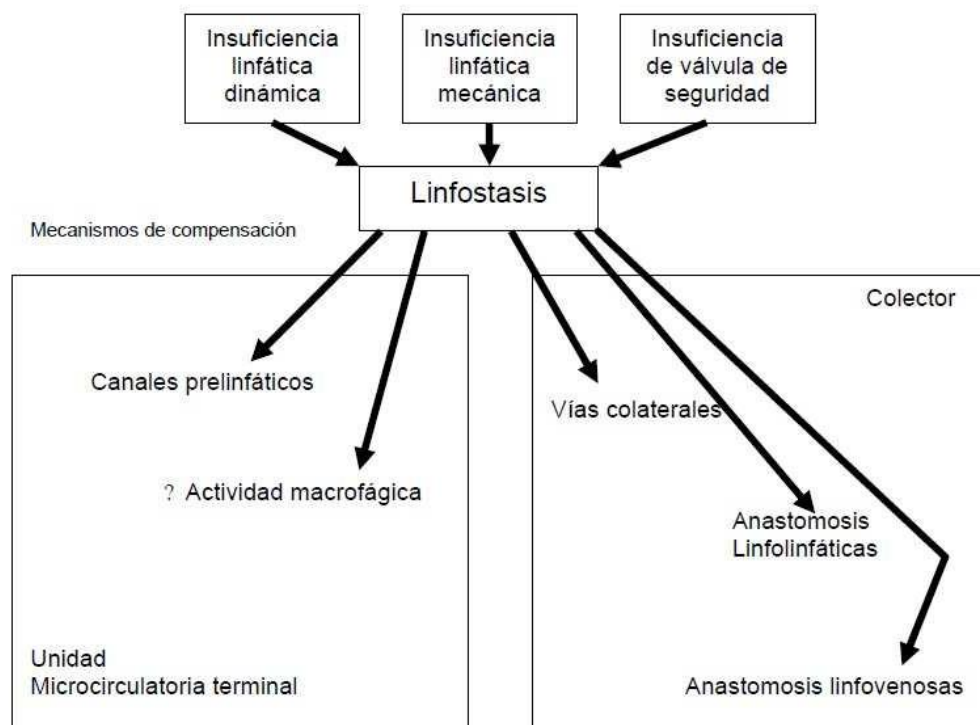


Tabla 9. Linfostasis: Mecanismos de Compensación⁷⁸

Si estos mecanismos fallan se produce linfedema, con una acumulación de líquido y de proteínas plasmáticas con propensión a la fibrosis debido a su alta concentración proteica. De persistir esta linfostasis y su consecuente linfedema, se produce una alteración de la pared de los colectores linfáticos, causando la supresión de la movilidad linfática, que a su vez provocará un aumento cíclico de la linfostasis. Los procesos traumáticos, las infecciones y la gestación son los procesos desencadenantes más frecuentes de esta patología. Procesos quirúrgicos, radioterápicos o parasitarios pueden bloquear las vías linfáticas obstruyendo el respectivo tránsito. Una vez originado el linfedema por un mecanismo de feed back se produce una insuficiencia valvular secundaria a una obstrucción del flujo linfático.

3. MÉTODOS

3.1. PROBLEMA

¿La valoración del examen físico axilar que se realiza prequirúrgicamente para el respectivo estadiaje clínico de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama coincide con los reportes histopatológicos postquirúrgicos de la pieza anatómica extraída?

3.2. OBJETIVO GENERAL

Determinar si la valoración clínica prequirúrgica de nódulos axilares palpados en pacientes en quienes se realizó mastectomía radical o conservadora con vaciamiento axilar coinciden o no con los reportes histopatológicos posteriores.

3.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir si el promedio de edad de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama se encuentra en relación con las estadísticas de otros estudios realizados a nivel mundial.
- Determinar la categoría desde el punto de vista de imagen (BIRADS) en las cuales fueron incluidas las pacientes con potencial diagnóstico de cáncer.
- Comparar las estadísticas mundiales de lateralidad del tumor mamario con las presentadas en las pacientes del presente estudio.

- Evaluar si la medida y el número de los ganglios palpados para la estadificación no difiere mayormente de los reportes dados por la medición histopatológica.
- Determinar la sensibilidad de la biopsia Core prequirúrgica frente al reporte histopatológico final de las pacientes intervenidas con diagnóstico de cáncer de mama.

3.4. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo; con los datos recogidos de los respaldos informáticos que almacenan los resultados histopatológicos de todas las muestras enviadas al servicio de anatomía patológica del Hospital Eugenio Espejo de 41 pacientes que fueron sometidas a una mastectomía más linfadenectomía axilar en el servicio de mastología durante enero del 2012 a diciembre del 2014. Posterior a esto, con los datos de cada paciente, se recurrió a las historias clínicas virtuales del servicio de ginecología y mastología del respectivo hospital para rescatar toda información posible de cada caso.

Se hizo énfasis en los datos del examen físico con los cuales se realizó el estadiaje prequirúrgico que consta en las historias clínicas. Todos los datos fueron debidamente codificados en tablas de Microsoft Excel 2013 para posteriormente ser analizados con los programas estadísticos EPI INFOTM 7 e IBM SPSS Statistics 22.0. En este último se realizaron los dos métodos estadísticos utilizados: diferencia de promedios y escalamiento multidimensional.

3.4.1. Muestra

Para el presente estudio se incluyeron los datos de 41 pacientes. Esto constituye el universo de la muestra de pacientes intervenidas con diagnóstico de cáncer de mama por el servicio de mastología del Hospital Eugenio Espejo durante el lapso de 3 años. Es decir, se utilizó el universo de la muestra.

3.4.2. Recolección de datos

La información requerida se obtuvo recolectando los datos de los reportes histopatológicos de las pacientes en las cuales se realizó una mastectomía radical o conservadora más linfadenectomía axilar y que constan en los libros del servicio de histopatología del hospital en mención. Una vez obtenidos estos, con los datos de identificación se acudió a las historias clínicas virtuales y se extrajeron los datos de anamnesis, examen físico, valoración prequirúrgica, protocolo operatorio, y seguimientos postquirúrgicos. Toda esta información fue debidamente obtenida con el consentimiento respectivo tanto del comité de bioética como del servicio de anatomía patológica cumpliendo con los requisitos y siguiendo todas las normas solicitadas por el Hospital Eugenio Espejo.

3.4.3. Análisis de datos

Todos los datos obtenidos fueron debidamente ordenados y codificados en tablas de Microsoft Excel 2013. Posteriormente se utilizó el programa EPI INFOTM 7, para conseguir las frecuencias de cada variable y así establecer parámetros de estudio.

Posteriormente mediante el programa SPSS se obtuvo la diferencia de promedios. Nuevamente se codificaron algunas variables que fueron dicotomizadas para realizar el escalamiento multidimensional. Para finalizar, todos los resultados obtenidos fueron representados en gráficas para su posterior interpretación.

3.4.4. Operacionalización y definición de las variables

VARIABLE	DEFINICION	INDICADOR
Edad	Tiempo de vida	<ul style="list-style-type: none"> • Grupos de 10 años. • Mayores y menores de 48 años
Menarquia	Edad de presentación de primera menstruación.	<ul style="list-style-type: none"> • < 12 • 12 a 16 • > 16
Menopausia	Edad de presentación de última menstruación	<ul style="list-style-type: none"> • 48 o más • Menos de 48
Paridad	Número de Gestas	<ul style="list-style-type: none"> • Número (Incluye partos y cesáreas)
Abortos	Número de gestaciones que no llegaron a término	<ul style="list-style-type: none"> • Número
Antecedentes Patológicos	Enfermedades con diagnóstico previo referidas por la paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Con antecedentes • Sin antecedentes
BIRADS de ingreso	Categorización BIRADS [®] de imagen de primera consulta	<ul style="list-style-type: none"> • BIRADS 3 o menor • Mayor a BIRADS 3

Lateralidad	Localización anatómica de la mama afectada.	<ul style="list-style-type: none"> • Izquierda • Derecha
Referencia	Lugar de referencia	<ul style="list-style-type: none"> • C.S. Pichincha • C.S. provincia • Interconsultas • Otros hospitales
Motivo de consulta	Motivo por el cual las pacientes acuden a la primera consulta.	<ul style="list-style-type: none"> • Masa • Otros
Tamaño de tumoración	Medida aproximada en centímetros de la masa tumoral primaria. <i>(En base a la estadificación TNM)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • < 2cm • Entre 2 a 5 cm • > 5 cm
Número de ganglios	Cantidad de ganglios palpados <i>(más de uno ya determina metástasis)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 0 • 1 o más
Tamaño de ganglios	Medida aproximada en centímetros de los ganglios palpados. <i>(Medida estándar por facilidad de palpación)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • < 1cm • > 1cm
Tipo histológico	Estirpe celular de la masa tumoral maligna.	<ul style="list-style-type: none"> • Ductal • Lobulillar
Diferenciación celular	Grado de agresividad del cáncer	<ul style="list-style-type: none"> • Bien diferenciado • Moderadamente

		diferenciado • Poco diferenciado
--	--	-------------------------------------

Tabla 10. Operacionalización y definición de las variables

3.5. Criterios de Inclusión

- Todas las pacientes intervenidas quirúrgicamente por el servicio de mastología del Hospital Eugenio Espejo entre enero del 2012 a diciembre del 2014 con diagnóstico de cáncer de mama.

3.6. Criterios de Exclusión

- Pacientes con antecedentes de cirugía oncológica mamaria previa.
- Pacientes con antecedente de otro tipo de neoplasia (mediastino, pulmón, estómago, etc).
- Pacientes con estadificación clínica mayor a IIB según el estadiaje TNM del American Joint Committee On Cancer séptima edición.
- Pacientes que fueron diagnosticadas de cáncer mamario en el servicio de mastología del Hospital Eugenio Espejo pero nunca acudieron al procedimiento quirúrgico.

3.7. Aspectos Bioéticos

Para el presente estudio se protegieron los datos de las pacientes guardando el principio de confidencialidad respectivo. Toda la información obtenida se utilizó exclusivamente para la base de datos y en ningún momento se expuso los nombres de las pacientes intervenidas en el estudio. Por último, se debe mencionar que bajo ningún concepto se provocó daño alguno con los datos obtenidos de las pacientes afectas, ya sea por intención, omisión o negligencia.

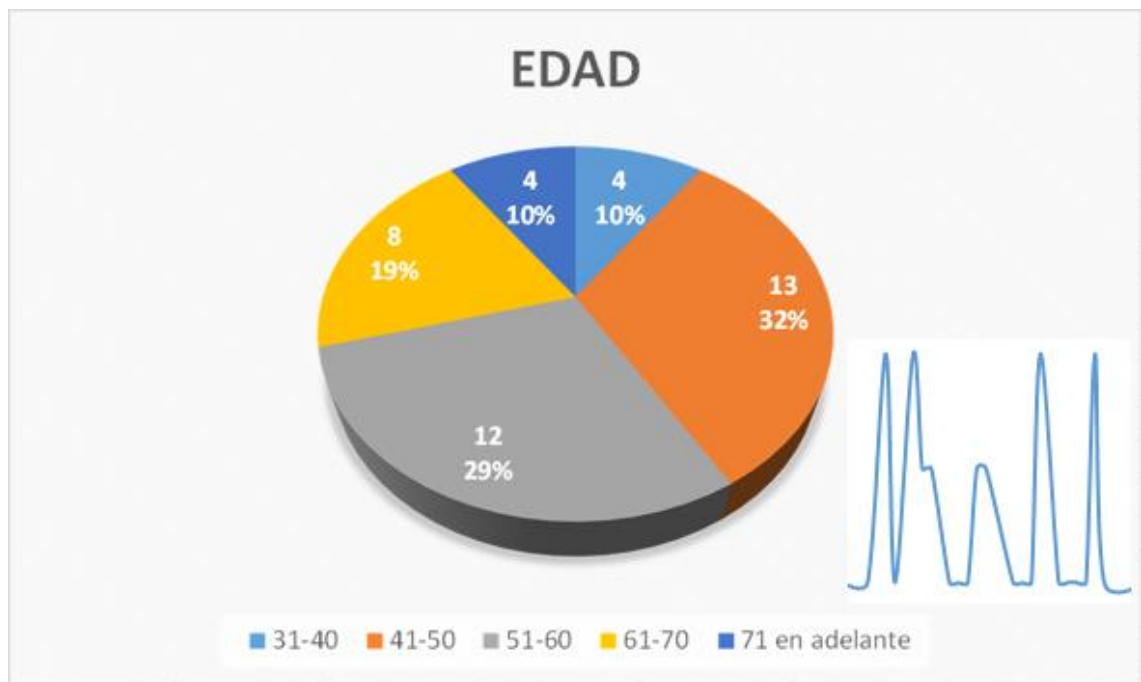
4. RESULTADOS

Desde el mes de enero del año 2012 al mes de diciembre del 2014 se intervinieron 41 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el servicio de Mastología del Hospital Eugenio Espejo. A continuación se detallan los resultados obtenidos.

4.1. CARACTERISTICAS GENERALES

4.1.1. EDAD

El promedio de edad de las pacientes intervenidas fue de 54.2 años, siendo la paciente afecta más joven de 31 años y la de mayor edad de 83 años. Se pudo corroborar un patrón bimodal. La variable edad fue categorizada en 5 grupos que abarcan 10 años cada uno para sacar los porcentajes respectivos.

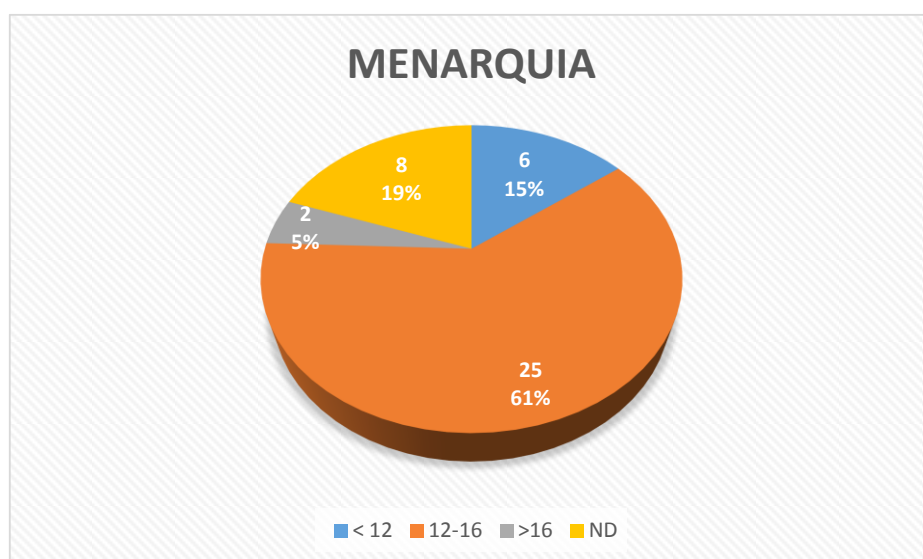


Gráfica 10. Porcentajes edad

4.1.2. MENARQUIA – MENOPAUSIA

Teniendo en cuenta los datos obtenidos de la bibliografía donde se confirma que existe una correlación entre la duración de la vida menstrual y reproductiva con el riesgo de desarrollar cáncer de mama se analizaron datos de menarquia y menopausia. Como se mencionó, la menarquia antes de los 12 años está asociada a un aumento del riesgo relativo de 1.8 comparadas con las menarquias después de los 13 años. Así mismo, la menopausia tardía, después de los 55 años de edad, tiene un riesgo relativo igual a 2 con relación a mujeres con edad de menopausia antes de los 45 años. También se ha manifestado que las pacientes que tienen 40 o más años de actividad menstrual tienen el doble de riesgo de desarrollar cáncer mamario debido al tiempo de exposición de la mama a esteroides ováricos^{11,38}.

Se dividieron los grupos en menores de 12 años como menarquias tempranas y mayores de 48 años como menopausia tardía y se obtuvo el porcentaje de las pacientes que tuvieron más de 40 años de exposición hormonal ovárica.



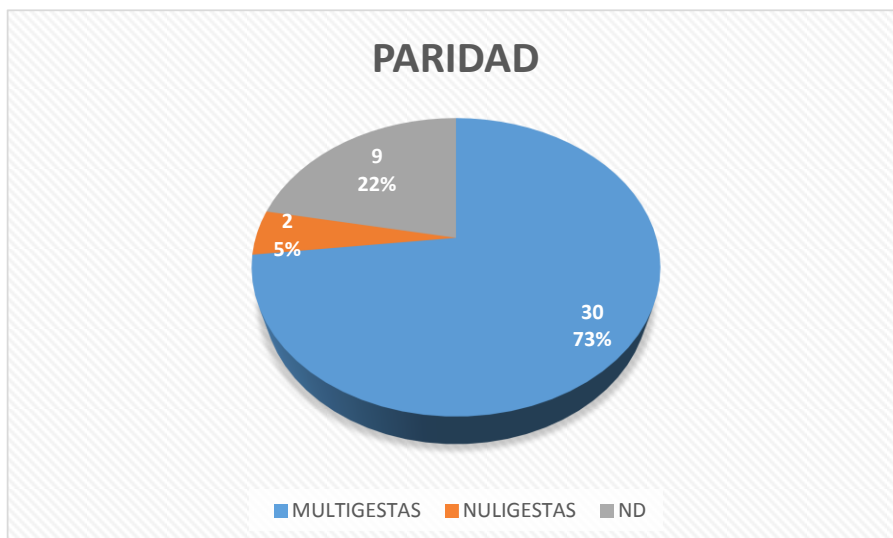
Gráfica 11. Datos menarquia



Gráfica 12. Datos años de exposición hormonal ovárica

4.1.3. PARIDAD

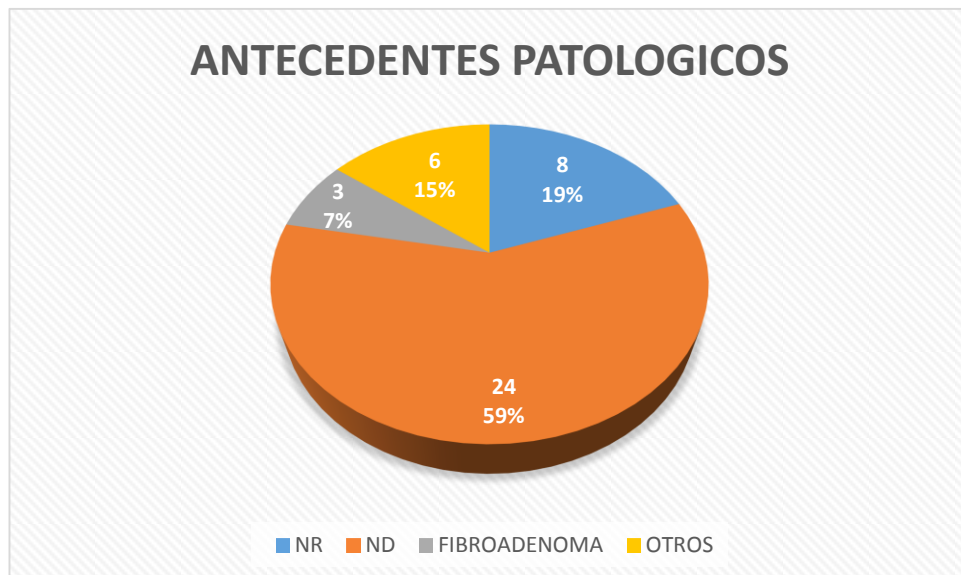
En el caso de la paridad, solamente 2 pacientes eran nulígestas, el resto de pacientes de las que se obtuvo los datos eran multígestas y algunas habían presentado por lo menos un aborto.



Gráfica 13. Porcentaje paridad

4.1.4. ANTECEDENTES PATOLOGICOS

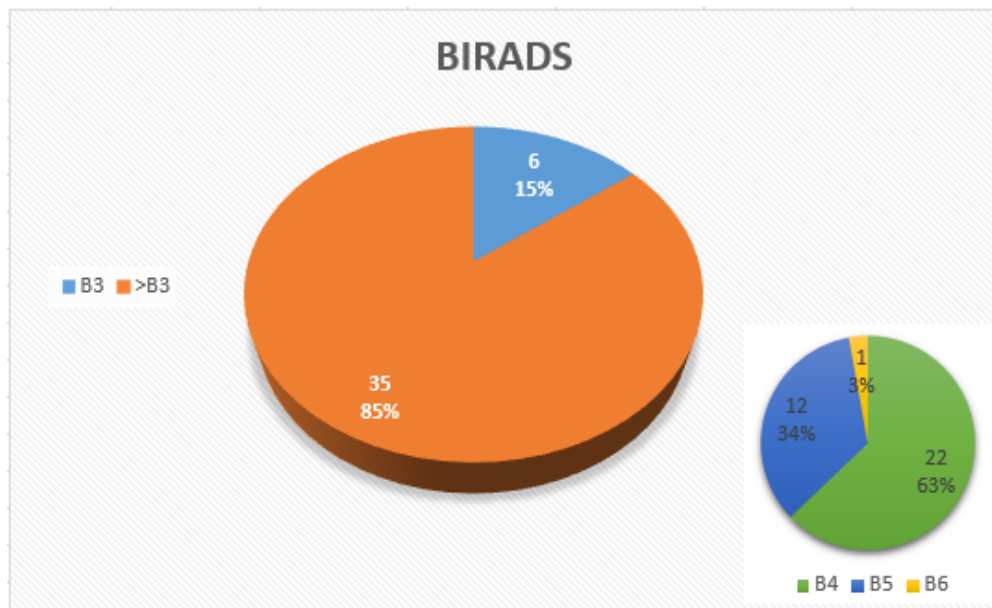
Entre las patologías descritas en las pacientes con antecedentes personales consignados en la historia clínica constaban, hipertensión arterial, diabetes, miomatosis y ovario poliquístico. Además se manifiesta el caso de tres pacientes a las cuales en primera instancia se les intervino quirúrgicamente con diagnóstico de fibroadenoma mamario.



Gráfica 14. Porcentaje antecedentes patológicos personales

4.1.5. BIRADS DE INGRESO

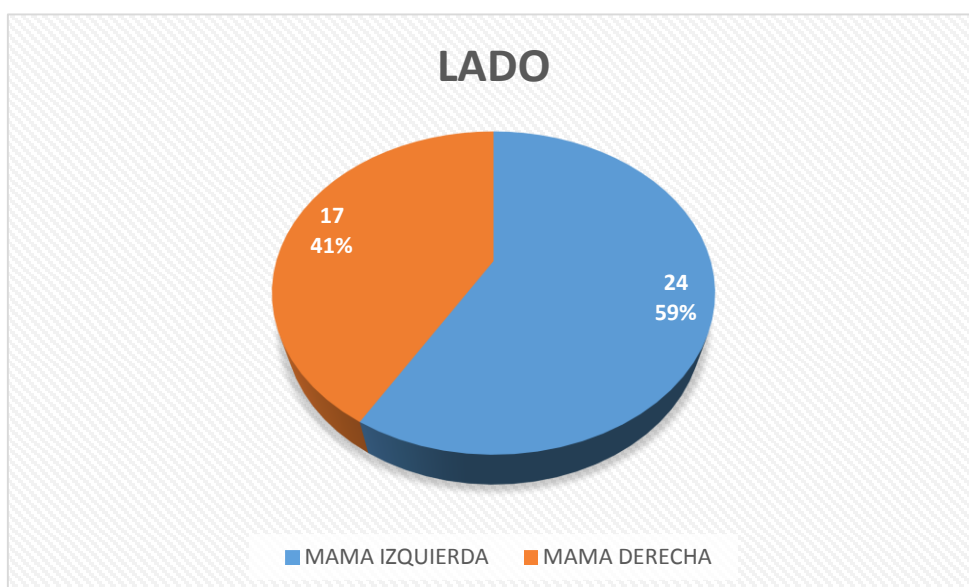
A continuación se detalla la primera categorización de BIRADS con la que se atiende a la paciente en la consulta. Se dividió esta variable en dos grupos: un grupo inicial que abarca BIRADS 3 y otro grupo que consta de los exámenes con BIRADS 4 o mayores. Es decir, los de sospecha de benignidad y los de malignidad respectivamente.



Gráfica 15. Porcentaje BIRADS ingreso

4.1.6. LOCALIZACIÓN ANATÓMICA DE LA MAMA

Se detalla el porcentaje de mamas dependiendo el lado afectado. Es decir, si es derecho o izquierdo.

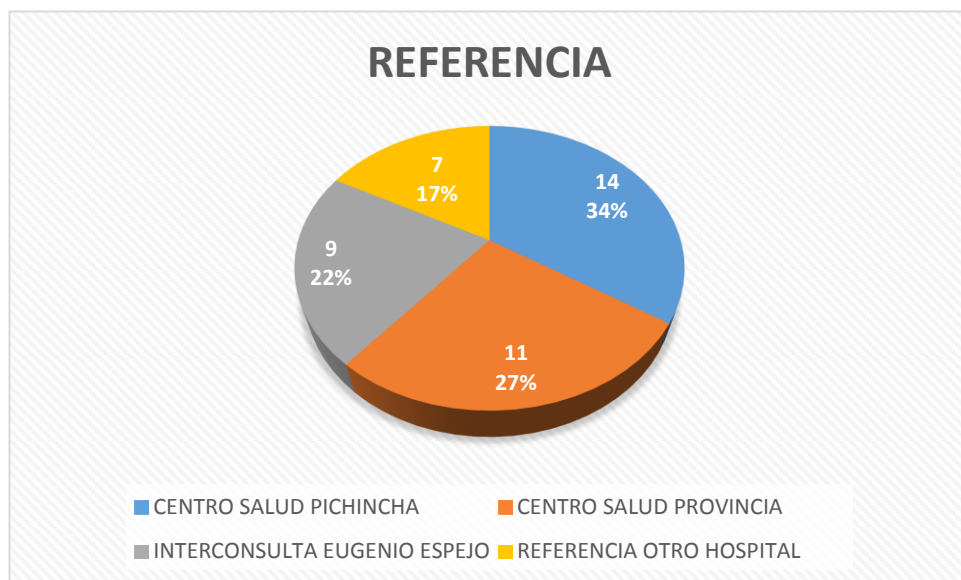


Gráfica 16. Porcentaje localización anatómica

4.1.7. LUGARES DE REFERENCIA

Se realizó un análisis del lugar de referencia de las pacientes. Se dividieron los grupos de la siguiente manera:

Referencias de centros de salud de la provincia de Pichincha, de centros de salud de otras provincias, interconsultas de otros servicios del propio hospital Eugenio Espejo y las referencias de otros hospitales entre los que constaron: Hospital Enrique Garcés, Hospital gineco-obstetrico Isidro Ayora, Solca, y los Hospitales Estatales de Cayambe, Ambato y Tulcán.



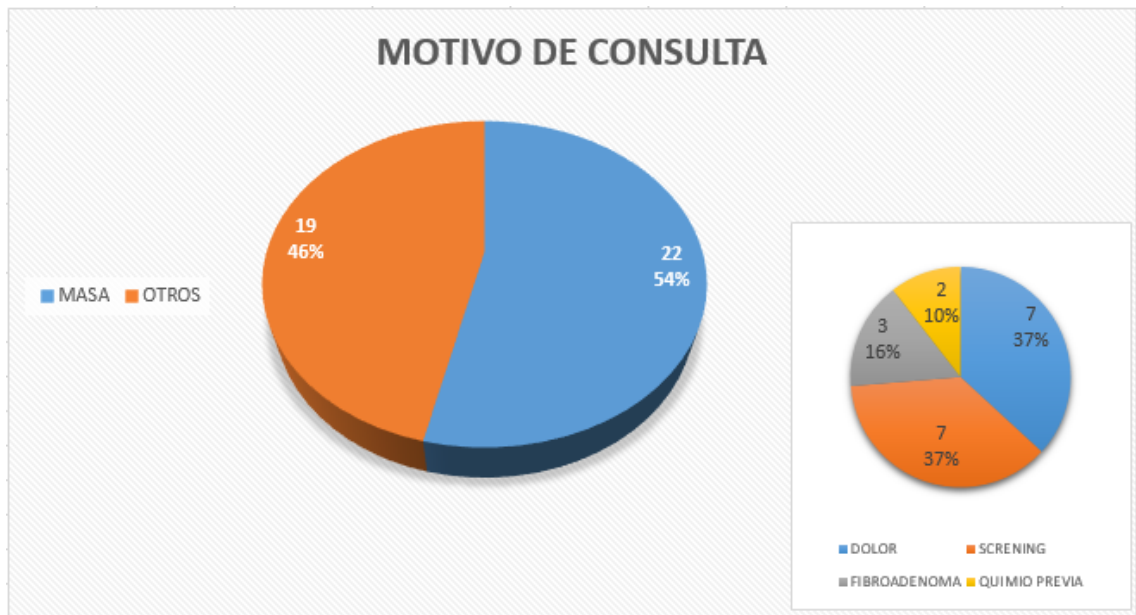
Gráfica 17. Porcentaje lugares de referencia

4.1.8. MOTIVO DE CONSULTA

Esta variable se agrupo en dos grupos:

1: Grupo autoexamen: Pacientes que acudieron por primera vez por sensación de masa en la mama y,

2: Grupo screening y sintomático: Pacientes con otro motivo de consulta dentro de los que se pudo encontrar: dolor, screening, cirugía previa de fibroadenoma o quimioterapia previa.

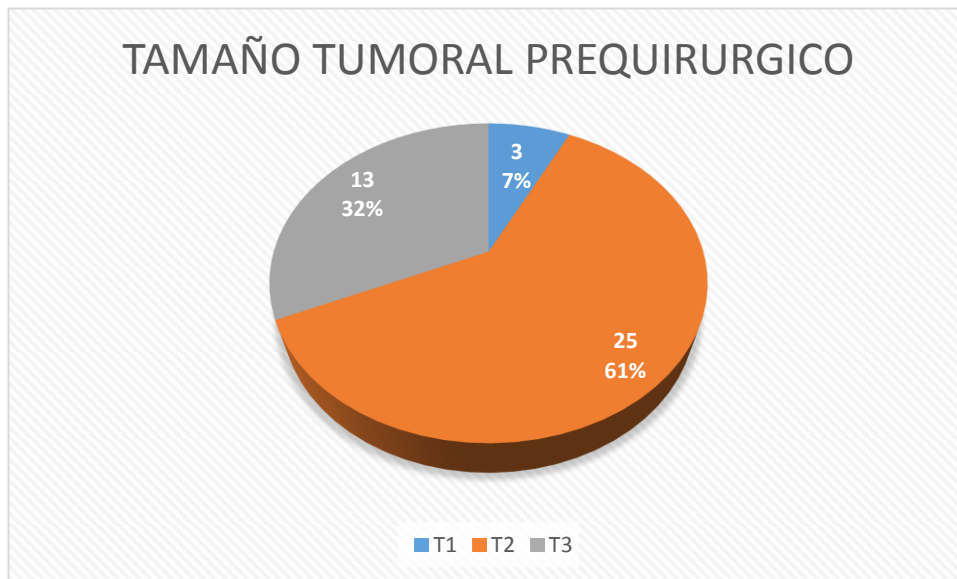


Gráfica 18. Porcentaje motivo de consulta

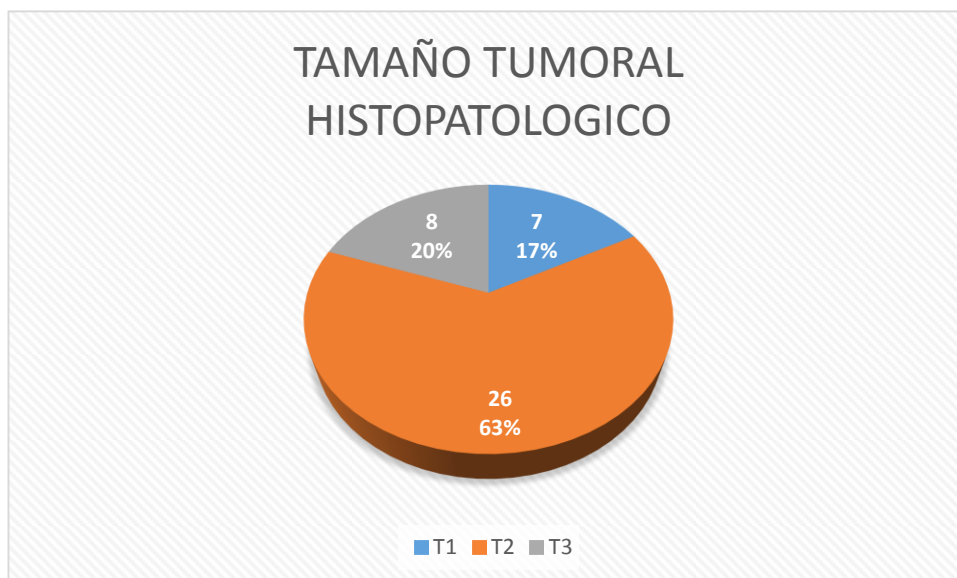
4.2. CARACTERISTICAS DE LA ENFERMEDAD

4.2.1. TAMAÑO DE TUMORACIÓN PREQUIRURGICA E HISTOPATOLOGICA

Se categorizó el tamaño tumoral en base a las normativas TNM. (T1-T2-T3)



Gráfica 19. Porcentaje tamaño tumoral prequirúrgico

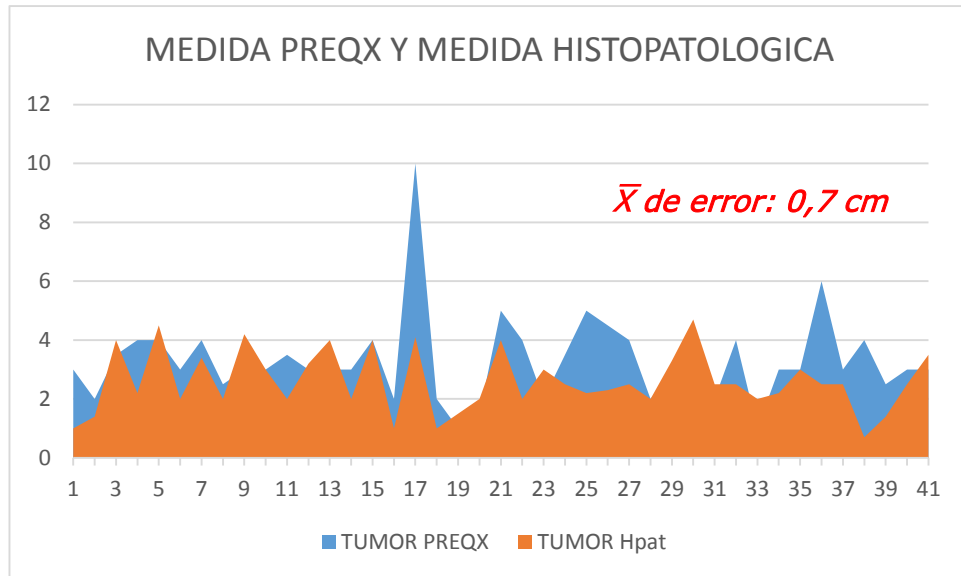


Gráfica 20. Porcentaje tamaño tumoral histopatológico

4.2.1.1. PROMEDIO DE ERROR EN TAMAÑO DE PALPACIÓN

Se calcularon los tamaños de la masa tumoral reportados prequirúrgicamente y se compararon con el resultado histopatológico. De estos datos, se extrajeron los centímetros de error y se extrajo un promedio que corresponde al margen de error en

la palpación. Este dato corresponde a 0,7 cm más en la palpación en relación a la medida real de la masa tumoral.



Gráfica 21. Promedio margen de error de palpación axilar en cm

4.2.2. PRESENCIA DE NODULOS PREQUIRURGICOS Y RESULTADOS HISTOPATOLOGICOS POSTQUIRURGICOS

Se detalla en porcentajes las pacientes a las que se consiguió palpar al menos un nódulo axilar prequirúrgicamente y los nódulos positivos reportados por la valoración histopatológica postquirúrgica.



Gráfica 22. Porcentaje nódulos palpados en prequirúrgico



Gráfica 23. Porcentaje nódulos positivos histopatológicos

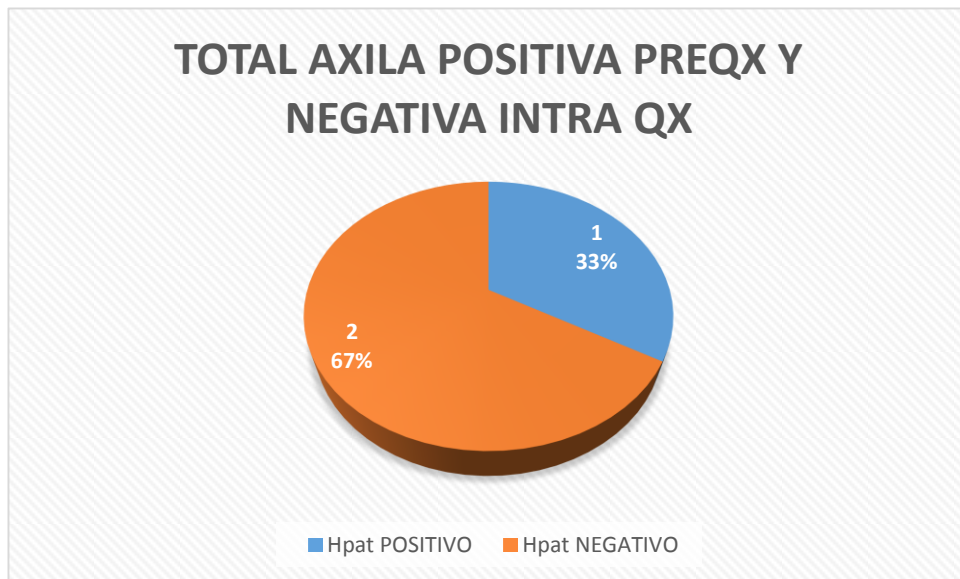
La diferencia presentada en estas gráficas es términos generales de todos los datos obtenidos, ya que analizando cada caso individualmente se presentan otras diferencias. De las pacientes con palpación axilar negativa el 27% presentó ganglios

positivos al examen histológico. Y, de las pacientes en las cuales se palpó al menos un ganglio positivo solo un 10% reportaron negatividad en el reporte histológico.

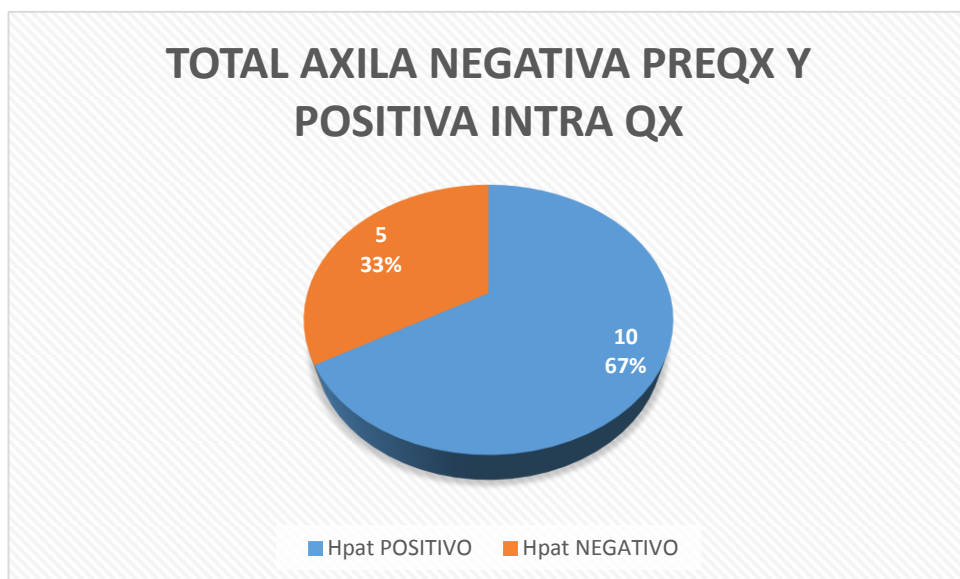
4.2.3. GANGLIOS PALPADOS PREQUIRURGICAMENTE Y PORCENTAJE DE FALSOS POSITIVOS Y NEGATIVOS EN RELACION CON BIOPSIA.

Para la representación de estos porcentajes se tomaron en cuenta la relación de tres datos:

1. Axila positiva clínica y negativa transquirúrgica: Los resultados de las pacientes a las cuales se les palpo al menos un ganglio axilar pero que a la exposición intraquirúrgica no fueron visibles y a su vez, esto se relacionó con el resultado histopatológico. Y,
2. Axila negativa clínica y positiva transquirúrgica: Los datos de las pacientes en las cuales no se encontraron ganglios en el examen físico pero en el acto operatorio se reportaron la existencia de ellos y también, se relacionaron con los resultados histopatológicos.



Gráfica 24. Porcentaje axila positiva prequirúrgica, negativa intraquirúrgica y resultado histopatológico

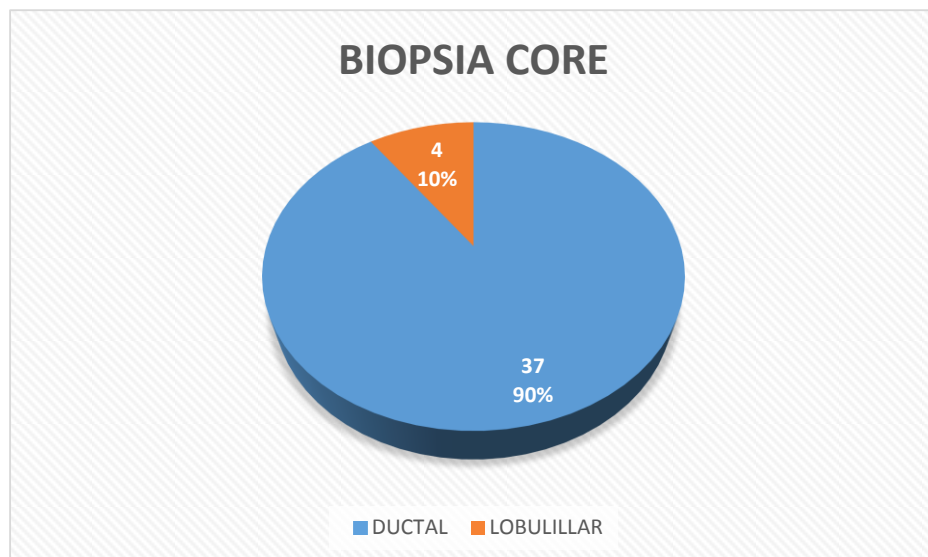


Gráfica 25. Porcentaje axila negativa prequirúrgica, positiva intraquirúrgica y resultado histopatológico

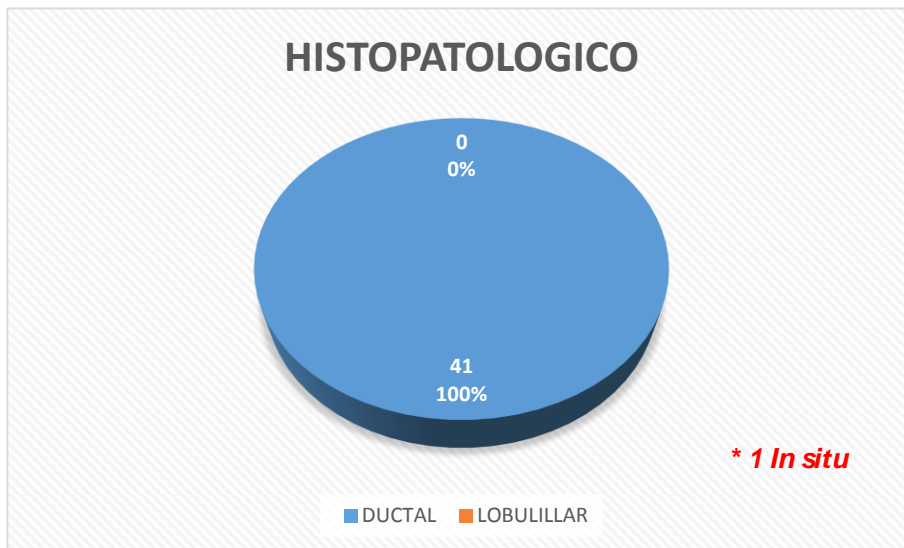
4.2.4. DIAGNOSTICO INICIAL Y DIAGNOSTICO DEFINITIVO

4.2.4.1. TIPOS DE CARCINOMA

A continuación se exponen los tipos de carcinomas según el reporte de la biopsia core (estudio histopatológico mínimamente invasivo y a cielo cerrado) y el reporte histopatológico (método ampliamente invasivo y a cielo abierto) de la pieza anatómica.



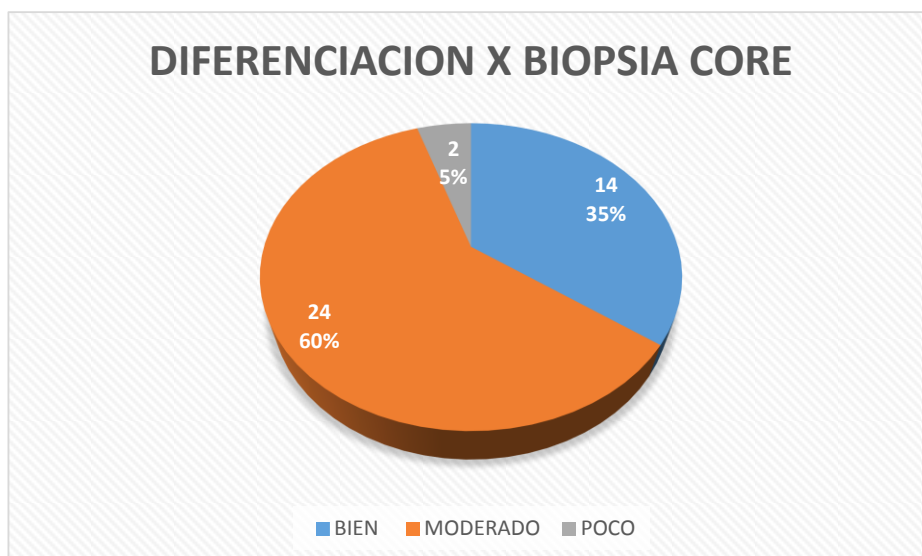
Gráfica 26. Porcentaje diagnóstico por biopsia core



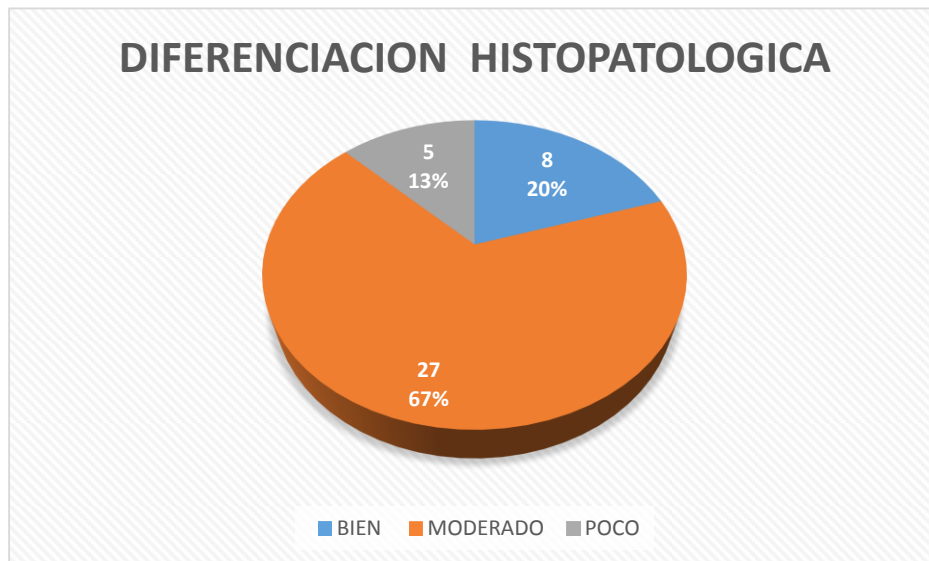
Gráfica 27. Porcentaje diagnóstico por histopatología

4.2.4.2. TIPOS DE DIFERENCIACION

Tomando en cuenta que todos los tipos de cáncer fueron determinados como ductales, a continuación se exponen los grados de diferenciación tanto de la biopsia core como del análisis histopatológico.



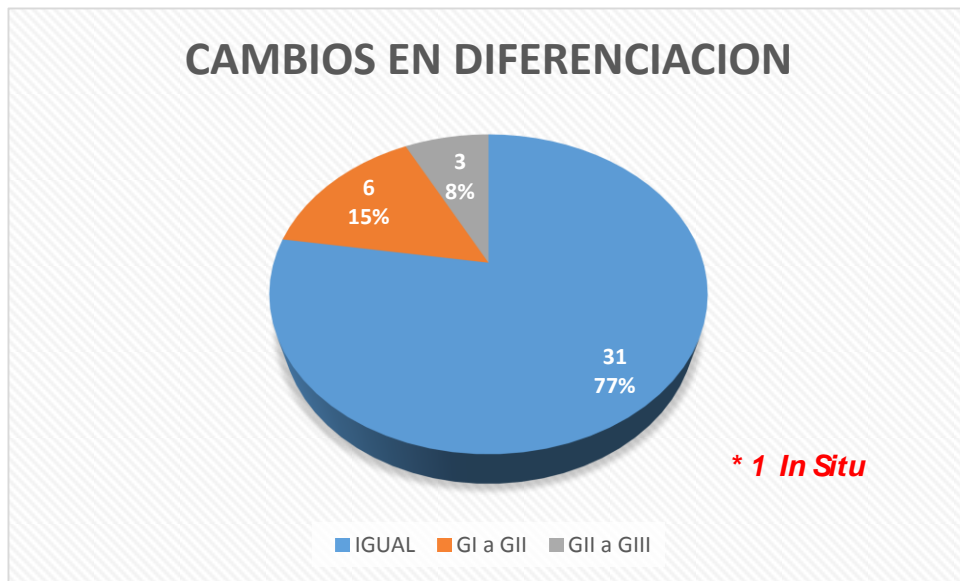
Gráfica 28. Porcentaje grado de diferenciación celular por biopsia core



Gráfica 29. Porcentaje grado de diferenciación celular por histopatología

4.2.4.3. CAMBIO DE DIFERENCIACION

Es importante manifestar los porcentajes de cambios en la diferenciación de los tipos de cáncer, ya que de esta valoración depende el pronóstico de vida de la paciente afecta. Vale aclarar que en los casos en que se presentaron cambios, todos tuvieron un aumento a agresividad de la malignidad. No hubo casos donde el grado de diferenciación disminuya.



Gráfica 30. Porcentaje cambios de grado de diferenciación celular

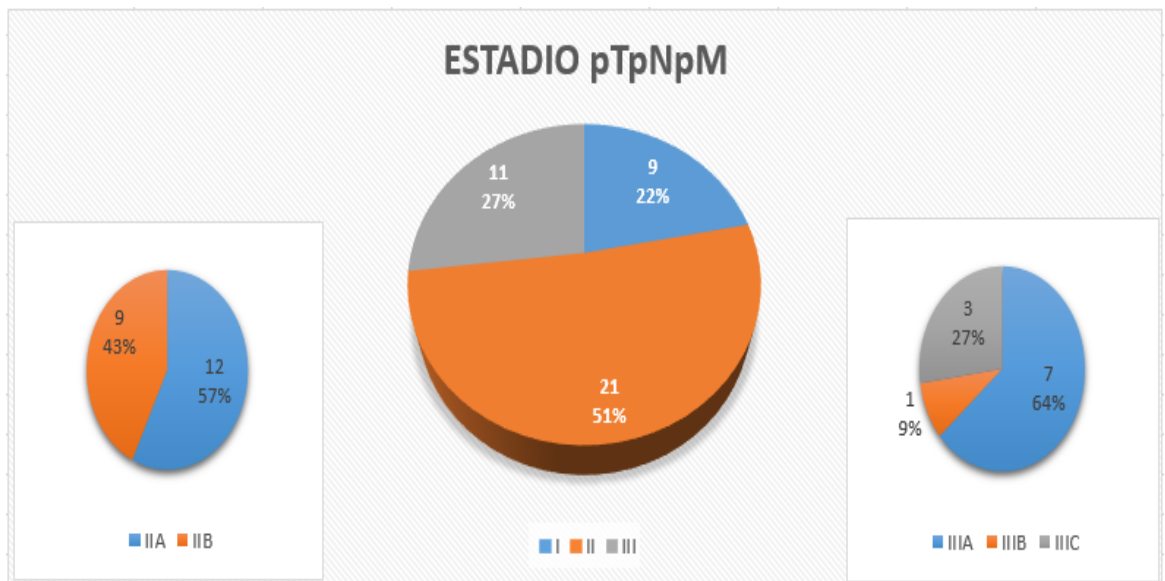
4.2.5. ESTADIFICACION DE CANCER MAMARIO

4.2.5.1. ESTADIFICACION PRE Y POST QUIRURGICA

Se analizan los estadios prequirúrgicos y los estadios histopatológicos.



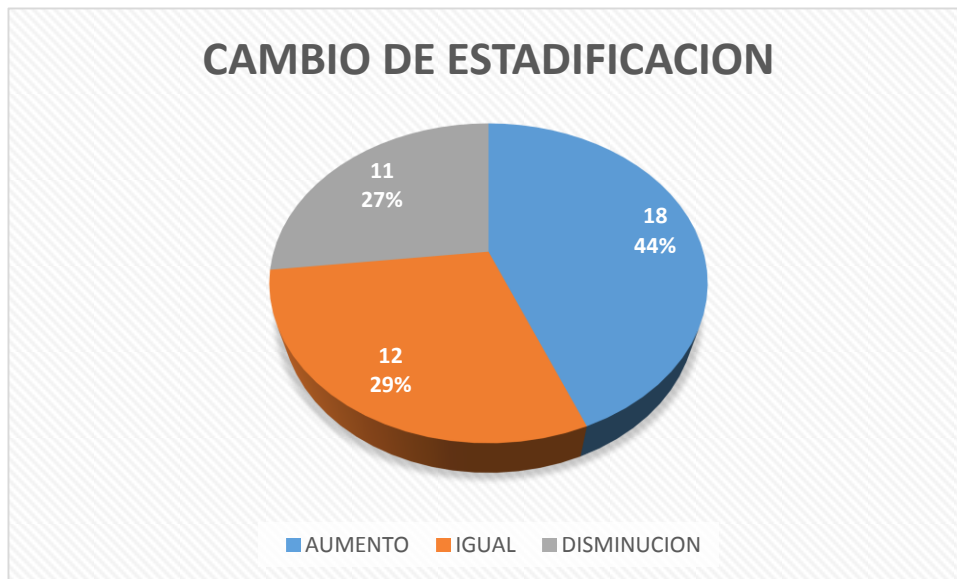
Gráfica 31. Porcentaje estadios TNM iniciales



Gráfica 32. Porcentaje estadios pTpNpM finales

4.2.5.2. CAMBIO DE ESTADIFICACION

La intervención quirúrgica y el análisis histopatológico posterior de la pieza anatómica cambiaron, en la mayoría de casos, la estadificación del cáncer tal como se detalla a continuación.

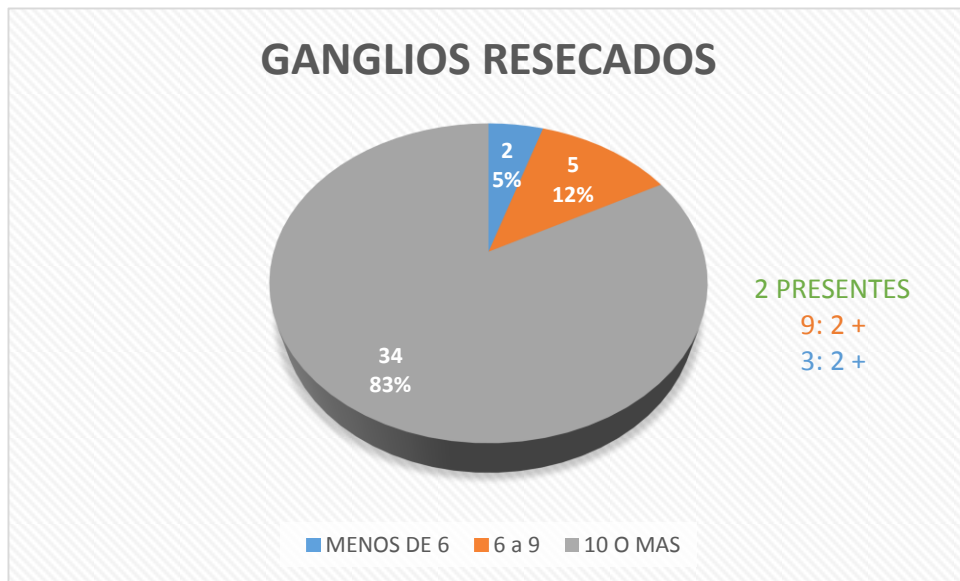


Gráfica 33. Porcentaje cambios de estadificación TNM

4.3. PROCEDIMIENTO QUIRURGICO

4.3.1. GANGLIOS EXTRAIDOS

Conociendo que se necesitan al menos 10 ganglios extirpados para que la muestra histopatológica sea representativa y que con menos de 6 ganglios la muestra se considera insuficiente, se rescataron los datos de las pacientes intervenidas.



Gráfica 34. Porcentaje total ganglios resecados

4.3.2. COMPLICACIONES POSTQUIRURGICAS

La siguiente figura especifica las pacientes en las cuales se presentaron complicaciones propias del evento quirúrgico y las pacientes que tuvieron una adecuada recuperación.

Entre las complicaciones se presentaron seromas y parestesias. Vale recalcar que ninguna paciente tuvo problemas de infección.



Gráfica 35. Porcentaje complicaciones postquirúrgicas

4.4. DIFERENCIA DE PROMEDIOS

Mediante el método estadístico llamado diferencia de promedios se relacionó la variable que cuantifica el número de ganglios linfáticos axilares si fueron palpados o no, con el número de ganglios observados intraquirúrgicamente, número total de ganglios positivos y el número total de ganglios positivos dependiente de cada nivel; es decir, ganglios positivos del nivel 1 y ganglios positivos del nivel 2. De estos últimas cuatro variables, también se tomó en cuenta si fueron positivas o negativas.

VARIABLES	AL MENOS UN GANGLIO PALPABLE PREQUIRÚRGICO		t de Student (p)
	SI PROMEDIO (DS)	NO PROMEDIO (DS)	
NÚMERO DE GANGLIOS INTRAQUIRÚRGICOS	(n=13) 2.85 (2.3)	(n=24) 2.04 (2.6)	0.935 (0.356)
NÚMERO TOTAL DE GANGLIOS POSITIVOS	(n=14) 5.21 (7.9)	(n=25) 3.6 (6.7)	0,676 (0,50)
NÚMERO TOTAL DE GANGLIOS POSITIVOS NIVEL 1	(n=14) 2.36 (3.7)	(n=25) 1.92 (3.3)	0.383 (0.704)
NÚMERO TOTAL DE GANGLIOS POSITIVOS NIVEL 2	(n=14) 2.86 (4.5)	(n=25) 1.68 (3.8)	0.868 (0.391)

Tabla 11. Diferencia de promedios

Al realizar esta diferencia de variables, los resultados indican que no existen diferencias estadísticamente significativas en el promedio de ganglios palpados prequirúrgicamente, con el promedio de ganglios observados intraquirúrgicamente y el número de ganglios que resultaron positivos en el reporte histopatológico tanto del total como por cada nivel respectivamente.

4.5. ESCALAMIENTO MULTIDIMENSIONAL

Se dicotomizaron las variables de edad, antecedentes, motivo de consulta, categorización de BIRADS inicial, tamaño de la masa y palpación axilar. La variable edad se dividió en pacientes mayores y menores de 48 años, basándonos en el promedio de edad en la cual se presenta la menopausia en nuestra población; la siguiente variable se dicotomizó entre las pacientes que presentaron algún tipo de antecedente patológico y las que no refirieron ningún antecedente. La variable

motivo de consulta se clasificó para las pacientes que acudieron por sensación de masa y para cualquier otro motivo de consulta. La categorización de BIRADS inicial se dividió en grupos de sospecha de benignidad y malignidad respectivamente. Para el tamaño tumoral se tomó el punto de corte del T1 del TNM que es de dos cm. Y la variable de palpación axilar se dicotomizó entre las pacientes que tuvieron axila positiva y negativa. El análisis de estas variables nos arroja los siguientes datos.

Medidas de ajuste y stress

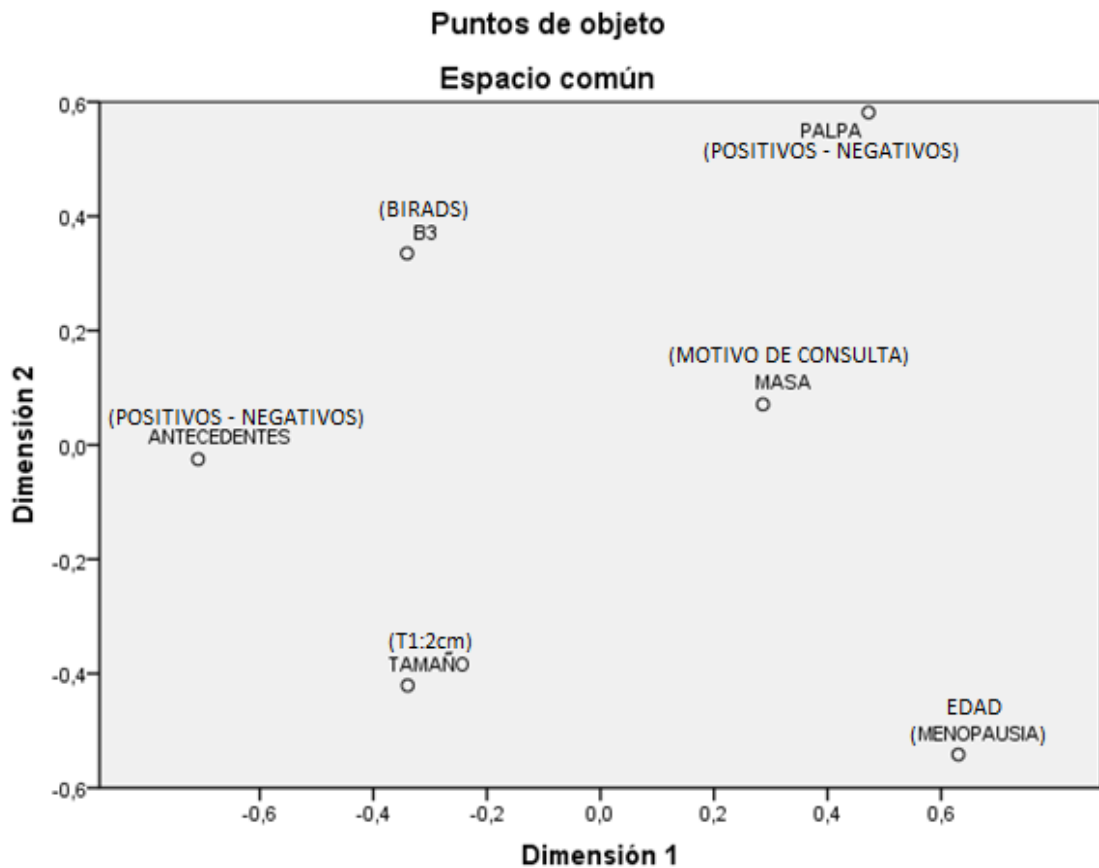
Stress	bruto	,05503
normalizado		
Stress-I		,23459 ^a
Stress-II		,75296 ^a
S-Stress		,14736 ^b
Dispersión	explicada	,94497
(D.A.F.)		
Coeficiente	de	,97209
congruencia de Tucker		

PROXSCAL minimiza el stress
bruto normalizado.

a. Factor para escalamiento
óptimo = 1,058.

b. Factor para escalamiento
óptimo = ,930.

Tabla 12. Análisis metodológico de escalamiento multidimensional



Gráfica 36. Escalamiento Multidimensional

Al intentar un análisis de proximidades, no se observaron agrupaciones, por lo cual no hubo un patrón característico típico en las mujeres participantes del estudio, es decir, que no existen variables asociadas que nos puedan sugerir que al presentarse en conjunto nos puedan predecir un carcinoma mamario. En la gráfica podemos observar que todos los puntos están dispersos lo que nos indica que cada dato debe ser valorado independientemente y darle la importancia necesaria al momento de la primera consulta.

5. DISCUSIÓN

Series internacionales revelan que la edad de presentación del cáncer mamario se presenta en dos modas etarias. La primera se encuentra en mujeres menores de 40 años y la segunda moda en mujeres mayores de 64 años⁹⁹. En el presente estudio, promedio de edad de las pacientes intervenidas fue de 54.2 años, siendo la paciente afecta más joven de 31 años y la de mayor edad de 83 años. El valor de moda en la variable edad fue de 46 años. Solo un 10% de las pacientes intervenidas tuvieron menos de 40 años al momento del diagnóstico definitivo, y coincidentalmente, también un 10% de pacientes fueron mayores de 61 años. Además también se presentan dos modas etarias que se encuentran entre los 43 y 46 años y los 60 y 65 años, lo que le convierte al cáncer mamario en una enfermedad bimodal tal como ya se ha aceptado en múltiples congresos mundiales.

Teniendo en cuenta los datos obtenidos de la bibliografía donde se confirma que existe una correlación entre la duración de la vida menstrual y reproductiva con el riesgo de desarrollar cáncer de mama se analizaron datos de menarquia y menopausia. Un 15% presentaron su primera menstruación antes de los doce años, 5% después de los dieciséis años y el 61% restante en el lapso entre los 12 y 16 años.

Cuando se valoró la paridad, se concentraron en un solo grupo las pacientes que tuvieron hijos ya sea por parto normal o por cesárea. La variable aborto fue descartada ya que todas las pacientes que refirieron haber presentado al menos un aborto, fueron madres antes o después de este evento y para el caso de estudio el

factor de protección depende de que por lo menos hayan dado de lactar alguna vez en su vida⁶⁸. Dos pacientes refirieron tener 8 hijos, lo que nos manifiesta que la lactancia no fue un factor de protección.

Un 19% de las pacientes no refirieron algún antecedente de importancia. 15% de pacientes que manifestaron presentar hipertensión arterial, diabetes, ooforectomía previa por quiste complejo, ovario poliquístico sin confirmación de síndrome y miomatosis uterina fueron clasificados en un solo grupo. Y por último, se expone 3 casos (7%) en que las pacientes fueron intervenidas previamente por fibroadenoma y cuyo resultado histopatológico posterior fue carcinoma mamario.

Se obtuvieron los datos de los exámenes de imagen con los cuales la paciente acudió a la primera consulta. Un total de 33 pacientes asistieron con la categorización BIRADS dependiente de una mamografía, las 8 restantes fueron categorizadas por eco mamario por razones de que su edad no incluye aún el screening mamográfico. Para el análisis de esta variable se agruparon dos categorías en base a la sospecha de benignidad o malignidad de la lesión en estudio, por ende, el punto de corte fue BIRADS 3; es decir, un grupo con resultados de imagen BIRADS 3 o menor y otro grupo con BIRADS 4 o mayor. Los resultados arrojaron que en la categoría con sospecha de benignidad (15%) todas presentaron BIRADS 3; y en el grupo con sospecha de malignidad (85%), el total se dividió en 63% BIRADS 4, 34% BIRADS 5 y 3% BIRADS 6.

En el caso de la lateralidad de la afectación, este estudio mantiene las tendencias mundiales. Se presentaron más casos del lado izquierdo (59%) que del lado derecho (41%).

También se analizó el lugar de referencia desde el cual llegaron las pacientes al servicio de mastología del Hospital Eugenio Espejo. 34% de las pacientes llegaron referidas de centros de salud de la provincia de Pichincha, 27% de centros de salud de otras provincias del país, 22% fueron interconsultas del mismo hospital y 17% fueron pacientes transferidas de otros hospitales estatales. Los servicios que realizaron las interconsultas fueron Ginecología y Oncología. Los hospitales que efectuaron las transferencias fueron: Hospital Enrique Garcés, Hospital gineco-obstétrico Isidro Ayora, Hospital provincial docente de Ambato, Hospital oncológico Solon Espinosa Ayala SOLCA Quito, Hospital básico Raúl Maldonado Mejía de Cayambe y el Hospital Luis Gabriel Dávila de Tulcán.

Se analizaron los motivos de consulta por los cuales las pacientes acudieron a su primera consulta. Se establecieron dos categorías principales. El primer grupo (54%) que constó de las pacientes en las cuales su preocupación estaba dado por una masa palpada por autoexploración; y un segundo grupo (46%) en el cual se incluyeron el resto de motivos, entre los cuales se encontraron mastodinea, cirugía previa de fibroadenoma, resultado de imagen con BIRADS sospechoso de malignidad y quimioterapia previa. Las 3 pacientes con antecedentes de cirugía previa de fibroadenoma acudieron ya que el resultado histopatológico de la pieza anatómica

extirpada reportó algún tipo de carcinoma. Todas las que acudieron con resultados de imágenes reportaron algún tipo de BIRADS mayor a 3. Solo 2 pacientes habían recibido quimioterapia previa.

Al analizar el tamaño de las masas tumorales tanto prequirúrgicamente como con el reporte histopatológico se encontró que un 37% de los tumores coincidieron en medida o al menos con 0,5 cm de error. Se realizó un promedio total de todos los milímetros de diferencia que se encontraron entre estas dos variables y el dato final nos reportó que existe 0,7 cm de diferencia a favor de la palpación clínica. Este dato es claramente justificable debido a que el examen físico se realiza con cielo cerrado y por ende existe interposición tanto de tegumentos como de tejido adiposo. En términos generales, se puede decir, que existe un aceptable margen de error en la palpación de la masa tumoral principal.

Igualmente, se realizó una relación entre la cantidad de ganglios palpados al examen físico y los ganglios reportados por el estudio histopatológico. En los datos generales se encontró una diferencia del 18% de pacientes con ganglios positivos en la axila que no fueron palpados en el examen físico. Al individualizar los casos se encontró que 27% de las pacientes presentaron falsos negativos, es decir, que tuvieron axila negativa a la palpación pero que presentaron positividad en el examen histopatológico; y, sólo 10% de las pacientes presentó falsos positivos, es decir, que al examen físico reportó al menos un ganglio linfático axilar positivo pero al reporte histopatológico reportaron negatividad.

Las historias clínicas en la descripción del protocolo postoperatorio proporcionó también el dato de los ganglios palpados y/u observados intraquirúrgicamente. Este, se relacionó con los datos anteriormente mencionados. Por ende, la relación se realizó de la siguiente manera:

a. Grupo de pacientes en las que se encontró axila positiva clínicamente y negativa en el acto operatorio; y de éstas, las que a su vez tuvieron resultados histopatológicos positivos o negativos. En este grupo se encontraron tres pacientes de las cuales solo una (33%) tuvo axila histológicamente positiva.

b. Grupo de pacientes en las que no se palpó ningún ganglio axilar en el examen físico pero que en el transquirúrgico se pudo reportar la existencia de al menos un positivo; y también se las relacionó con el reporte histopatológico. En este grupo se encontraron quince pacientes de las cuales sólo cinco (33%) en realidad tuvieron axila histológicamente negativa.

Estos datos nos indican, en ambos casos, que solo una de cada tres pacientes en las que no se encuentra concordancia entre el examen físico y la observación intraquirúrgica tendrá una palpación clínica acertada.

Respecto a los tipos de carcinoma, vale recalcar, que el diagnóstico prequirúrgico está dado, en la mayoría de los casos, por una biopsia core. El total de pacientes intervenidas, 37 de ellas (90%) reportaron carcinoma ductal y sólo 4 (10%) carcinoma intralobulillar. Sin embargo, en el resultado histopatológico el 100% de

las pacientes presentaron carcinoma de tipo ductal. Tomando en cuenta que, la biopsia core es un estudio histopatológico mínimamente invasivo y a cielo cerrado, se puede corroborar este método diagnóstico tiene un alto valor predictivo positivo.

En cuanto al grado de diferenciación celular, el 77% de los casos mantuvieron el mismo resultado. 15% de los tumores aumentaron su gradación de bien diferenciados a moderadamente diferenciados; y, 8% aumentaron de moderadamente diferenciados a pobremente diferenciados. Este dato es de vital importancia, ya que el grado de diferenciación celular es el factor más importante para predecir el pronóstico de vida de la paciente. En ninguno de los casos, hubo disminución de esta determinación.

Respecto a la estadificación TNM de la enfermedad, 85% de las pacientes ingresó al quirófano con estadio II, de las cuales, la mitad ingreso con estadio IIa y el resto correspondiente con estadio IIb. El 15% restante del total de pacientes ingresó con estadio I. En contraste, el resultado histopatológico reportó 9% para estadio I, 51% para estadio II y 27% para estadio III. Del total de pacientes categorizadas como estadio II, 57% fueron IIa y 43% fueron IIb. Por otra parte, del total de pacientes categorizadas como estadio III, más del 50% de pacientes se encontraron dentro del estadio IIIa.

Se relacionaron las dos variables anteriores y se pudo observar que una vez obtenidos los resultados histopatológicos se pueden presentar cambios en la estadificación del

cáncer mamario. Por ejemplo, en nuestro estudio, el 27% de pacientes disminuyó el estadio, 29% mantuvo la misma estadificación y el 44% aumento su estadificación en al menos una categoría más. Estos cambios claramente se deben a que el análisis histopatológico puede reportar medidas exactas, fijaciones, apelmazamientos, presencia de ganglios locoregionales mamarios, entre otros datos, que cambian la estadificación inicial; pero que solo en algunos casos, implican variaciones en el tratamiento final.

Como se mencionó en la revisión bibliográfica, se debe obtener al menos 10 ganglios en la pieza anatómica extirpada quirúrgicamente para que se considere la muestra representativa. En el presente estudio 83% de las pacientes tuvieron un vaciamiento axilar adecuado con lo que se deduce que tuvieron un tratamiento citorreductor conveniente. 12% presentaron una resección entre 6 y 9 ganglios con lo que se considera la axila suficientemente estudiada pero no suficientemente tratada. De este grupo una paciente a la cual se le extirpó un total de 9 ganglios, 2 de estos resultaron positivos. Una sola paciente (5%) hizo parte del grupo con exéresis de menos de 6 ganglios linfáticos. El estudio histopatológico de esta paciente reportó que sólo tres ganglios linfáticos fueron extirpados y de éstos, 2 fueron positivos. Cabe mencionar que éste último dato acarrea controversias ya que todos los vaciamientos axilares abarcan los niveles 1 y 2 de Berg, como lo corroboran los protocolos postoperatorios; por ende, se esperarí que se encuentren más ganglios axilares.

Respecto a las complicaciones presentadas en el postquirúrgico, 28 pacientes (68%) tuvieron una evolución favorable después del acto quirúrgico sin complicación alguna. 32% sobrellevaron alguna de las dos complicaciones presentadas. De este total, 54% presentaron parestesias y 46% seromas. Se debe mencionar, que todas las pacientes que presentaron alguna de estas dos complicaciones fueron manejadas íntegramente por el servicio de mastología y se pudo solventar el problema en menos de 30 días como está reportado en las historias clínicas respectivas.

Mediante una diferencia de promedios se relacionó el número de ganglios con el examen físico prequirúrgico en el que según la historia clínica existían o no ganglios palpables. Los resultados muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas en el promedio de ganglios palpados en el momento del acto quirúrgico y su respectiva extirpación, entre el número total de ganglios positivos en el examen histopatológico y el número de ganglios positivos por nivel 1 y 2 respectivamente. Esto quiere decir, que el hecho de no haber palpado ganglios en el examen físico significa que de todas maneras durante el procedimiento quirúrgico se va a encontrar un número de ganglios ligeramente mayor que cuando se los palpa prequirúrgicamente pero cuya diferencia no es lo suficientemente importante tanto desde el punto de vista estadístico como clínico, por cuanto se debe hacer énfasis en la valoración y exploración de la axila clínicamente.

Cuando se consideran los niveles 1 y 2, tampoco se ven diferencias estadísticamente significativas por cuanto siempre existirán ganglios positivos en el resultados

histopatológico independientemente de la palpación prequirúrgica sin importar las condiciones propias de la paciente (panículo adiposo abundante, dolor, etc).

Utilizando el método estadístico de escalamiento multidimensional se pudo relacionar las variables de edad, antecedentes, motivo de consulta, categorización de BIRADS inicial, tamaño de la masa y palpación axilar. Estas variables fueron dicotomizadas para poder realizar el análisis. Este escalamiento multidimensional refleja que no existe asociación alguna entre las variables planteadas. El hecho de representarse todos los factores dispersos en el espacio común dimensional, indica que no existe relación alguna entre ellos, es decir, que no hay asociaciones de variables que puedan sugerir pacientes con diagnóstico de cáncer mamario al acudir a la primera consulta. Este dato es de suma importancia porque cada variable debe ser valorada con la importancia que amerita independiente del resto de factores de riesgo.

Luego de analizar todos los resultados se debe destacar que la estadificación metastásica axilar debería realizarse en base a los protocolos normados internacionalmente donde el gold standard diagnóstico es la técnica de ganglio centinela y que el vaciamiento axilar está justificado en instituciones de salud donde no se cuenta con los materiales ni el personal calificado para la realización del ganglio centinela.

Como regla general, todas las pacientes con cáncer mamario en etapas I y II debieran ser tratadas con una disección axilar. Desde un enfoque clínico, las pacientes con linfonodos axilares palpables ipsilaterales al tumor (clínicamente positivas) siempre debieran ser sometidas a una disección axilar. En las pacientes sin linfonodos axilares palpables la probabilidad de compromiso metastásico tendrá relación con las características del tumor mamario, especialmente su tamaño.

Este estudio realizado en el Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito, es un trabajo inédito que no tiene estudios comparativos y debido a que el uso de la técnica de biopsia del ganglio centinela ha sido una medida protocolizada desde hace ya más de 25 años, no se disponen de datos actualizados con los cuales comparar el presente estudio. Sin embargo, un estudio publicado en la revista americana de Cirugía, Ginecología y Obstetricia en 1981, reporta que 38% de las pacientes con axila clínicamente negativa tiene compromiso histológico a nivel de ganglios linfáticos regionales⁹⁹. También, un trabajo publicado en la revista chilena de cirugía en el año 2002 realizado en el Hospital La Serena de la Asociación de Clínicas Chilenas de Seguridad demostró una correlación de 72% entre la valoración axilar clínicamente positiva y los reportes del estudio histopatológico, manifestando que un 39% de axilas negativas a la palpación prequirúrgica presentaron metástasis ganglionares y que 20% de los ganglios palpables al examen físico no presentaron metástasis en los análisis histopatológicos¹⁰². Estos resultados muestran cierta diferencia con los resultados reportados en este estudio que indicaron que un total de 27% de falsos negativos y 10% de falsos positivos. Esto puede deberse a que la muestra de nuestro

estudio a pesar de que es tomada en un periodo de tres años consta solamente de 41 pacientes.

Considerando que: Si la axila clínicamente negativa se deja sin tratar, al menos un 20% de las pacientes presentará recurrencia axilar⁷⁹; que el estado histopatológico de los ganglios linfáticos axilares es el principal factor pronóstico para la sobrevida de las pacientes con cáncer de mama¹⁰⁰; y, que la indicación de quimioterapia adyuvante se basa en gran medida en la información acerca del estado de los linfáticos axilares¹⁰⁰, la disección axilar debiera ser el tratamiento estándar en etapas I y II del cáncer de mama.

La etapificación axilar insuficiente se asocia a un aumento significativo del riesgo de recidiva axilar y a una posible disminución en la sobrevida¹⁰¹. En estos casos se debe discutir la necesidad de reoperar o irradiar la axila. El presente estudio nos revela que la resección axilar adecuada está presente en el 83% de las pacientes y que solo el 5% tendrían un vaciamiento axilar insuficiente.

En cuanto al pronóstico, está demostrado en el mencionado estudio chileno que la supervivencia a los 10 años en las pacientes afectas con axila negativa para metástasis (89%), es totalmente diferente a la supervivencia de las que tuvieron afectación ganglionar axilar (34%) en el mismo periodo de tiempo, lo que supone un importante valor de significación estadística¹⁰².

Ya en este punto, también cabe mencionar, que el ganglio centinela tampoco es una técnica 100% efectiva, como nos indica el estudio publicado en la revista venezolana

de Oncología en el año 2011 y realizado en el Servicio de Patología Mamaria del Instituto Oncológico Dr. Luis Razetti existe una tasa de falsos negativos que varía entre 0% y 15% con un promedio de 8,8.%, no obstante, esta técnica nos da un menor porcentaje de disección axilares lo que disminuye la morbimortalidad de la enfermedad en general¹⁰³.

Si se realiza un análisis en cuanto a la muestra con la que se desarrolló este estudio, se debe mencionar que se obtuvieron los datos del universo de pacientes intervenidas quirúrgicamente en el servicio de mastología con diagnóstico de cáncer mamario en el lapso de tres años, sin embargo, esta cantidad de pacientes se debe a que el servicio de mastología se encuentra formando parte del servicio de ginecología y tiene solamente el día viernes como día quirúrgico programado a la semana compartiendo quirófano con otras cirugías ginecológicas. Se debe tomar en cuenta que el Hospital Eugenio Espejo es el primer hospital de referencia del país y tiene una demanda desmedida de pacientes y el servicio de mastología abarca la solución de toda patología mamaria que llega al hospital a excepción de los cánceres mamarios con estadios III o mayores que son referidos al servicio de oncología. Además, las mastectomías con vaciamiento axilar son cirugías que conllevan un considerable tiempo quirúrgico por lo que máximo se podrían programar dos cirugías el mismo día siempre y cuando no existan cirugías emergentes ginecológicas. Otro factor en contra se debe a que la mayoría de feriados toman el día viernes y en ese caso, las cirugías son suspendidas hasta que exista la posibilidad de encontrar un espacio en los quirófanos para la realización de alguna de ellas.

Este estudio puede servir para sugerir la adquisición de los materiales pertinentes para la realización de la técnica de ganglio centinela, teniendo en cuenta que el hospital del cual se obtendrán las pacientes es el primer hospital de referencia del país perteneciente al Estado. Cabe mencionar, que no se disponen estudios similares y que con esta propuesta se beneficiarán un sinnúmero de pacientes afectadas por esta patología.

5.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Debido a un proceso de automatización y modernización de los estamentos del estado, las historias clínicas anteriores al 2012 no se pudieron obtener por protocolos de prevención y resguardo de información de los pacientes. Fue el motivo principal por lo cual no se pudo extender la muestra más allá de los años tomados para el estudio.

Existe una insuficiente consignación de datos en la historia clínica virtual, sin embargo, esta información no registrada no representa mayor inconveniente ni relevancia para el diagnóstico, estadiaje y futuro tratamiento a realizarse.

5.2. IMPLICACIONES FUTURAS

Para futuras investigaciones se debería tener en cuenta una muestra mayor y llevarse a cabo en diferentes hospitales donde se practique cirugía mamaria oncológica para

establecer conductas y comportamientos de salud que permitan intervenciones eficaces y oportunas en este tipo de pacientes.

Se debería replicar este tipo de estudios en todos los hospitales en los cuales no se dispone de la técnica de ganglio centinela para poder tener un perfil estimado de la especificidad y sensibilidad de la valoración física de la axila previo al acto quirúrgico en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

6. CONCLUSIONES

- Mediante el método estadístico diferencia de promedios se puede concluir que no existe una relación estadísticamente significativa entre la valoración clínica prequirúrgica de los nódulos axilares extirpados mediante una mastectomía sea radical o conservadora en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y su respectivo reporte final histopatológico.
- A pesar de la dedicación y la minuciosidad al realizar la valoración clínica axilar, la diferencia de promedios realizada en este estudio nos reporta que todas las pacientes con diagnóstico de cáncer a partir de una masa principal mamaria van a presentar ganglios positivos en el resultado del análisis histopatológico independientemente del resultado de la evaluación clínica, por lo que se considera necesario la implementación de la técnica de ganglio centinela para disminuir los casos de falsos positivos y falsos negativos respectivamente.
- En este estudio el promedio de edad de las pacientes intervenidas con diagnóstico de cáncer de mama fue de 54.2 años. Al igual que las actuales estadísticas mundiales se encontró bimodalidad en la edad de diagnóstico asumiendo que este dato puede ser relacionado con la edad de presentación de esta enfermedad.
- El 85% de las pacientes acudieron con exámenes de imagen con categorización de BIRADS sospechosa de malignidad; sin embargo, se hubieron casos de

pacientes subcategorizadas por lo cual se debe cumplir con las normas estandarizadas de diagnóstico oportuno y realizar un seguimiento íntegro en la totalidad de pacientes.

- Respecto a la lateralidad, en las pacientes motivo de estudio se presentaron más casos de patología maligna en el lado izquierdo lo que concuerda con las tendencias mundiales reportadas.
- Respecto a la medida estimada de los ganglios linfáticos palpados prequirúrgicamente en la valoración clínica y la medida final reportada en los resultados histopatológicos se encontró que en promedio existe un error de 0,7 centímetros de diferencia a favor del examen físico, sin diferenciar el índice de masa corporal de la paciente. Dato que se considera aceptable tomando en cuenta que en la valoración clínica existe la interposición de tegumentos y tejido adiposo.
- En cuanto al número de ganglios palpados existe una marcada diferencia con la cuantificación histopatológica, esto debido a que la valoración clínica logra palpar solamente el primer nivel axilar de Berg.
- La biopsia core demostró ser un método aceptablemente seguro para el diagnóstico de cáncer de mama prequirúrgico ya que el 90% de los reportes coincidieron con el histopatológico final.

- Definitivamente los exámenes de screening para la detección oportuna del cáncer mamario han permitido que se puedan tener diagnósticos más tempranos de cáncer mamario, evitando de esta manera mayores complicaciones y colaborando con el mejor pronóstico para la paciente disminuyendo la morbimortalidad en los momentos actuales.
- Existe falencias en la consignación de datos en la historia clínica virtual, sin embargo, se encuentra la información clave y con ésta, se puede realizar el respectivo estadiaje clínico de la enfermedad.
- El reporte de la presencia de ganglios linfáticos axilares positivos a cielo abierto, es decir, en el acto quirúrgico, no garantizan la positividad en el estudio histopatológico.
- En términos generales, las mastectomías con vaciamiento axilar realizadas por el servicio de mastología del hospital Eugenio Espejo garantizan en gran medida una adecuada resección de ganglios axilares con lo que se obtiene una evolución favorable y un mejor pronóstico para las pacientes con diagnóstico de cáncer mamario.
- Aunque se tiene claro que la técnica de vaciamiento axilar aumenta los casos de morbilidad y los tiempos de estancia hospitalaria, este estudio nos demuestra que existe un bajo porcentaje de complicaciones postoperatorias en las pacientes intervenidas por el servicio de mastología del Hospital Eugenio Espejo.

- No existe una asociación entre variables que nos puedan sugerir e insinuar un patrón típico de las pacientes con diagnóstico de cáncer mamario.
- Para concluir, se puede considerar que la mama es un órgano huérfano dentro de las especialidades médicas porque las pacientes son derivadas a servicios como cirugía, oncología, cirugía plástica, ginecología hasta dermatología. Definitivamente las mamas, al ser órganos hormonales netamente femeninos, deben ser manejados por los ginecólogos.

7. RECOMENDACIONES

- Hacer énfasis en la completa elaboración de la historia clínica ginecológica en todas las pacientes que acuden a la consulta de mastología. Es importante insistir en una anamnesis específica en datos como la menarquia, menopausia, paridad, antecedentes patológicos personales, entre otros. Deben registrarse datos como antecedentes patológicos familiares y tiempo de evolución del tumor que pueden brindar información de posibles factores de riesgo y agresividad de la patología respectivamente. La insuficiencia de ciertos datos, puede omitir la realización de posteriores pruebas como la determinación de los genes BRCA 1 y BRCA 2.
- Además, se debe realizar una descripción completa y detallada del tumor y sus características físicas sin dejar de lado datos como cuadrante de ubicación, tamaño aproximado de ganglios palpados y presencia de ganglios supraclaviculares. También es necesario la confirmación del grado de diferenciación celular del tumor para tener información fidedigna del pronóstico de supervivencia de las pacientes, sumado al panel inmunohistoquímico (biología molecular) que no ha sido objetivo de este estudio.
- A nivel de atención de especialidad, se debería establecer una normativa en el llenado íntegro de historias clínicas para poder evaluar enfermedades

concomitantes ya que las pacientes en evaluación pueden presentar no solo una patología.

- Capacitar a los profesionales médicos de especialidad de todas las áreas para generar una conciencia de salud preventiva y recomendar a las pacientes la realización de los exámenes de screening para la detección oportuna del cáncer mamario y la respectiva derivación al servicio de mastología para su posterior evaluación.
- Debido a la alta incidencia de procesos malignos, todos los motivos de consulta en cuanto a patología mamaria se refiere, deben ser considerados de gravedad hasta que se demuestre lo contrario.
- Teniendo en cuenta que las metástasis subclínicas están presentes desde el momento de la primera consulta, los médicos mastólogos deben emplear los recursos necesarios para llegar a un diagnóstico final lo más pronto posible.
- Se debe valorar a profundidad y con igual responsabilidad todos los casos que acuden con estudios imagenológicos con sospecha de malignidad; sin embargo, como nos indica el presente estudio, aunque el 85% de las pacientes acudieron a la primera consulta con una categorización de imagen sospechosa de malignidad, existe un porcentaje que acuden con imagen BIRADS 3 por lo que en mujeres que clínicamente se consideran subcategorizadas se debe

realizar el seguimiento oportuno y correspondiente para cada una de ellas que han presentado resultados de imagen con sospecha de benignidad.

- Es imprescindible la adecuada verificación del informe histopatológico y la transcripción completa de los datos más importantes en la historia clínica virtual. En caso de presentarse alguna incongruencia con los datos esperados, el médico mastólogo debería solicitar una nueva valoración de la pieza anatómica para confirmar el reporte inicial presentado.
- Siempre será una necesidad reducir la agresividad del acto quirúrgico en el cáncer mamario, por ende, la práctica rutinaria de la técnica de ganglio centinela tiene una gran importancia clínica y científica, ya que su instauración a nivel de hospitales de primer orden reduciría notablemente el porcentaje de pacientes sometidas a vaciamiento axilar y sus repercusiones.
- Considerando el significativo aumento de la incidencia del cáncer de mama en nuestra población y en consecuencia de las complicaciones que conlleva una mastectomía radical con linfadenectomía axilar completa, es simple predecir los múltiples beneficios que brindaría la aplicación de esta técnica moderna.
- Sin duda alguna, los resultados logrados con la realización de la técnica de ganglio centinela representarían una reducción del tiempo quirúrgico, una optimización de los recursos estratégicos clínico-administrativos, una

disminución del gasto económico tanto individual y global de la paciente, un considerable acortamiento de la estancia hospitalaria con una integración laboral temprana y, como ya se mencionó, una significativa reducción de las complicaciones postoperatorias.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz-Faes J. Evolución Histórica Del Tratamiento Quirúrgico Del Cáncer De Mama. Guías clínicas de La Asociación Española De Cirujanos. 2006; 22: 202-210.
2. Capitán J. Evolución histórica de la cirugía de cáncer de mama. Seminario médico, ISSN 0488-2571, VOL.51, N°.2, 1999, págs.. 37-54.
3. González Fisher R, Flores P. El Papiro Quirúrgico de Edwin Smith. An Med Asoc Med Hosp 2005; 50 (1): 43-8.
4. Fundación Para La Educación Pública Y La Formación En Cáncer [Internet]. Barcelona: Fundación Mariantonia Tous Carbó; 1996 [consulta el 12 abril del 2014]. Disponible en : <http://www.cancermama.org/doc.php?op=generalidades>
5. Junceda E. Cáncer de Mama. Universidad de Oviedo. Servicio de Publicaciones. España. 1988.
6. Sierra A, Piñero A, Illana J. Cirugía de la Mama. Guías Clínicas De La Asociación Española De Cirujanos. 1ª ed. Madrid. Arán ediciones.; 2006.
7. Huggins, C., and Bergenstal, DM. Influence of bilateral adrenalectomy, adrenocorticotrophin, and cortisone acetate human tumors. Science, 144: 482. 1951.
8. Barrios G. De halsted a nuestros días. Evolución histórica del tratamiento del cáncer de mama. Revista de la Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina. 2008; 57 (1-2): 59-64.

9. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. *Salud Publica Mex* 2009;51 supl 2:S335-S344
10. Smigal C, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Howe HL. Trends in breast cancer by race and ethnicity: *CA Cancer J Clin.* 2006, May; 56(3):168-83.
11. Rodríguez-Cuevas S, Capurso-García M. Epidemiología del cáncer de mama. *Ginecol Obst Méx* 2006;74:585-93.
12. Cancer de mama. Incidencia. [Internet] Asociación Española contra el cáncer; 2013 [Actualización de 19 de Julio 2014] Disponible en: <https://www.aecc.es/sobreelcancer/cancerporlocalizacion/cancermama/paginas/incidencia.aspx>
13. Rodríguez-Cuevas S, Capurso-García M. Epidemiología del cáncer de mama. *Ginecol Obst Méx* 2006;74:585-93.
14. Porter P. “Westernizing” women’s risks? Breast cancer in lower-income countries. *N Engl J Med* 2008;358(3): 213-216.
15. Kingsbury K. The changing face of breast cancer. *Time* 2007; October 4 (Disponible en: www.time.com/time/specials/2007/article/0,28804,1666089_1666563_1668477,00.html. Consultado el 14 de enero de 2009)
16. Robles SC, Galanis E. Breast cancer in Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Publica* 2002;11(3): 178-185.
17. World Health Organization. WHO Fact Sheet 297: Cancer. Geneva: WHO, 2008.

18. Frenk J: Sensibilización, detección temprana y combate a los prejuicios. Claves en la lucha contra el cáncer de mama. *Salud Publica Mex* 2009, 51(supl 2):S135-S137.
19. Lozano-Ascencio R, Gómez-Dantés H, Lewis S, Torres-Sánchez L, López-Carrillo L. Tendencias del cáncer de mama en América Latina y El Caribe. *Salud Publica Mex* 2009;51 supl 2:S147-S156.
20. Bosetti C, Malvezzi M, Chatenoud L, Negri E, Levi F, La Vecchia C. Trends in cancer mortality in the Americas, 1970-2000. *Ann Oncol* 2005;16(3):489-511.
21. Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol* 2005;34(2):405-412.
22. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol*. 2008; 9: 730-756.
23. OMS(2014). Cáncer de mama: Prevención y Control. Carga de cáncer de mama. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html>
24. Registro Nacional de Tumores, SOLCA Núcleo de Quito, Convenio SOLCA/MSP/INEC, Epidemiología del Cáncer en Quito 2003-2005.
25. Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos (INEC), Estadísticas Vitales 2010.

26. Registro de Tumores, Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador Matriz, Instituto Oncológico Nacional Dr. Juan Tanca Marengo, Guayaquil 2003-2006.
27. Registro de Tumores, SOLCA Cuenca, Quinto Informe, Incidencia del Cáncer en el Cantón Cuenca 1996-2004.
28. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Ferlay J, Heanue M, Boyle P, Storm H. Cancer incidence five continents, vol. IX. Lyon: IARC Scientific Publications No. 160, IARC, 2007.
29. Porter P. Westernizing women's risk? Breast cancer in lower-income countries. *N Engl J Med* 2008;358;213-16.
30. Brown ML, Goldie SJ. Chapter 29. Health service interventions for cancer control in developing countries. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd ed. Jamison DT, Bremen JG, Meashan AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, et al, editors. New York: Oxford University Press/World Bank; 2006.
31. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. *Salud Publica Mex* 2009;51 supl 2:S335-S344
32. The global burden of diseases 2004. Update. Geneva: World Health Organization, 2008 [consultado el 7 nov 2008]. Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_regional/en/index.html

33. Laviña R, Stefani E. Epidemiología del cáncer de mama. En: Cáncer de mama. En: Hernández G, Bernardello E, Pinotti J, editores. Caracas, Venezuela: McGraw- Hill Interamericana de Venezuela; 1998.p.1-11.
34. Carrero N, Betancourt L, Bérigamo L, Pinto Y, Díaz F, González C, Martínez P, Romero G, Verdes A, Mattar D. Perfil clínico patológico de pacientes del servicio de patología mamaria. Rev. Venez Oncol. 2008; 20(3):186-19.
35. Coleman M, Quaresma M, Berrino F, Lutz J, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). Lancet Oncol 2008;8(9):730-756.
36. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Lyon: IARC Press, 2004.
37. Sánchez, J. C., Rocha, E. B., Valle, A. E., Molina, E. M., & Chacón, A. P. Quinta Revisión del Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario. Rev Gamo Colima 2013.
38. Peralte O., Cáncer de mama. Epidemiología y Factores de Riesgo. Cuadernos Medico Sociales (Santiago de Chile) Vol. 47, No. 01, Mar. 2007, 18-30.
39. Vázquez T, Krygier G, Barrios E, Cataldi S, Vázquez A, Alonso R, et al. Análisis de sobrevida de una población con cáncer de mama y su relación con factores pronósticos: estudio de 1.311 pacientes seguidas durante 230 meses. Rev Med Urug 2005; 21:107-21.
40. American Society of Clinical Oncology. Guía de cáncer de mama. Mill Road. 4-7;15-19. (2011)
41. Rivera-Claise E, Rodríguez-Cuevas SA, Luna Pérez P. Epidemiología y aspectos genéticos del cáncer de mama. Cir Gral 1997; 19:180-6.

42. Shaaban AM, Sloane JP, West CR, et al. Histopathological types of benign breast lesions and the risk of breast cancer. A case-control study. *AM J Surg Pathol* 2002;26:421-30.
43. Fisher B., Constantino JP, Wickerham DL, 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* 1998; 90: 1371
44. Zheng T, Holford TR, Mayne ST, et al. Lactation and breast cancer risk:: A case-control study in Connecticut. *Br J Cancer* 2001; 84:1472
45. Vinés E, León A, Camus M. Cáncer de mama. En *Ginecología 3º Edición*. Ed Alfredo Perez Sanchez. Editorial Mediterráneo 2003; 47:836.
46. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood's Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996.
47. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast Cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53.297 women with breast cancer and 100.239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *The Lancet* 347: 1713-1727, 1996
48. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg* 2003;237:474-82.
49. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestins in menopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
50. Barclay L. More evidence linking estrogen plus progestin therapy to breast cancer. *JAMA* 2003;289:3243-53,3254-63,3304-6.

51. Wynder EL, Cohen LA, Muscat JE, et al. Breast cancer: Weighing the evidence for a promoting role of dietary fat. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:766-75
52. Vogel VG, Bevers T. Handbook of breast cancer risk-assessment. Evidence-based guidelines for evaluation, prevention, counseling and treatment. Massachusetts: Jones & Bartlett Publishers, 2003. ISBN 0-7637-1860-2.
53. Longnecker MP, Berlin JA, Orza MJ, et al. A metaanalysis of alcohol consumption in relation to the risk of breast cancer. *JAMA* 1988; 260:652
54. Couch, Fergus J., et al. "Cigarette smoking increases risk for breast cancer in high-risk breast cancer families." *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 10.4 (2001): 327-332.
55. Beltrán Ortega A. Cáncer de mama-México. Universidad Autónoma de México, Facultad de Medicina. Biblioteca Médica Digital. 2010. Disponible en : http://www.facmed.unam.mx/sms/temas/2010/10_oct_2k10.pdf
56. Ramos-Boyero M. Cáncer de mama: epidemiología, factores de riesgo y presentación clínica. Guías clínicas de la asociación española de cirujanos. 2006; 23: 214-210.
57. González Ortega JM, Gómez Hernández MM, López Cuevas ZC, Morales Wong MM, González Folch R. Lesiones papilares de la mama. Presentación de una serie y revisión del tema. *Rev méd electrón[Seriada en línea]* 2008; 30(1). Disponible en URL: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202008/vol1%202008/tema09.htm>

58. Bevers, Therese B., et al. "Breast cancer screening and diagnosis." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network Version 2* (2013): MS14 - MS19.
59. Dawood S, Cristofanilli M. What progress have we made in managing inflammatory breast cancer? *Oncology (Williston Park)* 2007;21:673-679. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17564325>
60. Piñero-Madrona, A, Merk-Navarro B, Parrilla-Paricio P. Factores pronósticos y estadificación del cáncer de mama. *Cirugía de la mama. Guías clínicas de la asociación española de cirujanos*. 2006;24:221–233.
61. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, Van de Vijver MJ. *WHO Classification of Tumours of the Breast, Fourth Edition*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press; 2012:36.
62. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 347 – 376.
63. Sesiones Interhospitalarias Madrileñas de Cáncer de Mama: Casos Clínicos, Ponencias y Revisiones Bibliográficas. (3er. Simposio, 2013, Madrid, España). *Tipos Histológicos de Cáncer de Mama*. Madrid, España: Sociedad Española de Oncología Médica. 63p.
64. Aguilar DC. Factores pronósticos en cáncer de mama. Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada. Clases de Residentes 2012.
65. Kim JK, Kwak BS, Lee JS. Do very young Korean breast cancer patients have worse outcomes? *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3385-91.

66. Van der Leest M, Evers L, van der Sangen. The safety of breast conserving therapy in patients with breast cancer aged $<$ or $=$ 40 years. *Cancer*. 2007;109(10):1957-64.
67. Anderson PR, Hanlon AL, Freedman GM. Parity confers better prognosis in older women with early stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Clin Breast Cancer*. 2004;5(3):225-31.
68. Minami Y, Ohuchi N, Fukao A, Hisamichi S. Risk factors for breast cancer: a case-control study of screen-detected breast cancer in Miyagi Prefecture, Japan. *Breast Cancer Res Treat* 1997;44:225-33.
69. Strauzl H, Mayer R, Ofner P. Extracapsular extension in positive axillary lymph nodes in female breast cancer patients. Patterns of failure and indications for postoperative locoregional irradiation. *Strahlenther Onkol*. 2004;180(1):31-7.
70. Arce C, Bargalló E, Villaseñor Y, et al. Cáncer de Mama, Oncoguía. *Cancerología* 6 (2011): 77 - 86.
71. Sarp S, Fioretta G, Verkooijen HM. Tumor location of the lower inner quadrant is associated with an impaired survival for women with early stage breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(3):1031-9.
72. McGuire WL, Horwitz KB, Pearson OH, Segaloff A, Current status of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. 1977. *Cancer* 39: 2934–2947.
73. Fabry Lafay S, Moraville F, Garrido Urbani S. Nectin4 is a new histological and serological tumour associated marker for breast cancer. *BMC. Cancer*. 2007;7:73.

74. Cuadros M, Llanos A. Validez clínica y analítica de MammaPrint en tratamiento del cáncer de mama. *MedClin (Barc)*. 2011. doi:10.1016/j.medcli.2010.02.009
75. Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer*. 1955; 8: 776-8.
76. Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ. Discontinuous or "skip" metastases in breast carcinoma. Analysis of 1228 axillary dissections. *Ann Surg*. 1983; 197: 276-83.
77. Földi M. Physiopathological aspects of lymphoedema. *J Mal Vasc*. 1980; 5:90-1.
78. Latorre Vilallonga J, Maeso Lebrún J. Anatomía, fisiología y fisiopatología del sistema linfático. 1ª Ed. Barcelona: Editorial Edika-Med; 1991.
79. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N. Engl. J. Med*. 1985;312(11):674–681.
80. Osborne MP, Ormiston N, Harmer CL, et al. Breast conservation in the treatment of early breast cancer. A 20-year follow-up. *Cancer*. 1984;53(2):349–355.
81. Deutsch M, Land S, Begovic M, Sharif S. The incidence of arm edema in women with breast cancer randomized on the national surgical adjuvant breast and bowel project study b-04 to radical mastectomy versus total mastectomy and radiotherapy versus total mastectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Mar 15;70(4):1020-1024.

82. Wartmuth M.A., Bowen G., Prosnitz L.R., Chu L., Broadwater G., Peterson B., Leight G., Winer E.P.: Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast. *Cancer* 1998, 83: 1362-8.
83. Ramos Boyero M., Objetivos actuales de la linfadenectomía axilar en el tratamiento del cáncer de mama. Biopsia del ganglio centinela y linfadenectomías axilares. En. Libro de año. *Oncología* 1999. Cáncer de mama. Sanidad y Ediciones S.A.. Madrid. 1999.
84. McLaughlin SA. Lymphedema: separating fact from fiction. *Oncology* (Williston Park, N.Y.). 2012;26(3):242–249.
85. Svensson WE, Mortimer PS, Tohno E, Cosgrove DO. Increased arterial inflow demonstrated by Doppler ultrasound in arm swelling following breast cancer treatment. *Eur. J. Cancer*. 1994;30A(5):661–664.
86. Pezner RD, Patterson MP, Hill LR, et al. Arm lymphedema in patients treated conservatively for breast cancer: relationship to patient age and axillary node dissection technique. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1986;12(12):2079–2083.
87. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer: a review. *Cancer*. 1995;76(9):1491–1512.
88. Segerström K, Bjerle P, Graffman S, Nyström A. Factors that influence the incidence of brachial oedema after treatment of breast cancer. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1992;26(2):223–227.
89. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N. Engl. J. Med.* 1981;305(1):6–11.

90. Schünemann H, Willich N. [Lymphedema after breast carcinoma. A study of 5868 cases]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1997;122(17):536–541.
91. Petrek JA, Blackwood MM. Axillary dissection: current practice and technique. *Curr Probl Surg.* 1995;32(4):257–323.
92. *Organización Panamericana de la Salud. Mortalidad por cáncer está decayendo en algunos países de las Américas. 2013, noviembre 5. Disponible en:*
http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9135%3Acancer-mortality-is-declining-in-some-countries-of-the-americas-new-pahowho-report&catid=740%3Anews-press-releases&Itemid=1926&lang=es&Itemid=1926
93. Organización Panamericana de la Salud. *Cáncer en las Américas. Perfiles de país, 2013.* Washington, D.C.: 2013.
94. Cueva, P. & Yépez, J. Epidemiología del cáncer en Quito 2003-2005. *Registro Nacional de Tumores SOLCA.* 133-139 (2009).
95. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective.* Washington, DC: AICR, 2007.
96. Bernstein A. Emerging patterns in overweight and obesity in Ecuador. *Rev Panam Salud Publica.* 2008;24(1):71–4.
97. Galeano, García, *Ganglio Centinela En Oncología Ginecológica: Indicaciones,* Hospital Universitario, Virgen de las Nieves. Granada 2009.

98. Ortega Sánchez Marisa, Tratamiento Conservador En El Cáncer De Mama. Ganglio centinela y rol, Servicio de Medicina Nuclear. CRC-Mar Hospital del Mar 2009.
99. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, et al. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histological nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1981; 152: 76.
100. Goldhirsch A, Glick J, Gelber R, et al. Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *Journal Natl Cancer Inst* 1998; 21; 160.
101. The steering committee on clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. Axillary dissection. *CMAJ* 1998; 158 (3 Suppl):22
102. Huidobro P. Axila y cáncer de mama. Aporte de la disección axilar al pronóstico. *Rev Chil Cir* 2002; 54: 491-97.
103. Zenzola, Víctor et al. Factores clínico-patológicos en cáncer de mama relación con metástasis en ganglios no centinelas axilares cuando el centinela es positivo. *Rev. venez. oncol.* [online]. 2011, vol.23, n.3, pp. 134-144.