

PATOLOGÍA MAMARIA

Francisco Arcia Romero
Sarah Urdaneta Leandro
Ramón Pérez Brett
Ricardo Ravelo Pagés

Tomo I



Universidad Central de Venezuela
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico

Medicina

Copyright, 2020

© Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico,
Universidad Central de Venezuela (CDCH-UCV)

Autores:

Francisco Arcia Romero

Sarah Urdaneta Leandro

Ramón Pérez Brett

Ricardo Ravelo Pagés

Título:

Patología Mamaría

ISBN:

Depósito Legal:

Coordinador Editorial:

Glisell Bonilla

Coordinador de Producción:

Levi Galindo

Corrección de textos:

Héctor González

Diagramación:

Oralia Hernández

1^{ra} Edición (Digital)

Todas las obras publicadas por el CDCH-UCV son sometidas a arbitraje.

Francisco Arcia Romero, Sara Urdaneta Leandro, Ramón Pérez Brett, Ricardo Ravelo
Pages

Patología mamaria

Francisco Arcia Romero ... [et al.]. -- 1^a. Ed. --Caracas: Universidad Central de Venezuela,
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico, 2020. --

ISBN:

D.L:

1. glándula mamaria, cáncer de mama, mama, patología, patología mamaria. 2. Oncología,
ginecología, mastología, cirugía general, radioterapia, quimioterapia, imagenología – 3.
Morfología, fisiología, diagnóstico clínico, anatomía patológica, biopsias, citología – 4.
Lesiones palpables exploración e historia clínica. 5. Tratamiento multidisciplinario,
mastectomía – Venezuela. I. Arcia Romero, Francisco. Tomos I y II

COLECCIÓN ESTUDIOS

PATOLOGÍA MAMARIA

**Francisco Arcia Romero • Sarah Urdaneta Leando
Ramón Pérez Bret • Ricardo Ravelo Pagés**

PATOLOGÍA MAMARIA

TOMO I

- **ASPECTOS GENERALES**
- **PATOLOGÍA BENIGNA**



Universidad Central de Venezuela
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
Caracas, 2020

PATOLOGÍA MAMARIA

INDICE

PRESENTACIÓN	X
PRÓLOGO.....	XIV

TOMO I

ASPECTOS GENERALES

CAPÍTULO I DE HALSTED A NUESTROS DÍAS. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA Gonzalo Rafael Barrios Lugo	3
CAPÍTULO II ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA DE LA GLÁNDULA MAMARIA Ildemaro Torres N.	14
CAPÍTULO III FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA MAMA Ricardo Ravelo Pagés	39
CAPÍTULO IV EXPLORACIÓN CLÍNICA DE LA GLANDULA MAMARIA Francisco Arcia Romero	60
CAPÍTULO V MANEJO DEL NÓDULO MAMARIO Ramón Pérez Brett.....	81
CAPÍTULO VI MAMOGRAFÍA Sarah Urdaneta Leandro	88
CAPÍTULO VII ULTRASONIDO MAMARIO Sarah Urdaneta Leandro	135
CAPÍTULO VIII RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE MAMAS (RMN DE MAMAS) Analisa Careddu.....	159

ÍNDICE

CAPÍTULO IX GAMMAGRAFÍA MAMARIA Aisa Manzo	183
CAPÍTULO X MAMO PET Aisa Manzo	206
CAPÍTULO XI MANEJO DE LESIONES NO PALPABLES DE LA MAMA Acosta F. V., Pérez F., Acosta M., Marín M., Longombardi T., Ramírez C., Acosta M. M., González R. C., Contreras S. A. y Ravelo C. R.	230
CAPÍTULO XII PATOLOGIA NO MALIGNA DE LA MAMA Nelson Hamana H.	258
PATOLOGIA BENIGNA	
CAPÍTULO XIII CONDICION FIBROQUISTICA DE LA MAMA Leopoldo Moreno Brant y Gonzalo Barrios Lugo	296
CAPÍTULO XIV FIBROADENOMA DE LA MAMA Jesús García Colina	320
CAPÍTULO XV TUMORES FILODES O PHYILLODES Josepmilly Peña Colmenares y Ricardo Ravelo Pagés	332
CAPÍTULO XVI PATOLOGÍA BENIGNA DE LOS DUCTOS MAMARIOS Francisco Arcia Romero, Sarah Urdaneta Leandro y Nelson Hamana Hobaica	346
CAPÍTULO XVII PROCESOS INFLAMATORIOS BENIGNOS DE LA MAMA Biagio Maccarone	363
CAPÍTULO XVIII GINECOMASTIA Luis G. Torres Strauss, Humberto López Fernández y Alfredo Torres González	384

CAPÍTULO XIX ANOMALIAS CONGÉNITAS Y ADQUIRIDAS DE LA GLANDULA MAMARIA Miguel José Saade Aure y Ramón Antonio Saade Cárdenas.....	398
---	-----

CAPÍTULO XX FACTORES DE RIESGO EN CÁNCER DE MAMA Ramón Pérez Brett.....	417
---	-----

TOMO II

PATOLOGIA MALIGNA

CAPÍTULO XXI LA PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA LA IMPORTANCIA DE LO EMOCIONAL Isaac B. Singer.....	435
--	-----

CAPÍTULO XXII LA PATOLOGÍA DE LOS CARCINOMAS INFILTRANTES DE LA MAMA Gino I. Bianchi.....	455
---	-----

CAPÍTULO XXIII EPIDEMIOLOGIA DEL CÁNCER DE LA GLANDULA MAMARIA EN VENEZUELA Luis G. Capote Negrín.....	484
---	-----

CAPÍTULO XXIV HISTORIA NATURAL Y CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE LA MAMA Alberto Contreras Silva.....	506
---	-----

CAPÍTULO XXV CLASIFICACIÓN MOLECULAR CÁNCER DE MAMA María Teresa Coutinho De Sousa.....	518
---	-----

CAPÍTULO XXVI GENÉTICA EN CÁNCER DE MAMA Aída Falcón de Vargas.....	538
---	-----

CAPÍTULO XXVII PESQUISA PARA CÁNCER DE MAMA Ramón Pérez Brett.....	569
--	-----

CAPÍTULO XXVIII CARCINOMA IN SITU Francisco Arcia Romero y Gino Bianchi	579
CAPÍTULO XXIX CARCINOMA DE LA MAMA ESTADIOS I Y II Luis Betancourt, Dr. Efrén Bolívar, Ali Godoy y Víctor Zenzola	604
CAPÍTULO XXX INDICACIONES Y RESULTADOS DE LA BIOPSIA DEL INFONÓDULO CENTINELA Gerardo Hernández Muñoz, Ricardo Paredes Hany, Juan Hernández Rasquin y Claudia González Canelón	636
CAPÍTULO XXXI CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO Francisco Arcia Romero, Thais Morella Rebolledo y Nelson Guédez Guzmán	663
CAPÍTULO XXXII TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA Gabriel Romero Marciales	692
CAPÍTULO XXXIII RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA Thais Morella Rebolledo	737
CAPÍTULO XXXIV HORMONOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA Urmila Dos Ramos Rocha y María Teresa Coutinho	776
CAPÍTULO XXXV QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA Patricia Núñez de Villavicencio y Eva Nohelia García Terán	793
CAPÍTULO XXXVI CARCINOMA INFLAMATORIO DE LA MAMA Juan C. Rodríguez Agostini	807
CAPÍTULO XXXVII SEGUIMIENTO EN CÁNCER DE MAMA Álvaro Gómez, Josepmill Peña, Sheyla Medina y Maribel Da Cunha	846

CAPÍTULO XXXVIII	
ENFERMEDAD DE PAGET DE LA MAMA	
Ricardo Ravelo Pagés y Jopsemily Peña Colmenares	855
CAPÍTULO XXXIX	
SARCOMAS DE LA MAMA	
Nino Ferri N., Josefina Lamas, Lesbia Castillo S. y Felice Ferri	868
CAPÍTULO XL	
CÁNCER DE MAMA Y EMBARAZO	
Francisco Arcia Romero y Ricardo Ravelo Pagés	880
CAPÍTULO XLI	
RECONSTRUCCIÓN MAMARIA	
Ana M. Hollebecq.....	897
CAPÍTULO XLII	
CÁNCER DE MAMA EN EL HOMBRE	
Juan Carlos Pozo Parilli y Sara Ott.....	913
CAPÍTULO XLIII	
TRATAMIENTO ACTUAL DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO	
Emilio Álvarez Serrano.....	932

PRESENTACIÓN

La mama es una porción de la anatomía femenina que ha llamado la atención y se ha constituido en símbolo de la feminidad y maternidad. La identificación y tratamiento de las enfermedades de la mama ha sido uno de los objetivos principales a través de la historia del género humano.

Para destacar la importancia de la patología mamaria, solo mencionaremos muy pocos hechos relevantes de los millares ocurridos a través de los siglos.

En el Antiguo Egipto, varios papiros, entre ellos el de Edwin Smith (1550 a.C.) y el de Ebers (1500 a.C.) describen abscesos, traumatismos, heridas, quistes y tumores, tratados con incisión a cuchillo. En las culturas de Grecia y Roma fueron notables los aportes de Hipócrates, Sorano y Galeno. Durante el Renacimiento, Ambroise Pare descubrió la relación entre el cáncer de la mama y los ganglios axilares. En el siglo XIX, sir Peston Cooper describe la enfermedad quística y Paul Reclus la cataloga como benigna y recurrente. Sir James Paget hace conocer una lesión eczematosa del pezón que frecuentemente se acompaña de un cáncer subyacente. En 1884, William Halsted publica su muy cuidadosa técnica de la mastectomía radical que marcó época en el tratamiento del cáncer y mantuvo supremacía por cerca de cien años.

En Venezuela, las enfermedades de la mama tradicionalmente han sido diagnosticadas y tratadas en instalaciones de atención médica y quirúrgica general. En el Instituto Oncológico Luis Razetti de Caracas, el Servicio C dedicó parte de su esfuerzo a la mama y en 1969 dio origen al Servicio de Patología Mamaria. En el Hospital Universitario de Caracas en 1978 fundamos la Clínica de Mamas, que funciona desde entonces con enfoque multidisciplinario en los aspectos diagnósticos y terapéuticos de las afecciones benignas y malignas. En el Hospital Oncológico Padre Machado, el Servicio 2 atendía fundamentalmente casos de cáncer de mama y en 1980 se originó el Servicio de Patología Mamaria. En agosto de 1984 se fundó en Caracas la Sociedad Venezolana de Mastología, con el nombre de Sociedad para el Estudio de las Enfermedades de la Mama (Sovepem). En su asamblea del

año 2006, celebrada en Acarigua, estado Portuguesa, la Federación Médica Venezolana le dio a la Mastología categoría de especialidad.

Hace varios años, en conjunto con Sarah Urdaneta Leandro, Ramón Pérez Brett, Ricardo Ravelo Pages, nos planteamos la idea de publicar un libro que transmitiera a las nuevas generaciones médicas de una manera directa y didáctica cómo se establece el diagnóstico y cómo se deciden, indican y ejecutan las distintas formas de tratamiento de las afecciones de la glándula mamaria que afectan a nuestras pacientes.

Un libro destinado fundamentalmente a médicos en formación de postgrado en Mastología, Cirugía Oncológica, Radioterapia, Oncología Médica, Imagenología, Cirugía General, Gineco-Obstetricia, otras especialidades conexas y estudiantes de pregrado, deseosos de ampliar la formación que pueda darles un texto de Patología General.

Fue acertada la difícil selección de especialistas a quienes encargar cada capítulo, a ellos agradecemos el arduo y desinteresado esfuerzo, tiempo y dedicación para entregar sus trabajos, y posteriormente las actualizaciones que se necesitaron por el tiempo transcurrido.

Con el fin de ordenar la muy amplia temática expuesta, el libro está dividido en tres partes.

La primera, “Aspectos Generales”, está compuesta por doce capítulos que se inician con la historia del estudio y tratamiento de las lesiones mamarias, sus aspectos embrionarios, morfológicos y funcionales. Los métodos diagnósticos como el examen clínico —destacándose como procedimiento de base para la adecuada interpretación de toda la propedéutica mamaria— y mamografía, ultrasonido, resonancia magnética, los más recientes basados en el uso de isótopos y de emisión de positrones. Se incluyen nódulos palpables y lesiones no palpables.

En ocho capítulos, la segunda parte desarrolla la importancia de las lesiones benignas, la elevada frecuencia de algunas de ellas. Su relación con cáncer y el más adecuado manejo diagnóstico y terapéutico.

Pocas enfermedades tienen como el cáncer de mama tantos aspectos diversos e importantes: social por su gran relevancia, científico por su complejidad biológica, diagnóstica por la necesidad de una identificación precoz, terapéutico por la diversidad de métodos de tratamiento de distintas especialidades, psicológicos por el enorme impacto sobre la población femenina

y de rehabilitación por la necesidad de recuperación familiar y social de las pacientes. Se le dedicaron veintitrés capítulos a la tercera parte, en la cual se hace un cuidadoso y detallado estudio de sus estadios clínicos, el enfoque multidisciplinario de su diagnóstico y variedad terapéutica, incluyendo el reconstructivo.

Este libro se escribió en el año 2010 y comienzos de 2011 y se entregó a una conocida editorial de libros médicos, la cual devolvió el libro en el año 2018, argumentando problemas de papel, insumos de impresión y de compañías impresoras, aun intentándolo en otros países. Para su publicación nos obligó a solicitar a los autores de cada capítulo, en base a su experiencia y revisión de la literatura publicada, actualizar lo escrito, lo cual logramos.

Nos dirigimos al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela, donde fuimos recibidos con mucha cortesía y atención por el Dr. Félix J. Tapia, Gerente Coordinador, quien autorizó a entregar el libro en el Departamento de Relaciones y Publicaciones, a quienes debemos toda la dedicación y esfuerzo para lograr esta publicación digital.

Agradecemos el respaldo que nos dieron y haber permitido usar en la cubierta los escudos de las instituciones docentes y científicas en las que los autores nos formamos y desarrollamos profesionalmente. El Vicerrector Académico de la Universidad Central de Venezuela, Dr. Nicolás Bianco, hizo la gestión que aprobó el Consejo Universitario. El Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, presidido por el Decano Dr. Emigdio Balda. Las Juntas Directivas de la Sociedad Venezolana de Cirugía, Sociedad Venezolana de Oncología y Sociedad Venezolana de Mastología.

Agradecemos a Carlos Julio Arcia por la cuidadosa revisión de todos los detalles de todos los capítulos y a Amanda Carrillo Arcia por su gran ayuda en la recopilación y organización de todo el material.

A Pedro Carrillo Carrillo, quien amablemente se encargó de la extensa tarea poner en formato a cada capítulo y ubicar cada imagen en su adecuada ubicación.

FRANCISCO ARCIA ROMERO

PRÓLOGO

La glándula mamaria es un órgano de significación estética para la mujer, en particular en nuestros tiempos. El cáncer de la mama es una grave enfermedad, cada día más frecuente y constituye la primera causa de muerte por enfermedades neoplásicas en las mujeres de numerosos países del mundo. Razones por las cuales, sus múltiples afecciones constituyen motivo de constante revisión y estudio de dinamismo y sorprendentes progresos. Esta circunstancia justifica la existencia de múltiples textos, información mediática, celebración de congresos y realización de jornadas científicas dirigidos a los profesionales de la medicina, quienes deben mantenerse actualizados sobre estos cambios y la significación de los mismos.

Cuatro distinguidos mastólogos venezolanos, los doctores Francisco Arcia Romero, Sarah Urdaneta Leandro, Ramón Pérez Brett y Ricardo Ravelo Pagés, han tenido la idea de convocar a cuarenta médicos venezolanos, de distintas regiones del país, expertos en la materia, para escribir un nuevo texto de la especialidad, titulado *Patología mamaria*. Se trata de una obra actualizada, dirigida a los médicos en formación de postgrado en especialidades como mastología, cirugía general y oncológica, radioterapia, oncología médica, ginecología e imagenología. El texto también constituye una excelente y oportuna fuente de información para aquellos estudiantes de pregrado que deseen profundizar en aspectos de la especialidad que no se encuentran en los textos de patología general. La calidad académica de estos editores y colaboradores, así como su experiencia profesional aseguran el éxito de la obra.

Los autores

Francisco Arcia Romero. Cirujano, mastólogo. Profesor de la Cátedra de Salud Pública de la Escuela de Enfermeras de la Cruz Roja Venezolana.

Profesor de Oncología en la Escuela Municipal de Enfermeras 1968-1970. Profesor de la Cátedra de Clínica Quirúrgica A y ex jefe del Servicio, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, 1968-1993. Coordinador de la Unidad de Enfermedades Mamarias de dicho hospital 1975-1998.

Sarah Luisa Urdaneta Leandro. Médico cirujano de la Universidad Central de Venezuela, 1974. *Magister Scientiarum* mención Radiodiagnóstico, octubre de 1980, Universidad Central de Venezuela. Instructor por concurso, Cátedra de Radiodiagnóstico, marzo de 1981-abril 1997. Adjunto *ad-honorem* en la Unidad de Enfermedades Mamarias del Hospital Universitario de Caracas desde enero de 1979, hasta enero de 2004. Médico radiólogo de la Unidad de Enfermedades Mamarias de la Policlínica Santiago de León (Caracas), Unidad Médica Arcia, García, Urdaneta (AGU) desde 1979 hasta 2007. Médico radiólogo del Centro Diagnóstico Docente (CDD), Caracas, desde abril de 2003 hasta la presente.

Ramón José Pérez Brett. Médico cirujano egresado de la Universidad Central de Venezuela en 1975. Cirujano oncólogo. Adjunto del Servicio de Patología Mamaria, del Hospital Oncológico Padre Machado desde 1984 a 2007 y jefe de dicho Servicio desde 2007 a 2010.

Ricardo Ravelo Pagés. Médico cirujano egresado de la Universidad Central de Venezuela, 1989. Cirujano general. Cirujano oncólogo. Máster en Patología Mamaria y Senología, Universidad de Barcelona-España, 2005. Profesor instructor de Clínica y Terapéutica Quirúrgica, UCV.

Los autores de la obra me han distinguido con la honrosa misión de elaborar el “Prólogo”, lo que he aceptado con gratitud y espíritu de colaboración. De modo que, con la intención de contribuir a su mayor éxito y difusión señalaremos algunos aspectos de su contenido, así como de la evolución bibliográfica de la Mastología en Venezuela.

En lo personal, he tenido el privilegio de ser testigo presencial, por más de sesenta años, de los hitos más importantes y de los numerosos cambios ocurridos en los diversos aspectos de la patología mamaria que tanto me han atraído y por los que me esfuerzo en mantenerme actualizado.

Durante estos años de ejercicio, he contribuido a su conocimiento, divulgación y publicación al lado de los pacientes y en estrecha vinculación con muchos de los colaboradores de este libro, en el centro pionero del tratamiento contra el cáncer en Venezuela: el Instituto de Oncología “Luis Razetti”. De su Servicio de Patología Mamaria fui jefe durante veinticinco

años, lo que constituye una experiencia inolvidable y la mayor satisfacción en mi vida de médico.

El libro

La obra está dividida en tres secciones: 1. *Aspectos generales*; 2. *Lesiones benignas*; y, 3. *Patología maligna*.

1. *Aspectos generales*. Incluye morfología, fisiología, diagnóstico clínico, por imágenes y anatomía-patológica; manejo de lesiones no palpables, citologías y biopsias. Estos temas están cuidadosamente expuestos en doce trabajos científicos de nueve calificados autores.

Se enfocan estos puntos con propósitos didácticos adecuados para la enseñanza. En especial, la historia más reciente y útil de la especialidad, desde Halsted hasta nuestros días y los cambios en las ideas que nos han conducido al estado actual de conocimientos. Se describe la importancia de una historia y exploración clínica cuidadosas. El significativo aporte de la imagenología moderna y sus múltiples variedades, hasta las de más reciente adquisición y sus alcances. Estos aspectos, junto a los múltiples procedimientos biópsicos y el moderno arsenal con que cuenta el patólogo en nuestros días, permiten que la mayoría de los pacientes tengan ya un diagnóstico y unos criterios pronósticos antes de llegar al quirófano a los fines de que los especialistas puedan indicar el tipo más conveniente de tratamiento multidisciplinario.

En mi opinión, esto último constituye uno de los cambios más importantes de la mastología moderna, que permite diagnósticos muy precoces, sin riesgos, lo que ha hecho disminuir notablemente las mastectomías parciales innecesarias, depender de biopsias preoperatorias a veces no concluyentes o erradas y permite ofrecerles a los pacientes una adecuada información acerca del tratamiento más conveniente a seguir, lo que ayuda a su mayor confianza y colaboración.

2. *Lesiones benignas*. En esta sección se exponen los procesos inflamatorios y factores de riesgo, su importancia, frecuencia y su relación con el cáncer, aspectos estos que son de indispensable dominio en la práctica clínica, así como para el tratamiento de las enfermedades mamarias.

Estos temas están distribuidos, descritos y actualizados en ocho comunicaciones de interés. Destacan los hoy llamados “cambios fibro-quísticos”, que son el motivo más frecuente en las consultas de mastología. Sin perder

su importancia diagnóstica correcta —de “enfermedad y displasias” en el pasado— y que hoy ocupan su verdadero papel en la mujer cíclica, pues no son del campo quirúrgico, sino en sus formas más severas y sintomáticas o cuando presentan atipias celulares y en pacientes de mayor riesgo hereditario de cáncer. Al igual que los papilomas intraductales, los fibroadenomas de la mama y los tumores filodes son claramente descritos y evaluados. También las ectasias ductales, que en su fase pseudo-tumoral clínicamente pueden confundirse con un cáncer y constituyen motivo de angustia para las pacientes.

El dominio de estos temas por parte del médico, así como las actitudes equilibradas, no alarmistas y éticas, ayudarán a la tranquilidad del paciente.

3. Por último, un extenso y muy actualizado enfoque de la *Patología maligna*, contenido en 22 comunicaciones sobre su epidemiología, biología, genética, evolución y tecnologías de su manejo y terapéutica multi e interdisciplinarias en la actualidad. Estas son descritas con propiedad por autores calificados y de experiencia en sus distintas áreas.

Sin pretender extenderme en comentarios, que ya apreciarán mejor los lectores de esta obra al revisar su amplio y variado contenido, no puedo dejar de recordar la importante obra *La mama*, del inolvidable maestro argentino, profesor doctor Julio Uriburu, quien con su magnífico texto nos enseñara a los hispano parlantes latino-americanos y de otros continentes, las bases del estudio de la glándula mamaria en toda su amplitud y sus afecciones tanto benignas como malignas con un lenguaje sencillo, accesible y con propósitos didácticos. Esta obra en nuestro idioma nos enseña que la mama debe ser conocida por los que ejercen la mastología en una forma integral, desde su embriología hasta los tumores que la destruyen y pueden causar la muerte, sin olvidar las lesiones benignas que deben ser tratadas adecuadamente. Conservo este libro porque es de lectura obligada y le he incorporado variadas notas marginales de las tantas veces que lo consulté, antes de las clases y las conferencias dictadas en mi ya larga trayectoria en la mastología.

Igual me ocurre con las publicaciones del Dr. Cushman Haggensen *Diseases of the Breast*. Ambas, con conceptos en muchas de sus partes superados y otras de sorprendente perennidad.

Innumerables son los libros publicados sobre la patología de la glándula mamaria, de ellos conservo más de sesenta en español, francés e inglés y

más numerosos aún los que se ocupan del cáncer en forma de folletos y ni qué decir de las publicaciones en revistas de múltiples enfoques, y de jornadas y congresos.

La bibliografía mastológica en Venezuela

Es digna de destacar la labor de los Drs. Raúl Vera y Luis Enrique Palacios, quienes publicaron el pionero volumen *Cáncer al Día*. En el mismo, me correspondió desarrollar el tema sobre el tratamiento quirúrgico del cáncer de la mama vigente en esos momentos, en un extenso capítulo dedicado a sus enfermedades neoplásicas. Muchos de esos conceptos están hoy superados y quizás sirvieron de estímulo a las publicaciones ulteriores de Hernández Muñoz.

Es justo hacer un reconocimiento a la labor de muchos años, desplegada por el compañero y colega Dr. Gerardo Hernández Muñoz, reconocido nacional e internacionalmente, así como a su grupo de colaboradores, por sus múltiples y actualizadas publicaciones sobre la patología mamaria, en especial del cáncer mamario y sus varias formas de tratamiento, y en las que participan especialistas de Argentina y Brasil. Sin lugar a dudas, Hernández Muñoz ha sido el médico venezolano que tiene la mayoría de méritos en el progreso y la divulgación de la mastología en Venezuela y su obra escrita merece un sitio destacado en la biblioteca de todos los mastólogos ansiosos de conocimiento y orientación.

Recientemente, dos de los discípulos de la escuela de Raúl Vera y Enrique Gutiérrez, el denominado “Grupo Curve”, formado por los Drs. Nelson Urdaneta y Andrés Vera Gimón y dos colaboradores extranjeros han publicado una extensa obra sobre radioterapia oncológica, la cual, por sus enfoques multidisciplinarios y actualización, merece también figurar en los anaqueles bibliográficos de los mastólogos nacionales.

Es indispensable citar la labor desarrollada por la Sociedad Venezolana de Oncología fundada el 8 de abril de 1954 con el Dr. Alberto Rivero como su más importante propulsor y la Sociedad Venezolana de Mastología fundada el 16 de agosto de 1982 con el Dr. Elpidio Serra González, como su primer presidente. Ambas instituciones, con sus múltiples actividades: reuniones de consenso, jornadas y congresos nacionales, latinoamericanos e internacionales, han contribuido a unificar los distintos grupos y criterios de los que trabajan en esta especialidad en el país. Su órgano divulgativo, la *Revista Venezolana de Oncología*, nos muestra el interés y entusiasmo

que las afecciones mamarias han despertado entre los médicos venezolanos. Al revisar su contenido desde 1990 hasta 2010, encontramos 182 trabajos sobre diversos aspectos referidos a la patología mamaria, que se encuentran a disposición de los interesados.

Mirada hacia el futuro

El siglo XX estuvo dominado por la era quirúrgica del cáncer de la mama. Desde mediados del mismo, presenciamos el cambio de paradigmas, progresos en la imagenología, las radiaciones, la quimio-hormonoterapia, cirugía plástica y oncoplástica que nos condujeron a tratamientos multidisciplinarios y a la cirugía preservadora de la mama con cáncer; confirmando mediante trabajos comparativos estadísticos y metaanálisis una importante disminución de la mortalidad en los casos precoces y un aumento y mejor calidad de vida en los avanzados. Pero todavía quedan muchas metas por alcanzar.

Debemos reconocer que los recientes descubrimientos del genoma humano, con sus mapas genéticos, los mamaprints, los estudios de las proteínas del genoma y de sus posiciones llamados proteómicos y los supragenéticos nos depararán cada día mayores sorpresas y enseñanzas, que puedan hacer obsoletos los conocimientos actuales.

Los textos volumétricos o bibliotecas en papel deberán además resistir el empuje avasallante de las bibliotecas electrónicas que por su inmediatez y facilidad de consulta gozan de la preferencia de las generaciones médicas más jóvenes. Muchas veces en la elaboración de trabajos científicos se nota que solo han leído lo que aparece en Internet y copian en las bibliografías muchos de los trabajos que nunca han consultado.

Para los que hemos aprendido a amar los libros al correr de los años, como gratos, silentes y nada exigentes compañeros, nadie acabará con ellos y como señalan recientemente Humberto Ecco y Jean-Claude Carrière “es posible que el papel sea susstituido pronto por la pantalla electrónica, pero el libro como invención cultural tal como se conoce desde sus orígenes, permanecerá”.

De nuevo gracias a los editores de *Patología mamaria*, con mis mejores deseos por el éxito del importante esfuerzo en que se han empeñado.

JOSÉ A. RAVELO CELIS

TOMO I

- **ASPECTOS GENERALES**
- **PATOLOGÍA BENIGNA**

ASPECTOS GENERALES

CAPÍTULO I
DE HALSTED A NUESTROS DÍAS.
EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL TRATAMIENTO
QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA

GONZALO RAFAEL BARRIOS LUGO

Resumen

Se revisa a partir de finales del siglo XIX la evolución del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama y se establecen para el estudio histórico los grandes avances que marcaron pauta en el tratamiento, así dividimos el ensayo en: mastectomía radical, mastectomía radical ampliada, mastectomía radical modificada, mastectomía simple, cirugía preservadora, ganglio cantilena y otros avances. Esperamos una mejor comprensión del tratamiento actual del cáncer de mama.

Palabras clave:

Cáncer de mama, mastectomía, cirugía preservadora, ganglio cantilena.

Introducción

En los últimos cien años, pocas enfermedades han sido tan estudiadas como el cáncer de mama. Los adelantos técnicos, los conocimientos anatómicos y bio-celulares y los avances en genética han permitido desarrollar un tratamiento que actualmente es considerado como racional. Los avances en quimioterapia y radioterapia, las mejores técnicas anestésicas, sumado al conocimiento endocrinológico de los tumores nos han permitido alcanzar cifras de sobrevida que jamás se pensaron en los inicios del siglo XX.

Dos teorías fueron presentadas para explicarnos la diseminación y el origen de estas lesiones, una a finales del siglo XIX y otra a finales del siglo XX; con los cambios que cada una de ellas realizó en la terapéutica de esta enfermedad.

Iniciaremos este capítulo describiendo la intervención que se realizó en cada uno de estos momentos históricos.

Mastectomía radical

William Halsted (1852-1922) conmocionó el mundo científico en 1894 al publicar en una revista científica (1) los resultados de una intervención para el tratamiento del cáncer de mama.

Recomendaba remover ambos músculos pectorales junto con el tejido mamario y realizaba una meticulosa limpieza de los tejidos de la axila, todo esto en un solo bloque, tal como lo desarrolló en el hospital John Hopkins de Baltimore desde 1889. En 1894 publica los detalles de la operación y los resultados en cincuenta pacientes, sin registrar mortalidad durante el acto operatorio y con una tasa de recurrencia del 6 % y una sobrevida de 45 % a los tres años.

En el mismo año de 1894, el profesor Willy Meyer (1838-1932) reportó una operación similar (2) a la descrita por Halsted, realizada en seis pacientes desde 1891 e iniciaba la intervención con la disección axilar para minimizar la propagación linfática del tumor.

Halsted desarrolló su técnica de mastectomía durante cuarenta años y en 1921 realiza su última publicación sobre el tema (3) y llama la atención acerca del linfedema del miembro superior que sigue a la mastectomía radical y recomienda evitar la tensión en las suturas y la infección de la herida.

Diversos trabajos, hasta casi la mitad del siglo XX, muestran la efectividad de la intervención descrita por Halsted en el tratamiento del cáncer de mama. Sin embargo, no es este el único aporte de William Halsted a la cirugía, pues describe también una técnica de sutura intestinal, realiza los primeros trasplantes de paratiroides, inventa algunas pinzas para ser usadas durante el acto operatorio e implementa el uso de guantes de goma en las intervenciones, al notar que Carolina Hampton, su instrumentista, presentaba una alergia al bicloruro de mercurio, que se usaba para la desinfección de los instrumentos. Halsted se casará con ella en 1898.

En 1919 se realiza una colecistectomía por litiasis y en 1921 presentó una enterocolitis grave con una colangitis aguda. Durante el postoperatorio, una neumonía lo condujo a la muerte el 7 de septiembre de 1922 (4).

Mastectomía radical ampliada

Siguiendo los preceptos halstedianos, algunos cirujanos como Dahl-Iverssen (5) y Wangestein (6) realizaron extirpaciones de vastos territorios

ganglionares: supraclaviculares, mediastínicos y de la cadena mamaria interna. Los resultados fueron decepcionantes, una sobrevida pobre y una alta mortalidad operatoria.

En 1951, Jerome Urban (7) llama la atención acerca de la invasión de la cadena mamaria interna y propone una intervención que secciona en bloque la mama, ambos pectorales, los ganglios axilares y los ganglios de la cadena mamaria interna; para las lesiones ubicadas en los cuadrantes internos de la mama, sin mejora sustancial en la sobrevida, ni en el porcentaje de las recidivas locales.

Incluso en 1936, Antonio Prudente (cirujano brasileño) recomienda la amputación Inter-escápulo-mamo-torácica, que combina una mastectomía radical con la amputación del miembro superior, cuando exista invasión del paquete vásculo-nervioso de la axila y edema del miembro superior (8).

Mastectomías radicales modificadas

A raíz de los estudios de Gray (9) en 1939, se demuestra que los linfáticos no penetran los músculos pectoral mayor y menor, se plantea que la extirpación de estos no es necesaria en la mastectomía. Inicialmente se sospechó que el vaciamiento axilar sería incompleto por el abordaje dificultoso de la vena axilar, pero Leis (10) afirma que la disección axilar puede ser igual al procedimiento clásico.

Es así como D.H. Patey (1889-1977), cirujano inglés del Middlesex Hospital de Londres, demuestra en 1948 el beneficio de la mastectomía radical modificada conservando el pectoral mayor y removiendo el pectoral menor (11).

En 1963, Auchincloss (12) y dos años más tarde John Madden (13) describen la intervención que conserva ambos pectorales y proporciona resultados satisfactorios y estéticos para el control del cáncer de mama.

Mastectomías simples

En 1941, Robert Mac Writer (14) de Edimburgo sostiene que la mastectomía total seguida de tratamiento radiante brinda iguales resultados en sobrevida y control local que otros métodos quirúrgicos más agresivos.

Pero es George Crile Jr. (15) uno de los más acérrimos defensores de esta intervención y aduce que los ganglios linfáticos juegan un papel importante en las defensas del huésped ante la diseminación del tumor, que las metástasis de estos ganglios, constituyen una fuente futura de diseminación y que de presentarse la metástasis, el vaciamiento axilar puede realizarse diferido, con iguales resultados al procedimiento profiláctico.

Cirugía preservadora

Es en la década de los años setenta, cuando la teoría de Halsted es fuertemente cuestionada, una serie de trabajos demuestran que en tumores menores de 4 cm es posible preservar la mama de las pacientes, con los mismos resultados en recidivas y sobrevida global que la mastectomía radical clásica, lo que impone un rol cambiante en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama (16) (17) (18) (19).

Fue probablemente el finlandés Mustakallio el precursor de esta idea de preservar la mama (20), pero son Bernard Fisher y Umberto Veronesi los que establecen las pautas para el tratamiento conservador (21) (22) realizando protocolos de trabajo en Pittsburgh y en Milán que demostraron las ventajas del tratamiento conservador en estadios tempranos.

Umberto Veronesi (1925), cirujano italiano que desarrolla su vida profesional en el Istituto di Tumori en Milan, publicó en 1981 los resultados del tratamiento conservador realizado en su país y los comparó con un grupo de pacientes tratadas con mastectomía radical. Denominó a este procedimiento QUART (cuadrantectomía, disección axilar y radioterapia) y así presentó sus resultados (22).

Bernard Fisher (1923), cirujano norteamericano formado en la Universidad de Pittsburg, se trasladó a Londres en 1955 y regresa en 1959 a su universidad y es desde 1967 el jefe de Investigación de la National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. En 1968 pone en tela de juicio la hipótesis de Halsted sobre la diseminación del cáncer de mama y propone una hipótesis alterna (23).

HIPÓTESIS DE HALSTED	HIPÓTESIS DE FISHER
La diseminación de los tumores responde de manera definida y ordenada basada en consideraciones mecánicas.	No hay patrón ordenado para la diseminación de las células del tumor.
Las células del tumor atraviesan los vasos y llegan a los ganglios por extensión directa, justificando la disección en bloque.	Las células del tumor atraviesan los vasos linfáticos por embolización, lo cual cuestiona la disección en bloque.
Un ganglio positivo indica diseminación del tumor y es instigador de la enfermedad.	Un ganglio positivo es indicador de una relación tumor-huésped que permite el desarrollo de metástasis, en lugar de ser instigador de la enfermedad.
Los ganglios regionales son barreras contra el paso de células neoplásicas.	Los ganglios regionales son ineficaces como barrera contra la diseminación de células del tumor.
Los ganglios regionales tienen importancia anatómica.	Los ganglios regionales tienen importancia biológica.
La corriente sanguínea tiene poca importancia como ruta de la diseminación del tumor.	La corriente sanguínea tiene considerable importancia en la diseminación del tumor.
El tumor es autónomo en relación con su huésped.	Interrelaciones complejas huésped-tumor afectan cada faceta de la enfermedad.
El cáncer de mama operable es una enfermedad locorregional	El cáncer de mama operable es una enfermedad sistémica.
La extensión y las características de la operación son los factores dominantes que influyen en el estado posterior del paciente.	Las variaciones en la terapéutica locorregional no afectan la sobrevida en forma sustancial.
No se tiene en cuenta la multicentricidad del tumor.	Los focos multicéntricos no son necesariamente precursores de un cáncer clínicamente evidente.

Tomado del Libro: *Cáncer de mama* de Álvarez, E. y Alvarado, J. El Ateneo, 1987, Buenos Aires, capítulo 33, página 335.

Esta nueva teoría plantea que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica desde su inicio, lo que explica las recaídas después de una mastectomía radical y plantea en algunos casos seleccionados el uso de un tratamiento menos agresivo, que en combinación con radioterapia y quimioterapia ofrecerán cifras de sobrevida mejores a las publicadas hasta el momento.

Múltiples protocolos de tratamiento han sido publicados y la cirugía preservadora se ha establecido como el tratamiento de elección en el carcinoma de mama estadios I y II; la selección del paciente es determinante en el éxito de este tipo de enfoque terapéutico (24) (25).

Ganglio centinela

En los años noventa, con el éxito del tratamiento preservador, se cuestiona la necesidad de la disección axilar en aquellas pacientes cuyo examen clínico no evidencia adenopatías (26).

El concepto de ganglio centinela fue enunciado por el médico paraguayo Ramón Cabañas en 1976 (27) en un trabajo sobre el drenaje linfático en cáncer de pene y recomendó la biopsia sistemática de este ganglio para considerar si la linfadenectomía total era necesaria o no.

En 1992, Morton aplica los principios del ganglio centinela utilizando colorante azul para determinar en melanoma, el ganglio con riesgo de contener metástasis (28).

Los primeros en publicar resultados comparativos del uso del ganglio centinela en cáncer de mama fueron Krag y Giuliano en Estados Unidos.

Krag realizó inyección intratumoral con una solución de coloide ligada a tecnecio e identificaba el ganglio con un detector de rayos gamma (29). Giuliano, por su parte, desarrolló sus estudios con el uso de colorante azul vital (30).

En 1996, Albertini combina ambos métodos (colorante+tecnecio) y anuncia que este procedimiento da más seguridad en la identificación del ganglio centinela (31).

Desde 1999 la determinación del ganglio centinela, cuando está libre de neoplasia, evita la ejecución de la disección axilar en las pacientes con cáncer de mama y ganglios negativos. La literatura médica continúa hoy llenándose de trabajos sobre este tema.

Otros avances

Sería mezquino no mencionar los avances en otras ramas de la medicina y la oncología, tales como la imagenología, que en los últimos años —con la mejor tecnología en los equipos de mamografías— nos han permitido un diagnóstico precoz, el uso de equipos digitalizados y el aporte de la resonancia magnética y la scintilografía (32) que nos han conducido a un diagnóstico de certeza en las lesiones mamarias y su extensión. También el uso de mejores equipos de ultrasonido con mayor resolución y mejores imágenes.

Los grandes avances en diagnóstico anatómo-patológicos con la incorporación de la inmunohistoquímica, que nos ayudan a establecer factores predictivos del curso de las lesiones y establecer así grupos de buen o mal pronóstico (33).

Los avances en radioterapia, que ya desde 1950 forma parte del arsenal terapéutico, y con la innovación en técnicas y equipos permite un tratamiento más racional y un mejor control local de las pacientes tratadas (34).

Los nuevos descubrimientos en el tratamiento sistémico, con el uso de drogas antineoplásicas cada vez más efectivas en el tratamiento adyuvante, neoadyuvante y paliativo del cáncer de mama, que alcanzan un impacto en la sobrevida de las pacientes (35). El manejo hormonal de las lesiones malignas de la mama que se inició en los años setenta con el uso del tamoxifeno y ha llevado al desarrollo de nuevos medicamentos que mejoran no solo la sobrevida, sino la calidad de vida, en estudios recientes nos han llevado a su uso en la prevención del cáncer de mama (36) y por último la aparición de los anticuerpos monoclonales, que aportan otra esperanza en el tratamiento sistémico de estas lesiones (37).

También debemos hacer mención de las técnicas reconstructivas, con el uso de colgajos mio-cutáneos regionales que se practican desde los años ochenta y brindan una actitud positiva a la paciente que debe sacrificar su mama en un tratamiento oncológico (38).

Este siglo XXI es de retos para el tratamiento de los pacientes con cáncer de mama y recuerdo las palabras de mi maestro Leopoldo Moreno (39), quien repite a cada uno de sus alumnos, que “el papel del cirujano en el tratamiento futuro del cáncer de mama es hasta ahora incierto, pero esperanzador”.

Bibliografía

1. Halsted W. The results of operation for the cure of the cancer breast performed. Johns Hopkins hosp. Rep. 1894; 4: p. 297-350.
2. Meyer W. An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast. Med. Rec. 1894; 46: p. 746-749.
3. William H. The swelling of the arm after operation for cancer of the breast. Elephantiasis chirurgic. Its cause and prevention. Bull. Johns Hopkins Hosp. 1921;(32): p. 309-313.
4. Bland K., Copeland E., Fryberg E., Hundahl S., Urban J., Fisher B., et al. Primary therapy for breast cancer: principles and techniques. In Bland K., Copeland E.. The Breast. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1991. p. 539-655.

5. Dahl-Iversen E., Tobiassen T. Radical mastectomy with paraesternal and supraclavicular dissection for mammary carcinoma. *Ann. Surg.* 1969; (157): p. 889-894.
6. Wangesteen O., Lewis F., Arhelger S. The extended or super-radical mastectomy for carcinoma of the breast. *Surg. Clin. North. Am.* 1956; (36): p. 1051-1062.
7. Urban J. Radical excision of the chest wall for mammary lymph nodes in bloc with radical mastectomy. *Cancer.* 1951; (4): p. 1263-1267.
8. Prudente A. L'Amputation Inter.escapulo-mammo-thoracique. *J. Chir.* 1949; (65): p. 729-735.
9. Gray J. The relation of lymphatic vessel to the spread of cancer. *Brit. Journal. Surg.* 1939; (26): p. 462-470.
10. Leis H. Selective moderate surgical approach for potentially curable breast cancer. In Donegan W. *The Breast.* Philadelphia: CV Mosby; 1978. p. 232-248.
11. Patey D., Dixon W. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Cancer.* 1948; (2): p. 7-13.
12. Aunchincloss H. Significance of the locations and numbers of axillaries metastases in carcinoma of the breast: a justification for a conservative operation. *Ann. Surg.* 1963; (158): p. 37-46.
13. Madden J. Modified radical mastectomy. *Surg. Gynecol. Obst.* 1965; (121): p. 1221-1230.
14. McWhirter R. The value of simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of breast cancer. *Brit. J. Rad.* 1948; (21): p. 599-610.
15. Crile Jr. G. Results of simple mastectomy without irradiation in the treatment of operative stage I cancer of the breast. *Ann. Surg.* 1968; (168): p. 330-338.
16. Hayward J. The conservative treatment of early breast cancer. *Cancer.* 1974; (33): p. 593-599.
17. Porrit S. Early carcinoma of the breast. *Brit. J. Surg.* 1964; (51): p. 214-219.
18. Atkins H., Hayward J., Klugman D. Treatment of breast cancer: a report after ten years of clinical trial. *Brit. Med J.* 1972; (20): p. 423-433.

19. Rissannen P. A comparison of conservative and radical surgery combined with radiotherapy in the stage I carcinoma of the breast. *Brit. J. Radiology*. 1969; (42): p. 423-435.
20. Mustakalio S. Treatment of breast cancer by tumor extirpation and roentgen therapy instead of radical operation. *J. Fac. Radiol*. 1954; (6): p. 23-27.
21. Fisher B., Wolmark N. New concepts in the management of primary breast cancer. *Cancer*. 1975; (36): p. 637-632.
22. Veronessi U., Saccozzi R., Del Vecchio M. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancer of the breast. *N. Engl. J. Med*. 1981; (305): p. 6-11.
23. Fisher B. The changing role of surgery in the treatment of cancer. In *Stol B. Cancer Comprehensive treatment*. New York: Plenum Publishing Comp.; 1977. p. 401-421.
24. Pacheco C., Tejada A., Barrios G., et al. Tratamiento conservador del cáncer de mama. Informe final: recurrencia loco-regionales. *Rev. Ven. Oncol*. 1997; (9): p. 41-52.
25. Galimberti V., Farante R., Gennari R., et al. Biopsia del ganglio centinela. In *Pérez-López R. Cancer de mama: biología, diagnóstico y tratamiento*. Zaragoza: SEISGE; 2000. p. 187-194.
26. Cady B. The need to reexamine axillary lymph node dissection in invasive breast cancer. *Cancer*. 1994; (73): p. 505-508.
27. Cabañas R. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977; 39(2): p. 456-466.
28. Morton D., Wen I., Wong J., Economou J., Cagle L., Storm F. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch. Surg*. 1992; (1): p. 247-259.
29. Krag D., Weaver D., Alex D., Fairbank J. Surgical resection and radio localization. *Surg. Oncol*. 1996; 2(6): p. 335-339.
30. Giuliano A. Sentinel lymphadenectomy in primary breast carcinoma: an alternative to routine axillary dissection. *J. Surg. Oncol*. 1996; (62): p. 75-77.

31. Albertini J., Lyman G., Cox C., Yeatman T., Balducci R., Ku N. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patients with breast cancer. *JAMA*. 1996; 275(22): p. 1818-1822.
32. Schejman D., Cymberknoc M., Mysler G. Mamografía digital en cáncer de mama. In Pérez-Lopez F. *Cáncer de mama: biología, diagnóstico y tratamiento*. Zaragoza: SEISGE; 2000. p. 93-100.
33. Carter C., Allen C., Henson D. Relation of tumor size, lymph nodes status and survival in 24.740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989; (63): p. 181-187.
34. Crown J. Evolution in the treatment of advanced breast cancer. *Sem. Oncol*. 1998; 25(12): p. 12-17.
35. Julian T., Mamounas E. Partial breast irradiation: continuing the retreats from Halstedian breast cancer management. *Oncology Issues*. 2006; 21(1): p. 16-18.
36. Fisher B., Dignan J., Bryant J., et al. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph nodes negative breast cancer; update findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J. Nat.* 2001.; 93(9): p. 684-690.
37. Russo J., Russo I. Nuevas perspectivas en la prevención del cáncer de mama. In Hernández G., Bernardello E., Pinotti J., Barros A. *Tratamiento conservador en cáncer de mama*. Colombia: Mc Graw Hill; 2002. p. 7-17.
38. Audretsh W. Oncoplastic surgery perspective. *Plast. Surg*. 1998; (11): p. 71-77.
39. Moreno L. Conversación.

CAPÍTULO II
ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA
DE LA GLÁNDULA MAMARIA

ILDEMARO TORRES N.

Las mamas son unas prominencias esféricas, semioval, discoidales o cónicas, situadas una a cada lado de la línea media en la pared anterior del tórax y ligeramente pendientes por la acción de la gravedad; la curvatura de la caja torácica determina que estén dirigidas hacia los lados antes que hacia adelante, y su circunferencia se confunde con los límites superficiales de la región anatómica que ocupan y a la cual dan nombre.

Rara vez son iguales en tamaño, siendo por lo general la izquierda ligeramente más grande que la derecha. Se extienden en altura desde la segunda hasta la sexta o séptima costillas, y en anchura desde el borde lateral del esternón hasta la axila, de manera que su diámetro transversal es un poco mayor que el céfalo caudal. Hacia arriba funden su contorno con el borde lateral del músculo pectoral mayor, mientras que hacia abajo están separadas del resto de la pared torácica por un surco horizontal marcado e incurvado, el *surco submamario*; medialmente las separa entre sí el *surco intermamario* o *seno*, nombre este último que errónea e impropriamente se usa con frecuencia como sinónimo de mama.

La región mamaria, de escasa significación morfofuncional en el hombre por el estado rudimentario de sus mamas, reviste contrariamente un enorme interés en la mujer, dada la importancia del papel fisiológico de las glándulas mamarias y la serie de procesos patológicos, en particular tumorales, que tienen asiento frecuente en las mamas femeninas (1) (2).

La piel de la región mamaria es delgada, más traslúcida que la que recubre el resto del tronco, y aparece especializada y adherida al plano subyacente en la porción más prominente de cada mama, algo por debajo y lateral con respecto al centro de la misma, formando la *papila mamaria* o *pezón* y la *areola* que lo rodea.

La areola se presenta como un área circular, pigmentada y generalmente bien delimitada, de unos tres centímetros de diámetro, y de superficie rugosa marcada por las elevaciones concéntricas que forman las glándulas areolares, que son glándulas sebáceas de gran volumen y algunas de ellas,

denominadas glándulas de Montgomery, secretoras durante el embarazo y la lactancia de una sustancia oleosa que la lubrica; de su centro sobresale el pezón, prominencia cutánea que en razón de su forma cónica o cilíndrica, facilita la succión durante la lactancia. El pezón es blando, pero puede tornarse rígido —telotismo— en respuesta a diversos estímulos, por contracción de las fibras lisas que constituyen el músculo areolomamilar, en haces dispuestos en forma radial y circunferencial en el tejido conjuntivo denso subepidérmico y longitudinalmente a lo largo de los conductos galactóforos (3) (4).

En las mamas virginales el color del pezón y de la areola varía de rosado a marrón claro, pero luego, durante el segundo mes de embarazo y progresivamente a lo largo de este, la areola crece y la piel se oscurece; y si bien una vez pasado el período de amamantamiento la pigmentación disminuye, ella nunca llega a perderse del todo, y el color marrón oscuro que persiste puede incluso servir como referencia para diferenciar una nulípara de una mujer que en alguna ocasión haya parido.

En la mujer adulta el contorno de las mamas, si se les mira desde un lado, parece constar de dos planos convexos que se reúnen en el pezón, siendo ligera la convexidad del superior y marcada la del inferior. En un corte sagital practicado para el estudio de la anatomía normal de la mama (ver figura 1), la superficie cutánea aparece semiesférica y la glándula se presenta en forma de un cono, el vértice del cual se une a la superficie tegumentaria a nivel de la areola y del pezón.



Figura 1. Estructura general de la mama, parcialmente disecada y dibujada en forma esquemática en un doble plano de sección. Se observan los lóbulos glandulares y los conductos lactíferos con su correspondiente seno lactífero, desembocando en el pezón. Se aprecia asimismo la distribución de los tejidos fibroso y adiposo; este último separa el tejido mamario de la fascia del músculo pectoral mayor y forma parte del estroma.

Entre la cara convexa de la glándula mamaria y la piel se interpone una capa de grasa, gruesa en la periferia y adelgazada hacia el centro, hasta la

ausencia total en la zona de la areola; esta lámina adiposa premamaria está subdividida en numerosas celdillas, debido a los tractos fibrosos que se encuentran tendidos entre la superficie glandular y la cara profunda de la piel; dichas condensaciones del tejido fibroso, por ser más desarrolladas en la parte superior de la glándula, contribuyen como factores de soporte de sus lóbulos (5). El panículo adiposo comprende igualmente una lámina posterior o retromamaria, más delgada que la lámina anterior e insinuada entre la base de la glándula y la aponeurosis del pectoral mayor. Por otra parte, una cantidad variable pero considerable de tejido adiposo llena el estroma entre los lóbulos glandulares y alrededor de los mismos; de una manera general, en la porción central de la mama predomina el tejido glandular, mientras que en su periferia es predominante el adiposo.

Cada glándula mamaria está constituida por varios lóbulos que se disponen radialmente y que en realidad son glándulas exocrinas separadas, cuyo producto es drenado por conductos individuales a través de los poros lactíferos del pezón; dichas glándulas derivan embriológicamente de 15 o 20 cordones celulares sólidos, los cuales se proyectan desde un botón epitelial mamario hacia el espesor del mesénquima circundante de la dermis en desarrollo, y luego se canalizan a la altura del octavo o del noveno mes, de forma tal que al momento del nacimiento ya constituyen un sistema rudimentario de conductos.

La mamogénesis o desarrollo mamario se divide en tres etapas: embrionaria, puberal y gravídica. Durante la vida intrauterina, en ambos sexos hay desarrollo y crecimiento de tejido mamario (4). El primer indicio de la formación de las glándulas mamarias en la especie humana aparece al final de la sexta semana de vida embrionaria. Previamente, alrededor de la cuarta semana, se produce un aumento de espesor del ectodermo a lo largo de las *líneas mamarias*, las cuales se extienden, una a cada lado, en la cara anterior del tórax y del abdomen, de la axila a la región inguinal (ver figura 2). Las células epiteliales penetran en el mesénquima y forman un cúmulo del cual parten los cordones ya mencionados; en los humanos este fenómeno se da en un solo punto de cada línea mamaria y el resto de esta desaparece al poco tiempo, a diferencia de lo que sucede en otros animales en los cuales las mamas se disponen en hileras. En el período fetal tardío la epidermis se deprime en el sitio de origen de la glándula, formando la cúpula mamaria. El pezón, a su vez, se forma durante el período perinatal, por proliferación del mesénquima subyacente a la areola.

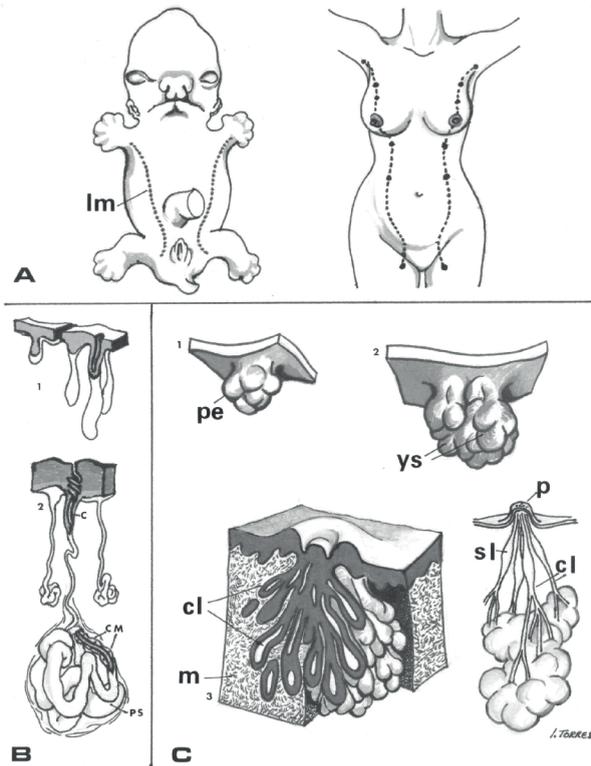


Figura 2. En A se presentan un embrión de 7 semanas visto por su cara ventral para señalar la ubicación de las líneas mamarias (lm), y una mujer adulta en la que igualmente se muestra lo que correspondería al trayecto de las líneas mamarias, pero en este caso para indicar los dos puntos en los que normalmente se desarrollan las mamas, y los diversos puntos de posible localización de pezones supernumerarios.

En B se muestran etapas sucesivas de la formación (1) de las glándulas sudoríparas, las cuales se desarrollan, a semejanza de las glándulas mamarias, a partir de prolongaciones epidérmicas que se introducen en el mesénquima subyacente y dan origen (2) a un conducto (C) que desemboca en la superficie corporal y a una porción secretora (PS) alrededor de la cual se encuentran células mioepiteliales (CM).

En C, los esquemas reunidos ilustran el desarrollo de las glándulas mamarias en etapas sucesivas comprendidas entre la duodécima semana y el séptimo mes, aproximadamente, de vida intrauterina. En 1 se observa el primordio epitelial (pe), a partir del cual se originan las yemas secundarias (ys) visibles en 2. En 3 se presenta una reconstrucción de la mama de un feto, cuyos cordones epiteliales rodeados de mesénquima (m) muestran pequeñas ramificaciones y originan los conductos lactíferos (cl). En el cuarto esquema se representa la disposición de las glándulas mamarias ya desarrolladas, desembocando en el pezón (p) mediante los conductos lactíferos (cl), cada uno de los cuales presenta un seno lactífero (sl).

La glándula mamaria tiene de conjunto la forma de una masa gris amarillenta de configuración general semejante a la de la mama. Su cara superficial presenta numerosas depresiones; su cara profunda, cóncava, está moldeada sobre la pared torácica anterior (ver figura 1), que no descansa directamente sobre las costillas y los espacios intercostales, sino sobre la fascia pectoral y lateralmente la fascia axilar y del músculo serrato anterior; en proyección más profunda, dos tercios de la glándula descansan sobre el músculo pectoral mayor, y el tercio restante sobre el serrato anterior y algunos fascículos de las inserciones de los músculos recto abdominal y oblicuo externo. La glándula es irregularmente circular y muestra una serie de prolongaciones, de las cuales solo una, la *cola axilar*, es constante; en su trayecto ascendente ella rodea y oculta el borde lateral del pectoral mayor, donde dicho músculo forma la pared anterior de la axila.

La mama completa está contenida dentro de la fascia superficial, la que es continua con la fascia pectoral; el tejido celular subcutáneo la rodea, pero sin formarle una cápsula claramente definida; el estroma de tejido conectivo además de actuar como armazón, en muchos lugares se condensa en bandas fibrosas que son las que al atravesar la substancia de la mama separan los lóbulos de esta; dichos tractos conectan el corion de la piel suprayacente con la fascia pectoral, y en el hemisferio superior de la mama se les designa con el nombre de *ligamentos suspensorios* de Cooper (1) (5).

Desde el punto de vista funcional se considera a la glándula mamaria como un accesorio del sistema reproductor, pero, tal como hemos visto, su forma de desarrollo y sus características estructurales la relacionan estrechamente con el sistema tegumentario; de manera que se le puede definir como una glándula cutánea que en los mamíferos ha alcanzado una elevada diferenciación para garantizar la alimentación de una descendencia que nace en estado de relativa inmadurez.

Referencias de posición

El límite inferior de la mama está marcado, como ya dijimos, por un surco horizontal pronunciado y de moderada concavidad hacia arriba; considerado sobre la línea medioclavicular, dicho surco generalmente corresponde en altura a la sexta costilla. La referencia es variable; si se trata por ejemplo de una nulípara joven, puede proyectarse sobre el quinto espacio intercostal, y si se trata en cambio de una multípara o de una mujer de edad avanzada, puede descender incluso hasta el borde inferior de la séptima costilla.

También tiene valor topográfico la posición del pezón en relación con la pared torácica; no tanto en la mujer, en la cual depende de la forma, del tamaño y de la posición de la mama; sino en el hombre, en quien esa posición es mucho más fija y sirve en clínica como punto de referencia para la identificación del cuarto espacio intercostal.

Por otra parte, hay que considerar las variaciones de posición de la mama dependientes de su forma de desarrollo embrionario, lo cual puede traducirse en localizaciones cefálicas o caudales en relación con la posición habitual.

Variaciones de forma y tamaño. Bases histológicas

Si bien desde el punto de vista de su estructura histológica las mamas están constituidas esencialmente por los mismos tejidos, cualquiera que sea el momento de la vida en que se les considere, el grado de desarrollo y las relaciones proporcionales que guardan entre sí dichos tejidos son variables; de hecho, se expresan en diferencias de volumen y de forma de acuerdo con la edad (ver figura 3). En estado normal el volumen es aún más variable que la forma y tales cambios se producen en un mismo individuo según las condiciones fisiológicas. El tamaño y la forma de la mama son determinados por factores étnicos, genéticos y dietéticos.

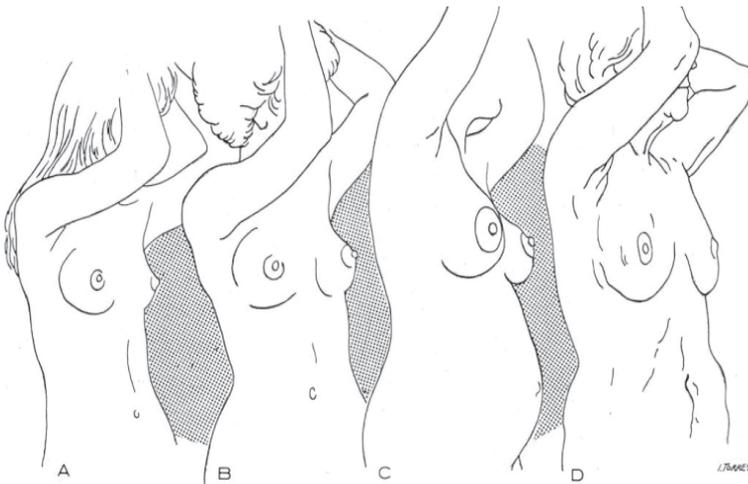


Figura 3. Cambios de la forma de la mama según la edad.

- A: Adolescente
- B: Adulta joven nulípara
- C: Adulta joven embarazada
- D: Anciana

Se define como *mama en reposo*, la de una mujer sexualmente madura y no embarazada. La mama, examinada al microscopio en un corte histológico que siga cualquier plano de sección, se observa un parénquima representado apenas por unos pocos conductos intralobulillares, ramas de los conductos galactóforos, o por algunos acúmulos de conductos claramente separados entre sí por tejido conectivo intra e interlobulillar (ver figura 4).

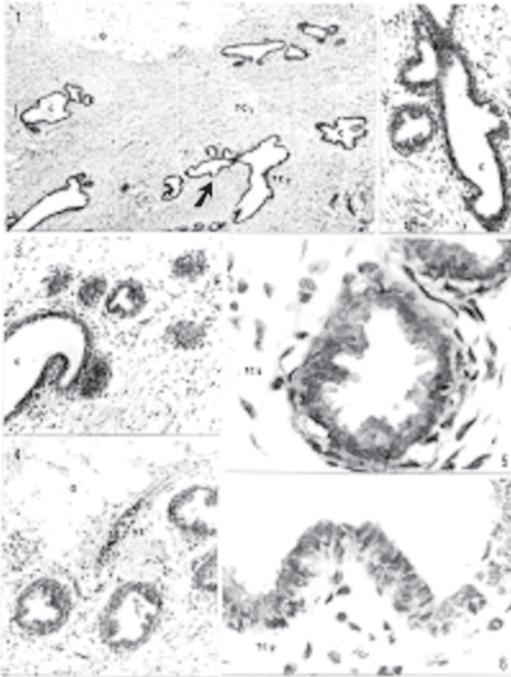


Figura 4. Mosaico de cortes histológicos de glándula mamaria humana en reposo.

En 1 se observan varios conductos (C), ramas de los galactóforos, separados ampliamente por tejido conectivo inter (TC1) e intralobulillar (TC2). Cada conducto está rodeado por tejido conectivo intralobulillar, el cual es más celular y contiene menos fibras colágenas que el interlobulillar, que es denso y contiene además acúmulos de grasa (G).

En 2 se muestra a mayor aumento el conducto señalado por la flecha en 1. La fotomicrografía 3 corresponde al extremo de un conducto, alrededor del cual se pueden identificar sus ramificaciones bajo forma de yemas o brotes.

En 4 se distinguen abundantes células adiposas (G) y un vaso sanguíneo cortado longitudinalmente (VS), junto a varios conductos.

Tanto en el conducto del corte 5 como en el que se muestra parcialmente en 6, se aprecian claramente las dos capas de células epiteliales que forman su pared. El tejido conectivo intralobulillar (TC2) es semejante al de la capa papilar de la dermis; en él se encuentran abundantes fibroblastos de núcleo voluminoso, así como linfocitos, células plasmáticas y macrófagos.

Hematoxilina-Eosina. Aumentos: 12.5x (1)/ 50x (2,3 y 4)/ y 200x (5 y 6).

El tejido conectivo que rodea cada conducto, forma una cubierta relativamente rica en células y de espesor que corresponde aproximadamente al calibre del conducto; el que se dispone entre los lobulillos es denso y pobre en células, mientras que el intralobulillar contiene abundantes fibroblastos,

así como macrófagos, células plasmáticas y linfocitos, y es comparable al que forma la capa papilar de la dermis (6) (7).

La *mama en crecimiento activo*, como se presenta durante el embarazo, está caracterizada histológicamente por el aumento del sistema de conductos, por el desarrollo de alvéolos secretorios en los extremos de las ramas menores de cada uno de estos, con el consiguiente aumento del tamaño de los lobulillos y por la desintegración del tejido conectivo intralobulillar y el adelgazamiento de los tabiques que forma el interlobulillar.

En la *mama lactante* (ver figura 5), los lobulillos aparecen llenos de alvéolos secretorios, si bien el aspecto de estos es variable en las distintas partes de la mama, correspondiendo probablemente a etapas diferentes de un ciclo de secreción.

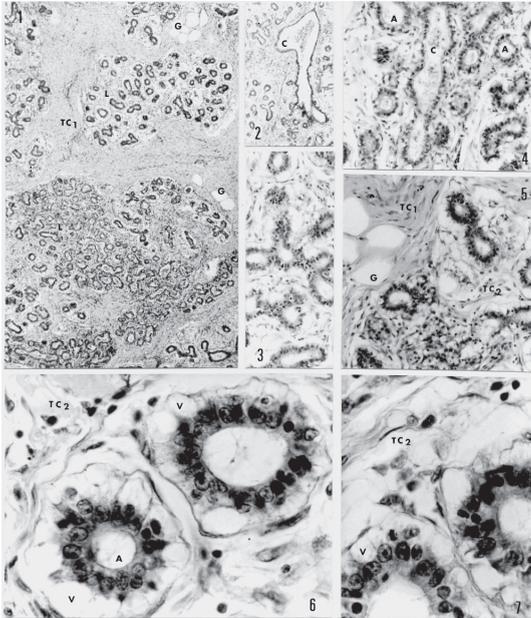


Figura 5. Mosaico de cortes histológicos de glándula mamaria humana en actividad.

En la fotomicrografía 1, se observan varios lobulillos (L) que parecen encontrarse en estados funcionales diferentes. Algunas porciones secretoras aparecen llenas de secreción y presentan paredes adelgazadas y luz amplia, mientras que otras tienen un epitelio relativamente grueso y una luz estrecha. Los conductos intralobulillares tienen un aspecto histológico semejante al de los alvéolos.

Los cortes 2 y 3 muestran alvéolos y conductos alveolares ramificados. En 4, tales estructuras aparecen distendidas por la secreción. En las fotomicrografías 1 y 4 a 7, es posible apreciar la infiltración del tejido intersticial por linfocitos y células plasmáticas.

En general, se evidencia la proliferación de conductos (C), el adelgazamiento de los tabiques de tejido conectivo interlobulillar (TC1), la desintegración del tejido conectivo intralobulillar (TC2), y la disminución de los acúmulos de grasa (G). Los alvéolos (A) están tapizados por una capa única de células epiteliales cuboidales o cilíndricas (6 y 7), en las que se observan grandes vacuolas (V), correspondientes a los glóbulos de grasa disueltos durante la preparación de la sección histológica.

Los conductos alveolares y los alvéolos constan de una capa única de células secretoras cuboidales o cilíndricas bajas, apoyadas en una lámina basal y en una capa discontinua formada por las prolongaciones de células mioepiteliales. Los galactóforos están revestidos de dos capas de células epiteliales cilíndricas que descansan en una membrana basal; tienen un diámetro de 2 a 4.5 mm, mientras que el de sus orificios de desembocadura en el pezón es de apenas 0.4 a 0.7 mm (3) (8).

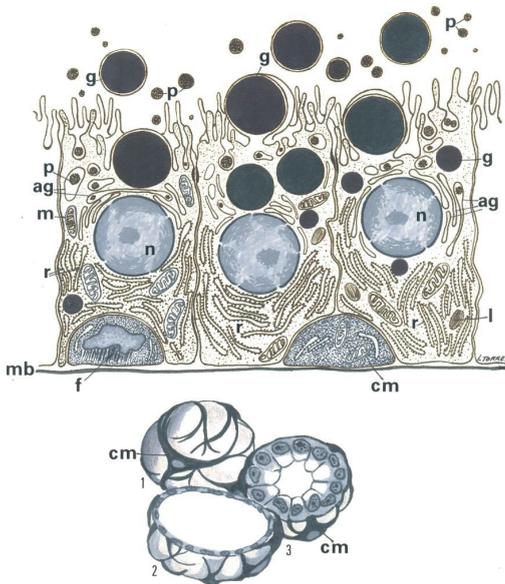


Figura 6. La parte superior de la figura corresponde a un dibujo esquemático de tres células alveolares de la mama lactante, con sus respectivos núcleos (n) y descansando en una membrana basal (mb). Entre las células secretoras y la membrana basal se observan dos células mioepiteliales (cm), en una de las cuales están presentes el núcleo, de contorno irregular, y miofibrillas (f). Las gotas de grasa (g) son visibles tanto en el polo apical de las células como en la luz del alvéolo, a la cual llegan envueltas en una capa delgada de citoplasma. Las proteínas elaboradas en el retículo endoplásmico rugoso

(r) aparecen como gránulos de secreción proteica (p) en las vesículas del Aparato de Golgi (ag), que son liberados por coalescencia de las vesículas con la membrana plasmática. En las células se aprecia la presencia de mitocondrias (m) distribuidas al azar y de cuerpos densos o lisosomas (l).

(Dibujado a partir de las observaciones de Bargmann y Knoop; Zeitschr. F. y Zellforsch, 49, 344, 1959)

En la parte inferior de la figura se presentan en forma esquemática tres alvéolos, en cuya superficie se pueden observar enteras (1) o seccionadas las células mioepiteliales (cm) y sus ramificaciones en cesta. Uno de los alvéolos (2) aparece distendido por la secreción, mientras que el otro (3) tiene células altas con glóbulos de grasa en su porción apical.

Las células mioepiteliales (ver figura 6) tienen forma de cresta, se localizan por lo general entre las células secretoras y la lámina basal, y sus

prolongaciones rodean los alvéolos. Son de origen epitelial, pero tienen filamentos contráctiles semejantes a los de las células musculares lisas, se tiñen con el método de Gomori para fosfatasa alcalina y su presencia es interpretada como una evidencia más de que existe una relación morfogenética entre las glándulas mamarias y las glándulas sudoríparas.

Hasta la pubertad la glándula persiste en estado rudimentario. En la pubertad la mama se agranda gradualmente por el aumento de tejido fibroso y la acumulación de grasa, y la areola protruye formando un botón cónico. Al comienzo, el pezón está invaginado en la areola, pero pronto sobresale de ella, ambos presentan entonces un ligero aumento de su pigmentación, adquieren fibras musculares lisas y se hacen más sensibles. El sistema de conductos también se desarrolla, y si bien en el extremo de cada uno de ellos se forman botones celulares, es probable que no lleguen a desarrollarse todavía verdaderas unidades secretoras.

A partir de la primera menstruación se producen modificaciones en la mama en ocasión de cada período menstrual. En el premenstruo hay congestión vascular, aumento de las glándulas y ensanchamiento de su luz, lo cual regresa durante la fase postmenstrual quedando la mama inactiva hasta la siguiente fase premenstrual. Se observa que durante las fases del ciclo menstrual tanto el epitelio como el estroma lobulillar experimentan una hipertrofia, más que hiperplasia. Por otra parte, en el embarazo disminuye el estroma fibroso, suerte de adaptación a la hiperplasia de las unidades lobulillares conocida como adenosis del embarazo y consistente en la formación de numerosos y nuevos acinos o lobulillos. Se tiene evidencia experimental de que la formación de los lóbulos y los acinos glandulares es un efecto específico de la progesterona secretada por el cuerpo amarillo; se considera que esa diferenciación de la glándula en la estructura lobular que la caracteriza, ya se ha alcanzado al año o año y medio aproximadamente después de la menarquía.

El aumento de volumen de la mama que se observa durante el embarazo (ver figura 3) suele hacerse visible después del segundo mes de gestación; se acompaña de hipertrofia de la areola, las glándulas areolares y el pezón; este último a su vez, se hace más móvil, gracias a que sus conexiones con la glándula se vuelven más laxas; asimismo el patrón vascular, en particular el venoso, se presenta más ostensible en la piel (9).

Durante la lactancia, el conjunto de acinos dilatados en plena actividad secretora de leche, así como el almacenaje de esta, responden aproximadamente hasta por un tercio del volumen de la mama. Pasado este período,

involuciona de manera gradual y además de disminuir de tamaño tiende a hacerse más blanda y pendular que en la nulípara; asimismo disminuye la pigmentación de la areola y del pezón, aunque, como se señaló antes, sin perderse por entero.

En la menopausia el tejido glandular revierte hacia el estado infantil. En la vejez hay atrofia de las glándulas, lo que reduce las mamas a dos pliegues cutáneos colgantes y arrugados (ver figura 3). Los acúmulos de grasa que se depositan lateralmente en ellas y los que lo hacen en el bajo abdomen son de los factores que junto con el aplanamiento de las nalgas por atrofia de los músculos glúteos, contribuyen a dar la impresión de tronco largo y dorsalmente plano, y de miembros inferiores cortos, que caracteriza el cuerpo de algunas mujeres en edad senil (10) (11). A esto se suman las observaciones realizadas en las salas de disección, en las cuales los cadáveres femeninos suelen ser de personas ancianas; en ellos resulta casi imposible evidenciar la estructura detallada de la mama, y se comprueba en cambio el claro predominio del tejido adiposo.

En términos generales, en ausencia de embarazo y de lactancia son las cantidades relativas de tejido fibroso y de grasa las que determinan el tamaño y la consistencia de las mamas. No obstante, es importante destacar que no existe necesariamente relación entre el volumen de las mamas y la aptitud de una mujer para lactar a sus hijos, ya que en algunos casos el tejido adiposo puede jugar un papel mucho mayor que el tejido glandular en la conformación mamaria.

En el varón adolescente se aprecia con frecuencia una hipertrofia mamaria, nodular, debida probablemente a actividad estrogénica precoz de las células de Leydig, y la cual involuciona normalmente antes de los veintiún años. En determinados estados de disfunción endocrina puede observarse crecimiento de las mamas en el hombre adulto; se habla de *pseudoginecomastia* cuando el aumento de tamaño se debe al tejido adiposo, y de *ginecomastia verdadera* cuando están implicados el tejido epitelial y, sobre todo, el tejido conectivo.

Variaciones de número

Pueden hallarse pezones supernumerarios —*politelia*— como anomalía ocasional, rara. En la mayoría de los casos dichos pezones extras se localizan a lo largo de la línea mamaria, y aunque con menor frecuencia que en las mujeres, también se les encuentra en los hombres. La falta del pezón —*atelia*— es aún más rara.

La ausencia de mama —*amastia*— es excepcional, mientras que su aumento en número —*polimastia*— no lo es tanto; a semejanza de lo que sucede con los pezones, las mamas supernumerarias tienen asiento en alguna parte del trayecto de la línea mamaria; lo cual no excluye, y así ha sido reportado, otras localizaciones. Como afirmara Richard Snell (12): “La embriología es la base de la comprensión de la anatomía macroscópica y explica muchas de las anomalías congénitas que se ven en medicina clínica”.

Otras variaciones

Es sabido que a pesar de la aparente simetría externa o de masa, los vertebrados no presentan una construcción antimérica perfecta, sino que existe una asimetría corporal normal; en este sentido, e independientemente de las variaciones fisiológicas, son bastante corrientes los casos de mamas desiguales en una mujer.

Las variaciones étnicas pueden ser incriminadas a factores genéticos, los cuales determinan el predominio de las formas hemisférica, cónica, discooidal o piriforme. Son conocidas igualmente las diversas formas de mamas que resultan de prácticas intencionales; bien obedeciendo a razones de orden estético, como las que se refieren a la colocación de un vendaje apretado durante la adolescencia, para impedir el desarrollo mamario; o a razones prácticas, de tipo funcional, como sucede entre algunas tribus africanas, en las cuales se logra un enorme alargamiento de las mamas por manipulación, para facilitar el amamantamiento del niño que se lleva a la espalda.

Las anomalías de la forma del pezón son relativamente frecuentes y deben ser tenidas en cuenta, debido a que las mismas pueden dificultar y hasta imposibilitar la lactancia. En algunos casos el pezón es demasiado corto, o bien lo es discretamente pero está hundido en la areola; otras veces se trata de pezones de forma y longitud normales, pero igualmente umbilicados. Agréguese a esto las deformaciones que resultan de ulceraciones profundas y abscesos mamaros, así como las retracciones que característicamente acompañan la formación de ciertos tumores.

Control endocrino, reflejos neurohormonales y cambios estructurales

La fisiología mamaria resulta de la interacción de una diversidad de factores nerviosos y endocrinos, implicados en los procesos de mamogénesis,

lactogénesis y galactopoyesis. De acuerdo a los estudios de Cowie y Folley (8) y de Turner (10), para el desarrollo morfológico completo de la glándula se necesita de una constelación hormonal: estrógeno, progesterona, prolactina, somatotropina, hormona adrenocorticotropa y hormona tirotrópica, estas dos últimas de efectos indirectos. Para que ese desarrollo mamario completo pueda ser efectivamente alcanzado, e incluso para que tenga lugar el comienzo de la secreción láctea en glándulas mamarias totalmente desarrolladas, se requiere de la integridad de la hipófisis. Cuando los niveles inhibitorios de estrógeno y progesterona circulantes caen abruptamente al final del embarazo, la liberación aumentada de prolactina hipofisiaria y la secreción de esteroides adrenocorticales determinan la secreción de leche.

Mills y Topper (13) observaron que la adición de insulina al medio de cultivo de un explante de glándula mamaria, provoca la división de las células epiteliales alveolares, así como también que la adición de hidrocortisona estimula el desarrollo de un retículo endoplásmico rugoso extenso y el agrandamiento del complejo de Golgi, y finalmente, que en presencia de los cambios mencionados, la adición de prolactina puede provocar la diferenciación completa de las células e inducir la síntesis de proteínas de la leche.

En cuanto a los mecanismos de liberación de los productos celulares, los estudios con el microscopio electrónico han llevado a cuestionar el concepto tradicional según el cual la célula sufría una desintegración parcial, con pérdida de protoplasma cargado de grasa. La célula tiene dos productos de secreción: proteínas y lípidos, componentes de la leche, los cuales son formados y liberados por mecanismos diferentes (ver figura 6). Las proteínas son elaboradas en el retículo endoplásmico rugoso y se hacen visibles bajo la forma de gránulos esféricos contenidos en vesículas asociadas con el aparato de Golgi, las cuales los transportan hasta la superficie celular; son descargados en la luz del acino por coalescencia de la membrana vesicular con la membrana plasmática. Los componentes grasos aparecen como gotas lipídicas libres en la matriz citoplásmica, las cuales aumentan de tamaño y se desplazan hacia el polo apical de la célula; protruden hacia la luz del acino y finalmente se desprenden de la célula cubiertas por la membrana celular y una capa delgada de citoplasma, esta última en cantidad tan pequeña que no puede considerársele como un verdadero ejemplo de secreción apocrina.

Durante la lactación, impulsos nerviosos que parten del pezón estimulan los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, y el lóbulo posterior de la hipófisis libera oxitocina, la cual a su vez provoca la contracción de las células mioepiteliales de la glándula mamaria y como consecuencia

de ello, el vaciamiento de la secreción acumulada en los alvéolos y conductos finos, hacia los conductos más gruesos.

Los mismos estímulos periódicos de la succión y el vaciamiento completo de las mamas, activan la hipófisis a través del hipotálamo, para la secreción de prolactina. Si la leche no es extraída, las glándulas sufren una distensión que se acompaña del cese de la producción de leche, debido a la interrupción del reflejo mencionado. A los pocos días la secreción retenida es absorbida y los elementos glandulares regresan en forma gradual, aunque no completamente, al estado de reposo.

Después de concluida la lactancia, los alvéolos, aún distendidos, se colapsan progresivamente hasta quedar reducidos unos diez días más tarde, a cordones sólidos, dispersos, de células epiteliales; junto a ello hay un aumento del tejido conectivo perialveolar y del tejido adiposo, así como del número de macrófagos en el tejido intersticial. Al microscopio electrónico se aprecia en el epitelio alveolar un rápido incremento, en número y tamaño, de vacuolas autofágicas, cuyo contenido incluye organelos y gránulos secretorios; y concomitantemente, un aumento de la actividad heterofágica de los macrófagos.

Irrigación

Manchot (14) fue de los primeros en hacer una descripción de la vascularización de la mama; la hizo como parte de la monografía que dedicó a las arterias cutáneas del cuerpo humano y se le tuvo por mucho tiempo como una exposición clásica del tema, hasta que investigaciones realizadas en disponibilidad de otros métodos demostraron que sus conclusiones eran erróneas. En realidad, la disección anatómica como método único de estudio probó ser insuficiente para revelar las ramificaciones arteriales más pequeñas; de allí los aportes de los estudios radiológicos de vasos inyectados con medios de contraste y de los estudios por corrosión previa inyección del árbol vascular con determinadas resinas sintéticas.

En 1943 Maliniac (15) publicó una extensa revisión de conceptos anatómicos en relación con la cirugía reconstructiva de la mama. En su excelente trabajo, reconocido como uno de los más completos acerca de la irrigación arterial de la mama, él critica precisamente lo que llamó “sorprendente escasez” de descripciones adecuadas de la vascularización, a pesar de ser la preservación del riego arterial uno de los factores esenciales para el éxito

de las mamoplastias. La mama es un órgano ricamente vascularizado y, por tanto, un número considerable de vasos resulta afectado en alguna forma durante las intervenciones quirúrgicas, con la consiguiente repercusión sobre la irrigación. En este sentido, viene a ser del mayor interés para el cirujano el conocimiento de los siguientes datos anatómicos:

- Principales patrones y sus variaciones, en la vascularización de la mama.
- Relación de las arterias y sus ramas con el pezón y la areola.
- Profundidad a la cual están situados los principales vasos y sus ramificaciones, con respecto a los tegumentos y a la propia glándula.
- Simetría de la vascularización.

El riego sanguíneo de la mama depende de tres fuentes principales: a) la arteria *torácica interna* (a. mamaria interna), rama de la subclavia; b) la arteria *torácica lateral*, rama de la axilar; y c) las arterias *intercostales posteriores*, de la aorta torácica descendente (ver figura 7).

La arteria torácica interna por lo general se origina de la subclavia, inmediatamente por debajo del tronco tirocervical; sin embargo, el origen de estas ramas arteriales es muy variable, y así en algunos casos se desprende del propio tronco tirocervical, o del tronco arterial braquiocefálico, de la axilar, o incluso de la aorta. Desciende aplicada a la pleura parietal y por detrás de la vena braquiocefálica correspondiente; a partir del primer cartílago costal su trayecto es vertical, a 1 cm aproximadamente del borde del esternón, por delante de la pleura en la parte superior del tórax y del músculo transverso torácico en la parte inferior; en su recorrido la acompañan vasos linfáticos, linfonodos y dos venas, estas últimas se unen a la altura del tercer cartílago costal y el tronco que forman sube medial a la arteria, para terminar en la vena braquiocefálica; los nervios intercostales la cruzan por delante, y termina a nivel del extremo esternal del sexto espacio intercostal dividiéndose en arteria musculofrénica y arteria epigástrica superior. De sus colaterales nos interesan las llamadas *ramas perforantes*, pequeños vasos que acompañados de los ramos cutáneos anteriores de los nervios intercostales se dirigen hacia la piel y el tejido subcutáneo, a razón de una rama para cada uno de los seis espacios intercostales superiores; las destinadas a los espacios 2º, 3º y 4º, generalmente las mayores, dan origen a las *ramas mamarias*, de especial importancia en la mujer como vasos responsables de la irrigación de la parte medial de la glándula.

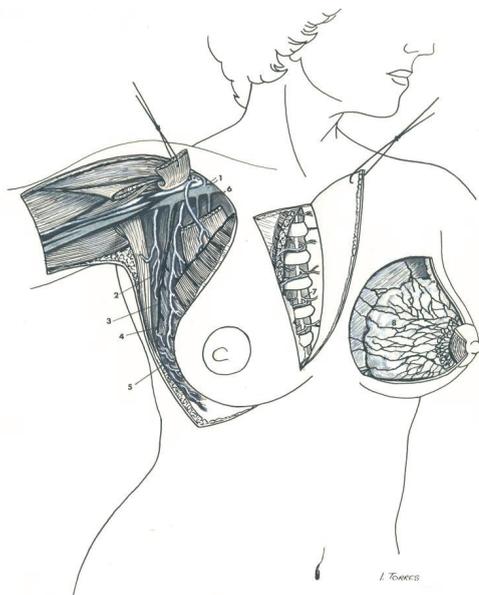


Figura 7. En el lado derecho de la figura han sido seccionados los músculos pectorales para exponer el paquete vasculonervioso de la axila. Se observan las siguientes estructuras:

1- arteria y vena axilares, la vena situada medialmente a la arteria; 2- arteria subescapular; 3- nervio torácico largo; 4- arteria torácica lateral y sus ramas mamarias laterales; 5- ramas cutáneas laterales de las arterias intercostales posteriores, y sus ramos mamarios; 6- rama pectoral de la arteria toracoacromial; 7- arteria torácica (mamaria) interna y sus ramas perforantes.

En el lado izquierdo se muestra parte del drenaje linfático de la mama.

Se aprecian la tupida red subareolar y la red de mallas amplias que cubre la glándula, así como vasos linfáticos que se dirigen hacia linfonodos interpectoriales y paraesternales y hacia la vaina del músculo recto abdominal.

La arteria torácica lateral se origina de la segunda parte de la arteria axilar donde esta está cubierta por el músculo pectoral menor y desciende a lo largo del borde lateral o inferior de dicho músculo; se anastomosa con las arterias intercostales y subescapular, así como con la rama pectoral de la arteria toracoacromial; irriga los músculos adyacentes de la pared torácica y envía sus *ramas mamarias laterales* hacia la glándula, a cuyo cuadrante superior y lateral llegan desde atrás después de contornear los músculos pectorales.

Las arterias intercostales posteriores, originadas de la aorta, emiten varias colaterales, entre ellas las *ramas cutáneas laterales* que acompañan a las ramas homónimas de los nervios intercostales; de estos vasos laterales, los correspondientes al 3°, al 4° y al 5° espacios, dan sendos *ramos mamarios* para la glándula, a la que alcanzan lateralmente.

De acuerdo a la revisión de Maliniac, el grado de participación de estas arterias en la irrigación de la mama es variable; las combinaciones más frecuentes resultan ser: a) a. torácica (mamaria) interna-a. torácica

lateral, 50 %; b) a. mamaria interna-arterias intercostales, 30 %; c) a. mamaria interna-a. torácica lateral-as. intercostales, 18 %. La combinación de las arterias torácica lateral e intercostales, sin la participación de la torácica interna, no fue observada. Entre los dos pedículos vasculares principales, medial y lateral, se mantiene normalmente un balance; en cerca del 55% de la casuística de Maliniac, la arteria torácica lateral y la arteria torácica interna aportan partes iguales y en un 13 % predomina la primera, en cuanto a la irrigación de la glándula, la areola y el pezón.

Las ramas de las arterias torácicas interna y lateral, y las de las intercostales aórticas, participan en la formación de un plexo periareolar superficial y otro profundo; de los cuales se pueden describir tres tipos básicos, según lo comprobado por Marcus (16) en 53 casos: a) *plexo circular*, en el que las ramificaciones vasculares forman un anillo casi completo, de 2 a 5 cm de diámetro, dispuesto alrededor del pezón; este tipo garantiza un máximo de irrigación, y por ello puede considerársele como el más seguro en lo que a posibles necrosis se refiere; fue observado en el 70 % de las mamas examinadas b) *plexo en asa*, evidenciable cuando la arteria torácica lateral es la más desarrollada; las ramas de esta se dirigen medialmente, pasando por arriba y por debajo del pezón, al encuentro de las ramas de las otras arterias para anastomosarse con ellas y formar el asa en referencia; fue hallado en el 20 % de los casos. c) *plexo radial*, el menos frecuente, presente en el 6 % de las mamas estudiadas; en él las ramas arteriales se dirigen hacia el pezón en forma independiente.

Si se tiene en cuenta la forma de desarrollo embrionario de la mama, se justifica que desde el punto de vista de su irrigación se le considere como un órgano de la piel bien nutrido, y que sus arterias sean incluidas entre las cutáneas. En efecto, los vasos mamarios se localizan en la capa subcutánea y la profundidad a la cual se encuentran depende de la cantidad de tejido adiposo presente; así por ejemplo, las ramificaciones de las arterias perforantes principales de la mamaria interna, están situadas a una distancia de 0,5 a 1 cm de la superficie corporal, siendo incluso frecuentemente visibles bajo la piel; mientras que las ramas principales de la arteria torácica lateral están situadas más profundamente, por lo general de 1 a 2,5 cm, debido a la mayor cantidad de grasa que normalmente existe en la parte lateral de la mama. Estos vasos son de trayecto tortuoso, lo cual explica que penetren la grasa perimamaria a diferentes niveles; en su recorrido van acompañados por las correspondientes venas y linfáticos y al aproximarse a la región areolar se hacen más superficiales y cercanos a la glándula, al paso que envían arteriolas hacia esta y hacia la piel, formando los plexos ya mencionados.

Con respecto a la simetría de la vascularización, es de señalar que la mayoría de los investigadores concuerdan en considerar que es rara, como bien puede evidenciarse en estudios radiológicos; y se piensa que ello es la razón que podría explicar la ocurrencia de necrosis unilateral, observada en casos en que se aplican idénticos procedimientos quirúrgicos en ambos lados.

Las venas, igual que en otras partes del cuerpo, siguen el curso de las arterias; son afluentes de la vena axilar y de la vena torácica interna, y algunas pequeñas venas superficiales se unen a tributarias de la yugular externa. El patrón venoso de las mamas se evidencia muy bien, sobre todo durante la lactancia, en fotografías tomadas con película sensible a los rayos infrarrojos.

Cabe sumar a lo descrito algunas revisiones de actualización (2) (5) (17).

Drenaje linfático

El conocimiento del drenaje linfático de la mama es de especial significación práctica, en relación con el tratamiento de determinadas afecciones (ver figuras 7 y 8). Las descripciones conocidas se basan en su mayoría en estudios realizados mediante inyecciones post mortem, las cuales por razones técnicas resultan insatisfactorias, ya que a los troncos linfáticos no se les puede exponer para inyectarlos directamente, y su llenamiento indirecto a partir de una inyección intersticial es muy irregular; por otra parte, la inyección retrógrada de los linfáticos normales es prácticamente imposible. En este sentido, es de gran valor el trabajo de Turner-Warwick (18), quien estudió los linfáticos de la mama en ochenta y ocho pacientes mediante técnicas intravitales; técnicas estas consistentes en la observación de colorantes, o de marcadores como el oro coloidal radiactivo, a medida que son transportados por el flujo natural de la linfa, desde la zona de inyección en la mama hasta los ganglios linfáticos (linfonodos) regionales.

Se ha visto que no hay nada peculiar a señalar en cuanto a la disposición de los linfáticos de la mama, sino que estos como en otras regiones, tienden a acompañar a los vasos sanguíneos, haciéndose por tanto el drenaje en tres direcciones y en forma aproximadamente proporcional al flujo de sangre que proviene de tres fuentes principales; así, mientras la mayor parte de la linfa drena hacia linfonodos axilares, una cantidad considerable lo hace hacia linfonodos paraesternales, y, de manera inconstante, una fracción muy pequeña va a los intercostales posteriores.

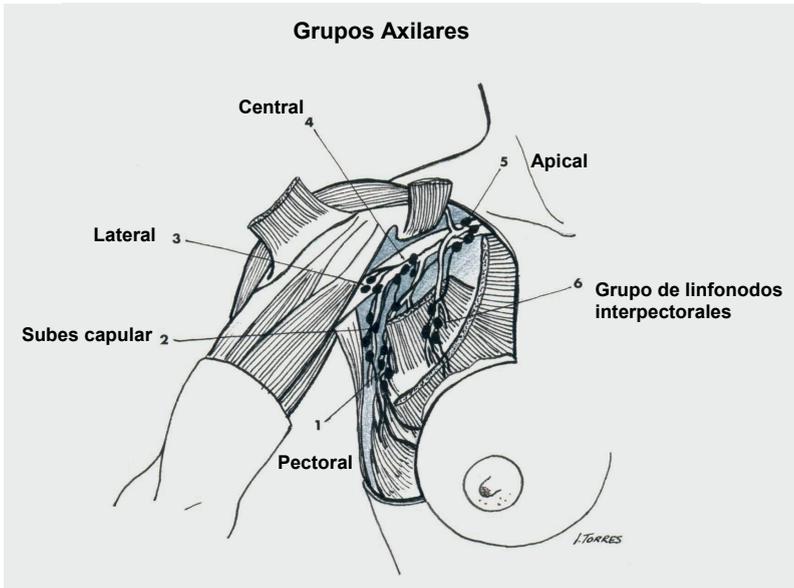


Figura 8. Linfonodos en relación con la vena axilar (en blanco) y sus tributarias.

Los linfonodos axilares están próximos a la vena axilar o sus tributarias, y Zuckerman (19) los considera —en términos anatómicos— reunidos en 5 grupos: a) *apical*, el más alto, situado por encima del músculo pectoral menor y profundo a la fascia clavipectoral; b) *lateral*, ubicado sobre el lado medial de la vena axilar; c) *pectoral*, dispuesto a lo largo del borde inferior del músculo pectoral menor; d) *subescapular*, que sigue el borde lateral del músculo homónimo; y e) *central*, que descansa en la fascia que forma la base de la axila. Hay numerosas conexiones entre estos grupos, y su linfa es drenada finalmente a través de los linfonodos apicales; el principal canal eferente de ese grupo apical es el tronco subclavio, el cual drena además linfa de los miembros superiores y desemboca bien en el conducto torácico o en el conducto linfático derecho, o en las grandes venas en la base del cuello, o bien a través del más bajo de los linfonodos cervicales profundos.

Como corolario de nuestra revisión al respecto, basaremos la descripción que sigue, fundamentalmente en el estudio ya mencionado de Turner-Warwick (18), en lo cual coincidimos con el criterio de Walls (17), y optaremos por recoger algunas de sus conclusiones.

Los vasos linfáticos de la vía axilar principal se originan en los lóbulos de la glándula, y la mayoría drena directamente hacia el grupo pectoral de

linfonodos; hacen su recorrido dentro del tejido mamario, y pasan a través de la fascia de la axila dentro de la cola axilar de la mama; en ningún momento corren en el plano aponeurótico profundo.

Los principales linfáticos mamarios hacen un recorrido más o menos paralelo al de los vasos torácicos laterales, en relación con las caras inferomedial y anterior de la vena axilar; y la relación estrecha de esta vena con los linfonodos axilares determina su propensión a ser obstruida si ellos aumentan de tamaño, como resultado por ejemplo de una diseminación tumoral.

Los linfonodos mamarios internos se disponen a lo largo de los vasos mamarios internos, ascendiendo desde el quinto espacio intercostal hasta los linfonodos retroclaviculares; reciben a los linfáticos que acompañan a los vasos perforantes anteriores y también, en los espacios intercostales superiores, a los que acompañan al nervio intercostobraquial y a los vasos perforantes laterales.

Los linfáticos que ascienden junto a los vasos acromiotorácicos, en su camino hacia la cadena axilar superior atraviesan los linfonodos interpectoriales (de Rotter). Algunos textos mencionan con nombre propio, una “Vía de Groszman” y una “ruta paramamaria de Gerota”; la primera va de los linfonodos interpectoriales a los linfonodos subclavios, y la segunda se extiende de la mama al hígado o a linfonodos subdiafragmáticos a través de los linfáticos abdominales. Ningún vaso linfático de importancia atravesaría el músculo pectoral menor, pero hay linfonodos localizados delante, encima y detrás de él.

Los linfáticos subcutáneos forman una red de mallas gruesas sobre la mama, que yace en el mismo plano que el plexo venoso superficial; se anastomosan con los linfáticos más profundos, especialmente en la región del pezón, y si bien drenan solo una pequeña proporción de la linfa mamaria, son en cambio muy importantes en la diseminación carcinomatosa.

Desde la descripción original de Sappey (20) en 1874 y citada a lo largo de los años, el plexo subareolar ha sido considerado por muchos autores como el área hacia la cual es conducida centrípetamente la mayor parte de la linfa de la mama, y desde la cual pasa esa linfa hacia la axila. Turner-Warwick (18) considera por lo contrario, que la importancia de los linfáticos de la región subareolar ha sido sobrevalorada, ya que no se ha encontrado que dicho plexo juegue un papel de relevancia en el drenaje de la linfa del parénquima mamario en reposo.

Otra teoría ampliamente difundida, y que según él también debería ser abandonada por falta de evidencias que la apoyen, es la que considera que los linfáticos finos del plano aponeurótico representan una vía linfática normal que va de la mama hacia los linfonodos regionales; piensa que tales vasos no toman parte en la diseminación precoz del cáncer de la mama, y que debería considerárseles más bien como el drenaje linfático de la fascia, dado que nunca han sido demostrados mediante inyecciones intramamarias. Este mismo autor observó también algunos linfáticos bastante gruesos que salen de la superficie posterior de la mama y atraviesan el espacio retromamario para introducirse en el músculo pectoral mayor o en los espacios intercostales, sin ninguna disposición plexiforme; y a estos vasos linfáticos de mayor calibre que los de la fascia —entre los cuales pasan generalmente sin tener comunicación— sí que les concede una gran importancia.

En condiciones normales no hay drenaje significativo de linfa de una mama hacia la axila o la cadena mamaria interna contralaterales. Tanto los linfonodos axilares como los de la cadena mamaria interna, reciben linfa de todos los cuadrantes de la mama, sin que haya tendencia de algún cuadrante en particular hacia un drenaje preferencial en determinada dirección. Los linfonodos axilares ipsilaterales por lo general reciben más del 75% de la linfa total de la mama, el resto drena hacia la cadena mamaria interna del mismo lado; en este último caso hay una gran variación individual y la cadena representa una vía importante de drenaje, tanto para la mitad medial como para la mitad lateral de la mama.

Inervación

Deriva de las ramas cutáneas anteriores y laterales de los nervios intercostales correspondientes a los espacios 4º, 5º, y 6º. Siguiendo el trayecto de estos nervios y asociados a ellos, se encuentran filamentos simpáticos, los cuales provienen de la porción torácica del tronco simpático y están destinados a inervar la musculatura lisa de los vasos sanguíneos, de los conductos glandulares y del pezón. No se han observado fibras colinérgicas inervando alguna parte de la glándula, como tampoco hay evidencia morfológica de inervación de las células secretoras o de las células mioepiteliales (21). Es de señalar, que el pezón tiene una inervación sensitiva particularmente rica (9) y que su denervación se traduce en la interrupción de reflejos neurohormonales esenciales.

La mama como símbolo

Además del interés meramente médico al que trata de responder el breve recuento morfológico precedente, es digna de mención, para terminar, la significación relevante que las mamas femeninas han tenido dentro de la mitología de muchos pueblos, a lo largo de las diferentes épocas vividas por la humanidad, al considerárseles como símbolo de la fecundidad. De esto dan fe numerosas esculturas, desde el Paleolítico hasta las producidas por comunidades indígenas de nuestros días.

Lo mismo puede decirse acerca del interés que concitan en el campo de las artes plásticas. Son incontables las obras pictóricas o escultóricas en las que se identifica a la maternidad con el acto de amamantar; obras en las que la mano de la madre acerca el pezón a la boca del hijo, como alta expresión de la más sentida transferencia afectiva. Igualmente, a través de más de un cuadro célebre es factible constatar los cambios morfológicos de la mama según la edad, en razón de la existencia de una verdadera escala de representación creada por los artistas, y la cual puede ser recorrida —para citar solo dos ejemplos— desde las mamas incipientes de una Eva adolescente, como la concebía Bosch, hasta las mamas carnosas de mujeres que en su exuberancia parecen desbordar los lienzos de Rubens.

Por último, un rasgo distintivo de nuestra sociedad, como lo es la profusa comercialización del sexo, confiere a las mamas femeninas un valor especial dentro de una simbología erótica que, manejada como un producto más de consumo, goza de la máxima difusión publicitaria.

Bibliografía

1. Romanes GJ. *Cunningham's Textbook of Anatomy* London: Oxford University Press; 1964.
2. Crafts RC. *A Textbook of Human Anatomy* New York-Toronto: A Wiley Medical Publication; 1979.
3. Fawcett DW, Jensch RP. *Compendio de Histología* Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1999.
4. Ross MH, Wojciech P. *Histología. Texto y Atlas/ Biología Celular y Molecular* Mexico D. F.: Editorial Médica Panamericana; 2007.
5. Moore KL, Dalley AF. *Anatomía con Orientación Clínica*. 5th ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2006.

6. Bloom W, Fawcett DW. A Textbook of Histology Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1975.
7. Ham AH. Tratado de Histología. 7th ed. México: Editorial Interamericana; 1975.
8. Cowie AT, Folley SJ. The mammary gland and lactation. In Young WC, editor. Sex and Internal Secretions. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins Co; 1961.
9. Cathcart EP, Gairns FW, Garven HS. The innervation of the human quiescent nipple, with notes on pigmentation, erection and hyperneury. Trans. Roy. Soc. Edinb. 1948;(61): p. 699.
10. Turner C. General Endocrinology. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1966.
11. Helminen H, Ericsson J. Studies on mammary gland involution I-On the ultrastructure of the lactating mammary gland.II-Ultrastructural evidence for auto and heterophagocytosis. J. Ultrastr. Res. 1968;(25): p. 193, 214.
12. Snell RS. Embriología Médica. 2nd ed. México D. F.: Nueva Editorial Interamericana S.A.; 1976.
13. Mills ES, Topper YJ. Some ultrastructural effects of insulin, hydrocortisone and prolactin on mammary gland explants. J. Cell Biol. 1970;(44): p. 310.
14. Manchot C. Die Hautarterien des menschlichen Körpers Leipzig: F.C.W. Vogel; 1889.
15. Maliniac JW. Arterial Blood Supply of the Breast. Arch. Surg. 1943;(47): p. 329.
16. Marcus GH. Untersuchungen über die arterielle Blutversorgung del mamilla. Arch.f.klin.Chir. 1934;(179): p. 361.
17. Walls EW. The blood vascular and lymphatic systems. In Cunningham's Textbook of Anatomy. 10th ed. London: Oxford University Press; 1964.
18. Turner-Warwick RT. The lymphatics of the breast. Brit. J. Surg. 1959;(46): p. 574.
19. Zuckerman SA. A New System of Anatomy. 1961st ed. london: Oxford University Press.

20. Sappey PC. Traité d'anatomie, physiologie et pathologie des vaisseaux lymphatiques considérés chez l'homme et les vertébrés Paris; 1874.
21. Hebb C, Linzell JL. Innervation of the mammary gland. A histochemical study in the rabbit. *Histochem. J.* 1970;(2): p. 491.

CAPÍTULO III
FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA MAMA

RICARDO RAVELO PAGÉS

La glándula mamaria en el ser humano es un órgano par, localizado en la pared anterior del tórax, el cual solo se desarrolla en forma importante en la mujer después de la pubertad. Muchos autores la han considerado como una glándula sudorípara especializada para la producción de la leche que alimentará a las crías de la especie durante las primeras etapas de su desarrollo extrauterino. Sin embargo, desde el punto de vista estrictamente biológico veremos cómo esta especialización es mucho más compleja de lo que parece. Si a esto le agregamos la importancia psicosocial del órgano, sin duda encontraremos una visión muchísimo más compleja y humanista, la cual es imprescindible para comprender cualquier proceso de salud-enfermedad.

Relación entre desarrollo, morfología y función

Podemos diferenciar dos componentes en la glándula mamaria: 1) Un parénquima, constituido por células dispuestas en alvéolos, que forman lobulillos microscópicos que a su vez se agrupan en lóbulos bastante bien definidos, con un sistema ductal bien desarrollado que drena la secreción de cada lóbulo directamente al complejo areola-pezones. 2) Un estroma fibroadiposo, también muy bien desarrollado, que además de servir de sostén y proveer la nutrición de las estructuras funcionales. Ejerce un papel intra y paracrino muy importante en la proliferación, diferenciación e involución de estas mismas estructuras. En la mujer adulta cada mama contiene alrededor de veinte lóbulos y para cada uno de ellos existe un conducto galactóforo que desemboca independientemente en la piel del pezón. Cada galactóforo presenta una pequeña dilatación cerca de su desembocadura conocida como seno galactóforo o lactífero, el cual permite la acumulación de cierta cantidad de leche antes de ser eyectada al exterior gracias la contracción de las miofibrillas presentes en abundancia justo detrás de la areola (ver figura 1).

En los recién nacidos de ambos sexos, vamos a encontrar dos prominencias llamadas botones mamarios formados por una piel delgada y pigmentada correspondiente a los complejos areola-pezones y un tejido fibroadiposo

subyacente que contiene un sistema ductolobulillar rudimentario que se desarrollará en la pubertad. En ocasiones estos botones mamarios del recién nacido pueden secretar un líquido lechoso conocido como “leche de brujas” que pronto desaparecerá y que es debido a la estimulación de las hormonas maternas circulantes en la sangre de la criatura.

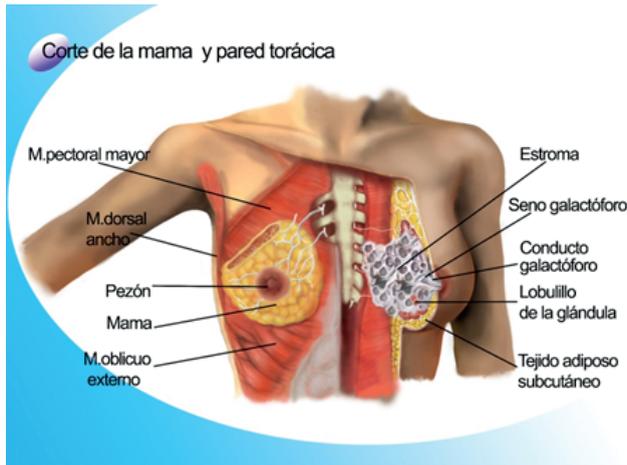


Figura 1

Desde el nacimiento hasta la pubertad, la glándula va a crecer de manera proporcional o isométrica al resto de los tejidos y órganos del cuerpo. Durante la pubertad, gracias a la estimulación hormonal hipofisiaria y gonadal, es que se iniciará un desarrollo alométrico tanto del parénquima como del estroma glandular. Este desarrollo “desproporcionado” requiere de la presencia cíclica y persistente tanto de estrógenos como de progesterona, de manera que en la mujer habrá crecimiento y desarrollo notable del órgano. Mientras que en el varón adolescente, las altas concentraciones de testosterona de origen testicular, harán que después de algunos meses de estimulación y crecimiento de los botones mamarios, la glándula entre de nuevo en reposo y no se desarrolle de manera importante.

El desarrollo de las mamas durante la pubertad está mediado principalmente por las gonadotropinas y por la prolactina, además intervienen otras hormonas hipofisiarias como la hormona de crecimiento (GH), adenocorticotropa (ACTH) y estimulante del tiroides (TSH). El desarrollo de las yemas que darán origen a las unidades ductolobulillares terminales se relaciona con el aumento de los estrógenos y de un factor semejante a la insulina

tipo I (IGF-I). Los estrógenos son potentes estimulantes de la proliferación del epitelio ductal, de las células mioepiteliales y en general de todas las células del estroma. Por su lado, la progesterona favorece más el desarrollo del sistema lobulillar para la formación de los lóbulos. Ambas hormonas ováricas estimulan la proliferación del tejido conectivo, del tejido adiposo y la pigmentación del complejo areola-pezones (1).

El sistema ductal, aun cuando haya alcanzado su pleno desarrollo aparente, en principio está constituido solo por conductillos terminales de extremos ciegos o yemas, de cuyas paredes se originarán los alvéolos. Las ramificaciones más pequeñas del sistema ductal se conocen como Unidades Ducto Lobulillares Terminales (TDLU, por sus siglas en inglés) y los cambios demostrados en estas estructuras a lo largo del ciclo menstrual, el embarazo y la lactancia han aportado importantes conocimientos acerca de la oncogénesis mamaria. Estas unidades, son consideradas hoy en día las unidades funcionales del parénquima mamario y son el asiento de las transformaciones neoplásicas del epitelio (2) (3) (4).

Las TDLU se forman, diferencian e involucionan debido a la acción hormonal cíclica después de la pubertad. Podemos diferenciar varias etapas en el desarrollo de estas estructuras. Así, las TDLU tipo I son las más indiferenciadas y las TDLU tipo IV corresponden a la etapa máxima de secreción durante la lactancia. Los procesos de proliferación celular en estas distintas etapas confieren una mayor susceptibilidad de transformación maligna para las TDLU tipo 1 (ver figura 2).

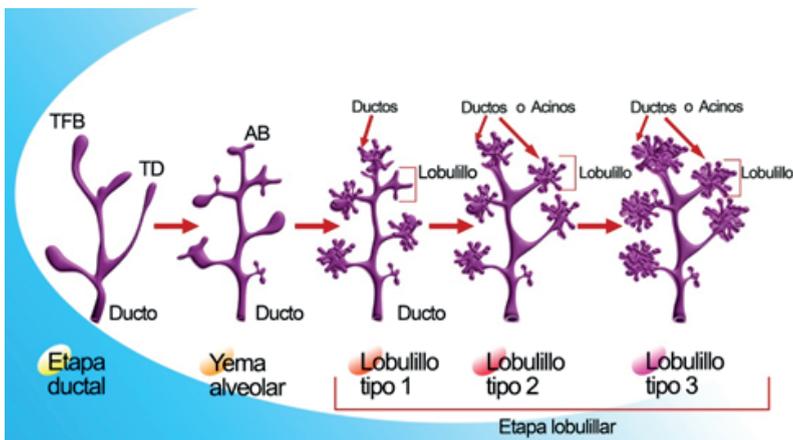


Figura 2

La pared de los conductos terminales está constituida por una capa de células epiteliales cúbicas que descansan sobre una capa de células mioepiteliales y una membrana basal continua. En la medida en que el ducto se acerca a la superficie, el revestimiento epitelial se hace biestratificado y la membrana basal también se hace mucho más gruesa. A nivel de los galactóforos terminales de la mama, el epitelio ductal sufre una transición gradual para convertirse en un epitelio plano estratificado queratinizado que se continúa con la epidermis del complejo areola-pezón.

Entre las células epiteliales y la membrana basal del sistema ductal, existen una cantidad variable de células mioepiteliales, las cuales son de origen ectodérmico, con capacidad contráctil y múltiples receptores para oxitocina y prolactina. Estas células forman una capa longitudinal discontinua en los ductos de menos calibre y en las TDLU, tienen una configuración tridimensional estrellada y forman una especie de red contráctil que permite la distensión y contracción de las unidades productoras de leche durante el período de lactancia. Además de su capacidad contráctil, estas células mioepiteliales son ricas en receptores de membrana, juegan un papel muy importante en la comunicación intercelular, desaparecen precozmente en la transformación maligna del epitelio mamario y su ausencia es un criterio morfológico para determinar invasión al estroma (5).

Gracias a modelos experimentales con cultivos de células mamarias de animales y de humanos, tanto normales como tumorales, los científicos han podido desentrañar algunos de los complejos mecanismos que están involucrados en la regulación todas las células. De igual manera, las técnicas de biología molecular han permitido identificar y reproducir en el laboratorio proteínas y otras sustancias que están involucradas en la fisiología y fisiopatología de la glándula mamaria, con aplicación posible o probada en la terapéutica del cáncer y otras enfermedades.

El ciclo celular es el conjunto ordenado de eventos que conducen al crecimiento de la célula y la división en dos células hijas. El período comprendido entre divisiones celulares es la fase más larga del ciclo celular, ocupando casi el 95 % del ciclo. El ciclo celular comprende las siguientes etapas (ver figura 3):

1. *Fase G_1 (GAP 1)*, en la que existe crecimiento celular con síntesis de proteínas y de ARN y ocurre entre el fin de una mitosis y el inicio de la síntesis de ADN. Como resultado de la expresión de los genes que codifican las proteínas responsables del fenotipo particular.

2. *Fase S* es la segunda fase del ciclo, en la que se produce la replicación o síntesis del ADN. Como resultado, cada cromosoma se duplica y queda formado por dos cromátidas idénticas. Con la duplicación del ADN, el núcleo contiene el doble de proteínas nucleares y de ADN que al principio. Tiene una duración de unos 6-8 horas.

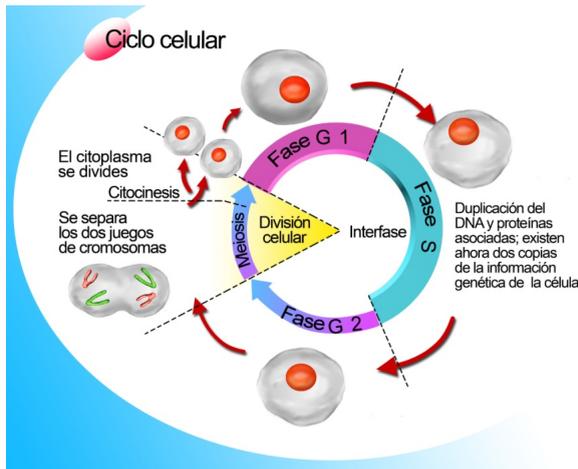


Figura 3

3. *Fase G₂* (GAP 2) es la tercera fase de crecimiento del ciclo celular en la que continúa la síntesis de proteínas y ARN. Al final de este período se observa al microscopio cambios en la estructura celular.
4. *Fase M* agrupa a la mitosis y la división del citoplasma.

Decimos que una célula está en *Fase G₀*, cuando se encuentra en estado de reposo.

La regulación del ciclo celular puede contemplarse desde la perspectiva de la intervención en puntos críticos, especialmente en la mitosis. La identificación de los sistemas de vigilancia y la identificación de oncogenes y genes de supresión, que codifican proteínas específicas como el del P-53, P-21, P-16, ciclinas y quinasas, Rb, etc. Han permitido una mejor comprensión de los intrincados procesos que llevan a la transformación maligna de la célula, a su supervivencia y a su capacidad de proliferar en otros órganos.

La aparición de un tumor maligno es, pues, el resultado de una multitud de pasos, de los que las alteraciones mutagénicas no reparadas del ADN son el primer paso. Estas alteraciones hacen que las células inicien un proceso

de proliferación descontrolada e invadan los tejidos normales, reduciendo cada vez más la capacidad de respuesta de las células a los mecanismos de regulación del ciclo (6).

Las llamadas células madre, basales o *stem cells* representan menos del 2 % de las células epiteliales de la mama; se distribuyen por los conductos y conductillos lobulillares, especialmente en las TDLU (7). Forman una población de células indiferenciadas con capacidad de autorrenovación que, cuando se diferencian, dan origen a las células epiteliales con o sin marcadores tumorales o a células mioepiteliales. A partir de ellas se genera y renueva todo el epitelio glandular, además de formarse los alvéolos durante la gestación. En cualquiera de ellas se puede iniciar la transformación celular maligna dando origen a un subtipo especial de tumores (8).

Hay suficiente evidencia clínica y epidemiológica para aseverar que las hormonas intervienen en la oncogénesis mamaria; sin embargo, no hay claridad ni consenso acerca de cómo ocurre esto. En modelos animales la administración de altas dosis de estrógeno inducen un alto porcentaje de adenocarcinomas mamarios. Los efectos oncogénicos de los estrógenos generalmente están asociados a hiperprolactinemia marcada e hiperplasia hipofisiaria, ya que los estrógenos parecen ser inefectivos como carcinógenos en ratas hipofisectomizadas (9).

El mecanismo más conocido para la acción carcinogénica de los estrógenos es a través de la estimulación de receptores nucleares específicos. Existen por lo menos dos tipos de receptores para estrógenos conocidos como α y β . La estimulación de los receptores (RE- α) ejerce un potente efecto sobre la proliferación celular y la producción de factores de crecimiento epitelial. También se ha descrito un efecto genotóxico directo de los estrógenos que no necesariamente está mediado por receptores.

Por otro lado, el estroma de la mama está constituido por un tejido conjuntivo fibro-adiposo encontrando: fibroblastos, adipocitos, macrófagos, plasmocitos, linfocitos y eosinófilos, asimismo de vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. Además del sostén y nutrición propios del estroma, existen complejos mecanismos paracrinos de regulación del estroma sobre el epitelio mamario que actuando desde la vida intrauterina, son responsables del desarrollo armónico entre estructura y función de la glándula. Estos dos componentes se comunican a través de la matriz extracelular y es posible que algunos trastornos en esta colaboración puedan estar relacionados con el comienzo y el desarrollo del cáncer (5).

Las relaciones entre el parénquima y el estroma mamario permiten por un lado el crecimiento y la ramificación de los conductos glandulares, y por el otro, la diferenciación de las células que, al final del embarazo, producen la secreción láctea.

El tejido adiposo de la mama es un tejido graso especializado, estimulable por las hormonas con una alta capacidad de convertir los esteroides circulantes en estrógenos por un proceso metabólico llamado aromatización. La aromatización de los diferentes esteroides sexuales está mediada por una enzima del grupo del citocromo P-450 llamada aromatasa. La transcripción de la aromatasa está regulada por varios sitios promotores que responden a citoquinas, nucleótidos cíclicos, hormonas esteroideas y factores de crecimiento.

La matriz extracelular está formada por un grupo de proteínas y polisacáridos segregados por las células, cuya estructura depende del tejido y de las funciones que desarrolla, en los epitelios colabora en el desarrollo de la membrana basal que une el epitelio al estroma subyacente. Células epiteliales, membrana basal y estroma forman una unidad funcional, con múltiples interacciones entre sus componentes. La mayoría de estas relaciones se realizan a través de receptores de membrana (10).

En la circulación general, las principales hormonas esteroideas se encuentran unidas a una globulina llamada globulina transportadora de esteroides sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés), entre 10 % a 40 % se unen a la albúmina y solo un 1 % se presentan en forma libre. Los estrógenos ingresan a la célula principalmente por difusión e interactúan en el citoplasma con receptores específicos que atraviesan la membrana nuclear y llegan finalmente al ADN. Al unirse, receptor y ligando, se activa la transcripción de determinados genes (factores de transcripción) responsables de los efectos metabólicos de las hormonas. En la mama este control hormonal actúa principalmente sobre la proliferación celular y nunca ocurre de forma lineal, sino que es un complejo mecanismo de transducción que involucra cientos de proteínas que funcionan como activadores o represores y funcionan sincronizadamente con múltiples factores de crecimiento (11).

Una acción importante de los estrógenos es la capacidad de afectar la concentración de receptores, modificando así no solo su actividad sino la de otras hormonas. Los receptores de progesterona se consideran inducidos por los estrógenos a nivel de transcripción.

A pesar de la marcada diferencia en los niveles de estrógenos que circulan en las mujeres pre y postmenopáusicas, las concentraciones de 17β -estradiol (E_1 , el principal estrógeno) en el tejido mamario no difieren mayormente, lo que indica una biosíntesis intramamaria de este potente inductor de la proliferación celular.

La diferenciación completa de la glándula mamaria es un proceso gradual que tarda muchos años y que no se va a completar hasta el primer embarazo a término (12). Durante cada ciclo menstrual la mama aumenta de volumen en la fase lútea y en el período premenstrual hay un aumento fisiológico de la densidad, nodularidad y sensibilidad. Los cambios cíclicos más notables a nivel tisular durante la fase preovulatoria, son el aumento de la actividad mitótica del epitelio ductal, el colapso de las luces de los conductillos y el aumento del estroma denso. Mientras que en la fase postovulatoria, notaremos una baja actividad mitótica, luces ductales abiertas y llenas de secreción, edema del estroma y vacuización de las células mioepiteliales (13).

Los receptores de estrógeno α y β son los responsables de la actividad proliferativa que ocurre en la primera mitad del ciclo menstrual. Cada uno está codificado en un gen distinto, solo del 15 al 30 % de las células epiteliales normales expresan RE- α , mientras que los RE- β son más abundantes y se detectan en las células epiteliales o lumbinales, en las mioepiteliales, en fibroblastos y en células de estroma (14). Aunque la respuesta fisiológica a la estimulación de cada receptor no está bien clara, se sabe que ambos receptores realizan distintas funciones en la mama y en otros tejidos. En líneas generales se admite que RE- α es necesario para el desarrollo de la glándula mamaria, y que RE- α modula su actividad.

La progesterona estimula la proliferación celular durante la fase lútea e interviene en la morfogénesis de la mama. Parece demostrado que los estrógenos inducen la síntesis de los receptores de progesterona (RP), aunque esto ocurre solo a concentraciones plasmáticas inferiores a las que estimulan la proliferación celular. Se ha comprobado que el RP se expresa solo en las células que contienen el RE α (15) (16). Igualmente, ya que las células del estroma mamario juegan un papel primordial en el crecimiento y en el desarrollo de la glándula, probablemente se pueda invocar también un mecanismo paracrino similar al de las células epiteliales con RP sobre las mesenquimales (17).

Esta glándula mamaria adulta, la cual ha alcanzado un total desarrollo potencial, permanecerá inactiva por un período variable y recibirá una

estimulación hormonal cíclica con períodos de proliferación y apoptosis, hasta que sea sometida a la proliferación celular intensa y definitiva que ocurrirá durante el embarazo.

Los cambios lactacionales que estudiaremos van a ocurrir desde el cuarto mes de embarazo y explican que las glándulas puedan disminuir su volumen después de concluida la lactancia. La regresión de estos cambios se inicia de siete a diez días después de concluida la estimulación del pezón en el período que llamamos destete; sin embargo, es tres o cuatro meses después cuando podemos considerar que la glándula está de nuevo en reposo.

Luego de la menopausia se inicia un proceso gradual de regresión, involución y apoptosis de los elementos parenquimatosos de la mama, condicionada por la disminución del estímulo de las hormonas ováricas. De manera que observaremos involución y atrofia de las unidades ductolubulillares terminales, atenuación de las células epiteliales, engrosamiento de la membrana basal y sustitución del tejido periductal en tejido colágeno denso (18).

Síntesis y secreción de la leche materna

El proceso de síntesis y secreción celular es similar en todas las especies de mamíferos. La composición química de la leche y la disposición anatómica del sistema de almacenamiento y evacuación de la leche puede variar de una especie a otra. A este fenómeno fisiológico lo denominamos lactogénesis y podemos dividirlo en dos etapas para comprenderlo mejor: lactogénesis I, que ocurre desde el segundo trimestre del embarazo hasta el cuarto o quinto día postparto; y lactogénesis II, desde entonces hasta el destete (15). Por supuesto, los componentes de la leche materna proceden de la sangre, llegan a las glándulas y es en la célula epitelial especializada, transformada y preparada, también conocida como galactocito, es donde ocurre la elaboración de este producto tan perfecto de la naturaleza. La bioactividad de la leche materna es muy difícil de medir en el laboratorio y no existe aún, una estandarización en la obtención y preparación de las muestras para el análisis de hormonas y factores nutricionales (19).

Lactogénesis I: (o diferenciación citológica y enzimática de la célula epitelial)

Llamamos glándula mamaria activa o lactante a la que la que ha alcanzado su desarrollo y diferenciación plena gracias a la estimulación hormonal continuada del embarazo. A simple vista hay un aumento considerable de

volumen, con una mayor pigmentación del complejo areola-pezones, la secreción láctea fluye espontáneamente y es eyectada en forma de varios chorros a la mínima estimulación. La estructura de la glándula es básicamente la misma; sin embargo, ha habido un importante desarrollo del sistema ductal con un importante crecimiento y ramificación. Los alvéolos se han desarrollado y al inicio del tercer trimestre podemos observar acumulación de secreción en la luz de estos. Este importante desarrollo del parénquima glandular se acompaña de un aumento de la vascularización y una disminución relativa del estroma conjuntivo.

El metabolismo de la glucosa juega un papel fundamental en la síntesis de la leche, es su principal fuente de energía y determina en gran parte el volumen que se produce. La glucosa es el sustrato principal de la síntesis de la lactosa y de los ácidos grasos presentes en la leche. La lactosa es un disacárido también llamado azúcar de la leche, formado por la unión de una molécula de glucosa y otra de galactosa. Este proceso metabólico requiere de varias enzimas, α -lactoalbúmina, calcio y ATP.

Se sabe que las madres diabéticas tipo I y II tienen un mayor riesgo de problemas con la lactancia, especialmente por el retardo de la lactogénesis II. El control de la glicemia durante el parto es esencial no solo para evitar la hipoglucemia del recién nacido, sino también para una lactancia exitosa. Otras hormonas relacionadas con la iniciación y la continuación de la lactancia incluyen la tiroxina y la IGF-1, las cuales son importantes en el metabolismo de la glándula mamaria (19).

Debido a que la hormona de crecimiento y otras hormonas hipofisarias son secretadas por pulsos, una sola medida en sangre no tiene utilidad clínica. La hormona de crecimiento estimula la producción de IGF-1, un mediador directo que promueve el crecimiento óseo y de los tejidos en desarrollo. Los niveles de IGF-1 circulante son estables a lo largo del día. Así, la IGF-1 es un indicador útil de las concentraciones de hormona de crecimiento y sirven para evaluar su exceso o deficiencia (20).

Las células de los alvéolos o galactocitos comienzan a sintetizar lactosa, esta se absorbe, pasa a la sangre y se elimina por los riñones de la madre. Así, el aumento de lactosa urinaria durante el embarazo refleja la actividad de síntesis de la glándula mamaria. La excreción de lactosa por la orina comienza entre las quince y veinte semanas de gestación. Durante el embarazo, el aumento de la lactosa en la orina de la madre se correlaciona con el aumento de prolactina en el plasma. Esto sugiere que la prolactina tiene un

papel en la diferenciación celular y en la formación de galactocitos o células secretoras en el desarrollo de la mama durante la gestación. Por otra parte, el aumento de volumen de la mama se relaciona con el aumento del lactógeno placentario plasmático. Por otro lado, el crecimiento del pezón se relaciona con el nivel de prolactina y el crecimiento de la areola con el nivel de lactógeno placentario (21).

Los triglicéridos, por su parte, son el componente lipídico más importante de la leche humana y representan el 40 % de su valor calórico. Existen además pequeñas cantidades de colesterol, fosfolípidos y vitaminas solubles. Los ácidos grasos predominantes en la leche materna son el palmítico y el oleico, y en su metabolismo es fundamental la acetil-coenzima A. La regulación de la síntesis de ácidos grasos se da por la modulación de las enzimas implicadas ejercida por tres hormonas principales: la prolactina, el cortisol y la insulina. En el transporte de triglicéridos es esencial la participación de la lipoproteinlipasa. Esta enzima situada en la superficie del endotelio cataliza la lipólisis, produciendo ácidos grasos y glicerina que ya en el interior del galactocito, se reconvertirán en nuevos triglicéridos. Estos nuevos triglicéridos, por su parte, tienen otra forma de ser excretados del galactocito, ya que sintetizados en el retículo endoplásmico liso a partir de ácidos grasos y el glicerol, son envueltos por la membrana plasmática y salen en forma de vacuolas.

Las proteínas más abundantes en la leche de mujer son, caseína: 40 %, α -lactoalbúmina: 30 %, lactoferrina: 15 % e inmunoglobulina A: 10 %, aproximadamente.

Es importante recalcar que el contenido de agua de la leche humana es proporcional al contenido de solutos. La lactosa aporta más del 70 % de la osmolaridad de la leche y el resto, otras sustancias osmóticamente activas como iones, proteínas, etc.

El calostro es un líquido viscoso, ligeramente coloreado de amarillo, que se obtiene al exprimir el complejo areola-pezón. Al final del embarazo suele ser abundante y ocasionalmente está mezclado con grumos de grasa y detritus celulares, llamados corpúsculos de Donné. Este calostro es rico en proteínas —especialmente globulinas— y minerales, con una concentración relativa de carbohidratos y grasa inferior, lo que hace que su valor calórico sea inferior al de la leche definitiva. Se secreta hasta el cuarto o quinto día después del parto, convirtiéndose gradualmente en leche madura o definitiva.

El contenido de grasa y células maternas en la leche va a variar con el tiempo y duración de la lactancia. El contenido celular del calostro es de un millón de células por mililitro; además, es rico en células madre, que contribuyen de forma importante al desarrollo cerebral del recién nacido (22).

El epitelio cúbico de los alvéolos se transformó durante el embarazo, gracias a la acción del lactógeno placentario y la prolactina, en un epitelio cilíndrico alto con citoplasma abundante lleno de lípidos y gránulos de secreción. Los gránulos de secreción que contienen proteínas, pasan al polo luminal de la célula para ser expulsados por exocitosis (forma merocrina). Por su parte, el componente lipídico de la leche materna va a formar “gotas” que al entrar en contacto con la membrana del polo luminal, producen una evaginación de la misma y se expulsan en forma apocrina.

La exocitosis se inicia en el núcleo con la síntesis de RNAm específico para las proteínas de la leche. Las moléculas de proteínas son modificadas en el aparato de Golgi hasta formar parte de una vesícula secretora. La principal proteína de la leche humana es la α -lactoalbúmina. En el mismo Golgi se sintetiza la lactosa, la que atrae agua hacia la célula. Gran parte de la lactosa es sintetizada a partir de la glucosa del plasma; sin embargo, en períodos de ayuno, la síntesis de lactosa en la célula mamaria se puede realizar a partir de otros sustratos diferentes de la glucosa (23). Ahí también se forman los gránulos de caseína, ligados a Ca, Zn, Fe y Cu. Todo el contenido avanza en las vesículas secretoras hacia la membrana plasmática del lumen alveolar descargándose en exocitosis (ver figura 4).

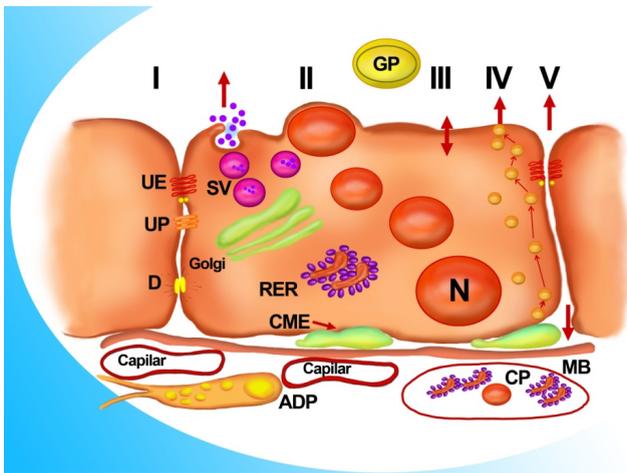


Figura 4

El agua, el sodio, el potasio, el cloro y la glucosa son transportados por difusión simple a través del epitelio mamario. Algunas proteínas como las inmunoglobulinas, y las hormonas como la insulina, la prolactina y factores de crecimiento, se combinan a un receptor específico ubicado en la membrana del lado materno, luego son internalizadas y algunas de ellas se secretan a la luz, en un mecanismo llamado transcitos. Finalmente, especialmente durante el embarazo, el destete, y también en procesos patológicos como la mastitis puerperal, algunas sustancias llegan a la luz de los alvéolos mamaros filtrándose entre las células del epitelio (24). Hay una sincronía de señales hormonales que deben estar presentes en la mama para que ocurra el paso de lactogénesis I durante el embarazo, a la lactogénesis II, cuando la concentración de progesterona circulante cae bruscamente después de la expulsión de la placenta luego del nacimiento. Asimismo, hay una disminución de los estrógeno al inicio de la lactancia que parece ser debido a la supresión de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) (25).

Lactogénesis II: producción abundante de leche.

La leche humana madura es un líquido blanco-amarillento, de sabor dulce, que contiene hasta 157 elementos conocidos, que están equilibrados para promover un crecimiento y desarrollo óptimo del neonato (18) (Larrad A, 2002).

La composición de la leche materna va a variar ligeramente a lo largo de la lactancia. Sus componentes básicos son: agua (88 %), sodio, potasio, cloro, calcio y fósforo; proteínas: lactoalbúmina y caseína (1,5 %); carbohidratos: principalmente lactosa (7 %); lípidos: en forma de triglicéridos (3,5 %); vitaminas y anticuerpos tipo IgA. El contenido de sodio, potasio y cloro es relativamente bajo, y el calcio, fósforo y magnesio mantienen un equilibrio correcto. Si bien en la leche las concentraciones de hierro son relativamente bajas, las reservas de este mineral serán suficientes para los primeros meses de vida. Todas las vitaminas conocidas están presentes en la leche materna a excepción de la vitamina K, por lo cual es recomendable su administración, a fin de prevenir la enfermedad hemorrágica del recién nacido.

Hasta el momento del parto, la producción de grandes volúmenes de leche está inhibida por antagonismo de los esteroides sexuales placentarios, particularmente la progesterona. Esta inhibición es tan poderosa, que aun pequeños restos placentarios retenidos pueden demorar el proceso de producción de leche en el postparto (26). El efecto inhibitor de los estrógenos

sobre la lactogénesis no está del todo aclarado, pero se sabe que disminuyen la cantidad de prolactina incorporada a las células del alvéolo mamario, impidiendo el aumento de receptores de prolactina que normalmente ocurre durante la lactancia. La prolactina dentro de la célula alveolar estimula la síntesis de la lactoalbúmina y por lo tanto la síntesis y secreción de la lactosa. Durante la lactancia, los receptores para progesterona desaparecen de la glándula mamaria, lo que explica por qué la progesterona no tenga un efecto supresor de la lactancia una vez que el proceso está establecido (27).

El nivel de progesterona en la sangre de la madre baja progresivamente en las horas siguientes al parto y se suprime la acción inhibidora que esta hormona tiene sobre la síntesis de la leche, iniciándose la secreción láctea 30-40 horas después de la eliminación de la placenta. Las mamas se llenan de calostro y el volumen de leche aumenta de 50 hasta 500 ml del primero al cuarto día postparto (24). Dado que el momento de la eliminación de la placenta (y la consecuente depuración de progesterona) después de un parto vaginal o una cesárea son semejantes, el aumento de volumen en la producción de leche no varía según el tipo de parto.

Luego del parto, cambia rápidamente la composición de la leche, pasando de calostro a leche madura debido primero, al aumento en la síntesis de la lactosa y proteínas, al aumento de la síntesis y secreción de grasas y a los cambios en la tasa de transporte de inmunoglobulinas y otras proteínas no sintetizadas por la célula mamaria (24) (27).

Se llama galactopoyesis al proceso que mantiene la producción de la leche una vez establecida la lactancia. Esta etapa de la lactogénesis depende tanto del ambiente hormonal del plasma materno como de la remoción de la secreción láctea de la mama (28). De manera que la producción de calostro y la “bajada de la leche” se producen independientemente del vaciamiento o la succión del niño, pero el mantenimiento de la lactancia requiere del estímulo neuroendocrino de la succión para mantenerse en el tiempo. Se considera que después los treinta días postparto, se ha establecido la retroalimentación entre los requerimientos del lactante y la producción de leche de la madre.

La galactopoyesis es regulada principalmente por la prolactina y oxitocina secretadas en lóbulo anterior y posterior de la hipófisis respectivamente. Además existe un control autocrino, regulado por el vaciamiento de la mama y por un factor inhibidor de la lactancia (FIL, por su siglas en inglés) (29).

Por otro lado, la liberación de prolactina por la hipófisis anterior es controlada por las neuronas dopaminérgicas del hipotálamo. El estímulo del

pezón y de la areola produce por vía de un reflejo neuroendocrino la inhibición de la secreción de dopamina, llamada también factor inhibidor de la prolactina (PIF, por sus siglas en inglés). La concentración de dopamina que alcanza a las células lactotropas de la hipófisis anterior, determina la cantidad de prolactina secretada por ellas. Las drogas que impiden la síntesis de la dopamina o bloquean su acción (tales como reserpina, fenotiazinas, metoclorpramida, sulpiride) producen hiperprolactinemia, pero solo aumentarán la producción de leche si existe un adecuado reflejo de succión y vaciamiento de la mama (30). La prolactina liberada alcanza a las células del alvéolo mamario, estimulando la secreción de la leche. La infusión de dopamina o la administración de dopaminérgicos, como la bromocriptina y la cabergolina, reducen los niveles plasmáticos de prolactina e inhiben la secreción láctea (31).

El impacto de los agentes terapéuticos que estimulan la producción de la leche (galactogogos) requieren de mayores estudios para determinar sus mecanismos de acción y su eficacia usando métodos estandarizados que midan la función de la glándula mamaria (19) (Wagner CL, 2018).

Los niveles séricos de prolactina en la mujer no embarazada son de aproximadamente 10 ng/ml; su concentración aumenta gradualmente con el embarazo hasta 200 ng/ml, y disminuyen abruptamente después del parto. En las mujeres que no amamantan, este nivel regresa a los niveles normales en un período de dos semanas. Las madres que amamantan presentan un aumento de hasta 150 ng/ml, y un nivel basal alrededor de 50 ng/ml. Cox observó que el rango de la prolactina basal de las mujeres que amamantaban variaba de 15 a 119 ng/ml. Esto probablemente debido al número de mamadas en veinticuatro horas, dado que la depuración de prolactina plasmática después de una mamada toma cerca de 180 minutos. Este investigador también observó un descenso de los valores de prolactina basal entre el primero y sexto mes de la lactancia, sin una correlación con el volumen de leche producido en veinticuatro horas (32).

En un estudio previo, Howie (33) observó que aproximadamente treinta minutos de amamantamiento determinan un aumento de los niveles plasmáticos de prolactina de tres a cuatro horas. La introducción de alimentación complementaria implicó una disminución de la frecuencia y duración de las mamadas, así como menores niveles de prolactina basal. Sin embargo, la concentración de prolactina no parece regular la velocidad de producción de la leche sino que sería solo un factor facilitador (32).

Una vez producida la leche, esta debe ser excretada hacia los galactóforos terminales. Para que la leche fluya desde los alvéolos es necesario que estos sean exprimidos por las células mioepiteliales que los rodean. La contracción de estas fibras se produce por la liberación de oxitocina por la hipófisis posterior. Las células mioepiteliales de la mama y del útero tienen receptores específicos para la oxitocina y estos receptores aumentan durante el tercer trimestre del embarazo, especialmente en los primeros cinco días después del parto. La oxitocina es indispensable para el vaciamiento de la leche durante el amamantamiento.

La liberación de oxitocina no solo responde a los estímulos sensoriales y mecánicos del complejo areola-pezones, sino que también puede ser desencadenado por estímulos visuales, auditivos u olfatorios, pudiendo llegar a ser un reflejo condicionado y a diferencia del reflejo de prolactina, este puede ser bloqueado por la liberación de catecolaminas. Los estímulos físicos o psicológicos repentinos, por efecto de la adrenalina y la noradrenalina, pueden inhibir temporalmente el reflejo eyectolácteo; sin embargo, no se ha demostrado que el estrés leve o crónico lo inhiba totalmente, solo parece demorarlo ligeramente.

Investigaciones en mamíferos demuestran que el alza de oxitocina que acompaña al parto y al amamantamiento estimula el comportamiento materno y el apego entre madre y cría (34). Asimismo, está demostrado que en humanos la secreción de oxitocina generada por la succión del niño, especialmente en las horas próximas al parto favorece el establecimiento del vínculo entre madre e hijo y tiene efecto a largo plazo (35).

Hay dos factores importantes que afectan la producción y composición de la leche, como son el estatus nutricional materno y la intensidad y frecuencia del ejercicio. Sin embargo, los mecanismos por los cuales la nutrición y la actividad física mejoran la eficiencia metabólica y la concentración de nutrientes, hormonas e inmunoglobulinas en la sangre y en la leche materna siguen siendo controversiales (19).

A diferencia de la sangre, la leche materna contiene múltiples bacterias que van a afectar su estabilidad a los cambios de temperatura y almacenamiento (36).

El vaciamiento de la mama durante la lactancia es el principal factor que controla el volumen y la velocidad de producción de leche a través de un factor de inhibición de la lactancia, de esta manera se permite la acomodación a los requerimientos del niño. Además, otros factores como la

capacidad de almacenamiento y la cantidad de grasa parecen regular internamente la producción de la leche materna.

Se ha demostrado en animales, que la distensión alveolar inhibe la síntesis de leche. Esto explica por qué una mama puede producir leche a distinta velocidad que la otra a pesar de estar ambas bajo el mismo efecto hormonal (30).

El destete es un proceso que determina la involución de la glándula mamaria. Esto ocurre cuando desaparece la extracción regular de la leche. En este período ocurre un aumento de la concentración de lactoferrina, apertura de las uniones entre las células alveolares y cambios en la secreción de proteasas, seguido de la remodelación de la matriz extracelular (24). Cox y colaboradores, observaron en un estudio longitudinal desde embarazo al destete, que hay una disminución del tamaño de la mama entre el sexto y noveno mes sin observarse una disminución de la producción de leche. Esta reducción podría deberse a movilización del tejido graso mamario o a una mayor eficiencia en la capacidad de síntesis de leche (19) (21).

Después del destete, observamos clínicamente una diferencia significativa con respecto al estado preconcepcional. Todos los cambios secretorios discutidos explican que las células alveolares y por ende el parénquima glandular disminuya su volumen después de concluida la lactancia; asimismo, el estroma fibroadiposo de la glándula se hace relativamente más abundante, lo que aumenta la flacidez y ptosis de la mama.

Más adelante, al disminuir la estimulación hormonal cíclica sobre la mama, el parénquima sufre una involución progresiva, con atrófia, apoptosis y disminución asociada del componente estromal.

Bibliografía

1. Marshman E, Streuli C. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in mammary gland function. *Breast Cancer Res.* 2002; 4(6): p. 231-239.
2. Wellings SR. A hypothesis of the origin of human breast cancer from the terminal ductal lobular unit. *Pathol Res Pract.* 1980; 166(4): p. 515-535.

3. Stolier AJ, Wang J. Terminal duct lobular units are scarce in the nipple: implications for prophylactic nipple-sparing mastectomy: terminal duct lobular units in the nipple. *Ann Surg Oncol*. 2008 febrero; 15(2): p. 438-442.
4. Oh H, Bodelon C, Palakal M, Chatterjee N, Sherman ME, Linville L, et al. Ages at menarche and menopause-related genetic variants in relation to terminal duct lobular unit involution in normal breast tissue. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 julio; 158(2): p. 341-350.
5. Wiseman B, Werb Z. Stromal effects on mammary gland development and breast cancer. *Science*. 2002 May; 296(5570): p. 1046-1049.
6. Bartek J, Lukas J, Bartkova J. DNA damage response as an anti-cancer barrier: damage threshold and the concept of “conditional haploinsufficiency”. *Cell Cycle*. 2007 October; 6(19): p. 2344-2347.
7. Gudjonsson T, Villadsen R, Nielsen HL, Rønnov-Jessen L, Bissell MJ, Petersen OW. Isolation, immortalization, and characterization of a human breast epithelial cell line with stem cell properties. *Genes Dev*. 2002 March; 16(6): p. 693-706.
8. Sainsbury JR, Anderson TJ, Morgan DA. ABC of breast diseases: breast cancer. *BMJ*. 2000 September; 321(7263): p. 745-750.
9. Russo J, Russo IH. The role of estrogen in the initiation of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2006 December; 102(1-5): p. 89-96.
10. Haslam SZ, Woodward T. Reciprocal regulation of extracellular matrix proteins and ovarian steroid activity in the mammary gland. *Breast Cancer Res*. 2001; 3(6): p. 365-372.
11. Boerner JL, Gibson MA, Fox EM, Posner ED, Parsons SJ, Silva CM, et al. Estrogen negatively regulates epidermal growth factor (EGF)-mediated signal transducer and activator of transcription 5 signaling in human EGF family receptor-overexpressing breast cancer cells. *Mol Endocrinol*. 2005 November; 19(11): p. 2660-2670.
12. Russo J, Russo IH. Development of the human breast. *Maturitas*. 2004 September; 49(1): p. 2-15.
13. Marquez M, Ordi J. Histología de los órganos genitales y de la mama. In Cabero L, editor. *Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción*. Madrid: Editorial Panamericana S.A.; 2003. p. 39-49.

14. Speirs V, Carder PJ, Lansdown MR. Oestrogen receptor beta: how should we measure this? *Br J Cancer*. 2002 September; 87(6): p. 687.
15. Anderson SM, Rudolph MC, McManaman JL, Neville MC. Key stages in mammary gland development. Secretory activation in the mammary gland: it's not just about milk protein synthesis! *Breast Cancer Res*. 2007; 9(1): p. 204.
16. Clarke RB, Howell A, Anderson E. Type I insulin-like growth factor receptor gene expression in normal human breast tissue treated with oestrogen and progesterone. *Br J Cancer*. 1997; 75(2): p. 251-257.
17. Brisken C. Hormonal control of alveolar development and its implications for breast carcinogenesis. *Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2002 January; 7(1): p. 39-48.
18. Larrad A. Fisiología y evolución madurativa de la mama. In Lombardía J, Rodríguez I, Carreira MC, editors. *La mama paso a paso*. Madrid: Ediciones Ergon S.A. p. 11-18.
19. Wagner CL, Baatz JE, Newton D, Hollis BW. Analytical considerations and general diagnostic and therapeutic ramifications of milk hormones during lactation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018 January; 32(1): p. 5-16.
20. Kwan AJ, Hartman ML. IGF-I measurements in the diagnosis of adult growth hormone deficiency. *Pituitary*. 2007; 10(2): p. 151-157.
21. Cox DB, Kent JC, Casey TM, Owens RA, Hartmann PE. Breast growth and the urinary excretion of lactose during human pregnancy and early lactation: endocrine relationships. *Exp Physiol*. 1999 March; 84(2): p. 421-434.
22. Twigger AJ, Hodgetts S, Filgueira L, Hartmann PE, Hassiotou F. From breast milk to brains: the potential of stem cells in human milk. *J Hum Lact*. 2013 May; 29(2): p. 136-139.
23. Sunehag AL, Louie K, Bier JL, Tigas S, Haymond MW. Hexoneogenesis in the human breast during lactation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 January; 87(1): p. 297-301.
24. Neville MC, Morton J. Physiology and endocrine changes underlying human lactogenesis II. *J Nutr*. 2001 November; 131(11): p. 3005S-3008S.

25. Reese ME, Casey E. Hormonal Influence on the Neuromusculoskeletal System in Pregnancy. In Fitzgerald C, Segal N, editors. *Musculoskeletal Health in Pregnancy and Postpartum*. Springer: Cham.
26. Neifert MR. Prevention of breastfeeding tragedies. *Pediatr Clin North Am*. 2001 April; 48(2): p. 273-297.
27. Allen JC, Keller RP, Archer P, Neville MC. Studies in human lactation: milk composition and daily secretion rates of macronutrients in the first year of lactation. *Am J Clin Nutr*. 1991 July; 54(1): p. 69-80.
28. Daly SE, Owens RA, Hartmann PE. The short-term synthesis and infant-regulated removal of milk in lactating women. *Exp Physiol*. 1993 March; 78(2): p. 209-220.
29. Wilde CJ, Addey CV, Peaker M. Effects of immunization against an autocrine inhibitor of milk secretion in lactating goats. *J Physiol*. 1996 March; 1: p. 491, (Pt 2) 465-469.
30. Cregan MD, Mitoulas LR, Hartmann PE. Milk prolactin, feed volume and duration between feeds in women breastfeeding their full-term infants over a 24 h period. *Exp Physiol*. 2002 March; 87(2): p. 207-214.
31. Del Pozo E, Varga L, Schulz KD, Künzig HJ, Marbach P, del Campo GL, et al. Pituitary and ovarian response patterns to stimulation in the postpartum and in galactorrhea-amenorrhea. The role of prolactin. *Obstet Gynecol*. 1975 November; 46(5): p. 539-543.
32. Cox DB, Owens RA, Hartmann PE. Blood and milk prolactin and the rate of milk synthesis in women. *Exp Physiol*. 1996 November; 81(6): p. 1007-1020.
33. Howie PW, McNeilly AS. Effect of breast-feeding patterns on human birth intervals. *J Reprod Fertil*. 1982 July; 65(2): p. 545-557.
34. Kramer MS, Guo T, Platt RW, Shapiro S, Collet JP, Chalmers B, et al. PROBIT Study Group. Breastfeeding and infant growth: biology or bias? *Pediatrics*. 2002 August;(110): p. 343-347.
35. Matthiesen AS, Ransjö-Arvidson AB, Nissen E, Uvnäs-Moberg K. Postpartum maternal oxytocin release by newborns: effects of infant hand massage and sucking. *Birth*. 2001 March; 28(1): p. 13-19.
36. Jost T, Lacroix C, Braegger CP, Rochat F, Chassard C. Vertical mother-neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding. *Environ Microbiol*. 2014 September; 16(9): p. 2891-2904.

CAPÍTULO IV
EXPLORACIÓN CLÍNICA
DE LA GLÁNDULA MAMARIA

FRANCISCO ARCIA ROMERO

Resumen

En este capítulo iniciamos las consideraciones diagnósticas con base en la clínica, que consideramos la piedra angular en el reconocimiento de un elevado porcentaje de las afecciones mamarias.

El interrogatorio tiene interés para la orientación diagnóstica inicial en cualquier patología. Se menciona la importancia de factores predisponentes y hereditarios en el cáncer de la mama.

Se describe la metodología del examen físico local y regional, resaltando el valor diagnóstico de la inspección y palpación cuidadosa, combinadas durante una exploración dinámica con cambios de posición de la paciente y de la incidencia de los rayos de luz sobre la piel de la cara anterior del tórax, en búsqueda de retracción mínima.

Analizados como han sido en los capítulos precedentes los aspectos básicos del desarrollo de la glándula mamaria, su morfología y función, iniciamos el estudio diagnóstico fundamentándolo, en primer lugar, en la clínica, que estimamos debe ser paso inicial y piedra angular en el reconocimiento de un elevado porcentaje de los cuadros patológicos de este órgano.

En la Unidad de Enfermedades Mamarias del Hospital Universitario de Caracas, hace años elaboramos un formato de historia clínica especializada, que además hemos utilizado en nuestra práctica privada. Este formato permitió, en poco tiempo, obtener los datos completos para el manejo de la enfermedad mamaria de cada paciente en particular y, al mismo tiempo, realizar investigaciones estadísticas en una computadora (1). En las páginas siguientes nos referimos en algunas oportunidades a ese formato, cuando hablemos de la historia clínica.

Interrogatorio

Desde el contacto inicial de identificación del paciente, comienza el interrogatorio de datos de interés para el diagnóstico.

Edad: Al consignar la edad ya tenemos que comenzar a mencionar posibilidades de orientación diagnóstica. Se nos ha consultado por presuntos tumores de mama en niñas impúberes que solo corresponden al núcleo de desarrollo de la futura glándula. No debe olvidarse la alta frecuencia de fibroadenomas por debajo de los 25 años y el aumento de incidencia de cáncer por encima de los 50 años.

Enfermedad actual

Tiempo de evolución: aunque tradicionalmente se ha aceptado que los tumores benignos tienen una progresión más lenta y los malignos se desarrollan más rápidamente, esto tiene poca importancia clínica real. Sin embargo, es una buena orientación en el enfoque de infecciones agudas y su diferenciación con carcinomas inflamatorios.

Tumor: sin ninguna duda el motivo de consulta más frecuente es la presencia de “una dureza o pelota” en una de las mamas que la paciente encontró mientras se bañaba o vestía, o ahora con más frecuencia, por autoexamen. Debe preguntarse qué cambios ha tenido la masa desde que la descubrió y la relación de estos cambios con la menstruación. Su presencia exclusivamente en fase premenstrual o durante la menstruación habla de un aumento fisiológico de la nodularidad. El tumor permanente es el síntoma cardinal de la mayoría de los cuadros patológicos de la mama.

Dolor: una elevada proporción de las mujeres en edad genital activa tienen cierto aumento de la sensibilidad en la mama en los días precedentes a la menstruación, que ocasionalmente lleva algunas a la consulta del médico. Otras tienen dolor espontáneo en forma cíclica, que también tiene en la mayoría de los casos carácter fisiológico. La mastodinia se observa en algunos cambios fibroquísticos, a veces en quistes de crecimiento rápido, en procesos inflamatorios y ocasionalmente en carcinomas.

Secreción por el pezón: no es un síntoma frecuente. La secreción provocada generalmente no tiene significación clínica, especialmente en mujeres de edad mediana quienes a la expresión de la areola y el pezón, obtienen unas gotas de material espeso, de color grisáceo que proviene de ductos

terminales dilatados. La persistencia de secreción láctea a la expresión por meses o aun años después de suspender la lactancia, no es un síntoma de enfermedad mamaria, puede en ocasiones estar en relación con hábitos sexuales de la paciente.

La ingestión de medicamentos, entre ellos algunos anticonceptivos, pueden provocar secreción serosa escasa, generalmente bilateral. La secreción que tiene importancia es la que se presenta espontáneamente, serosa o serosanguinolenta y generalmente es manifestación de proliferación del epitelio ductal, que puede ser un componente del cambio fibroquístico, como respuesta a una estimulación excesiva por hormonoterapia, o en el papiloma intraductal.

También hay telorrea, sanguinolenta o no en algunos carcinomas, especialmente en el carcinoma papilar intraductal.

Secreción fuera del pezón: la pérdida de líquido por sitios diferentes a los orificios de desembocadura de los conductos galactóforos en el pezón también debe tomarse en cuenta. Lesiones cutáneas como dermatitis de areola y/o pezón, úlceras crónicas benignas o la enfermedad de Paget pueden hacerse secretantes. Ocasionalmente, en la ectasia ductal se observan fistulas del conducto dilatado que se abren al exterior en la areola o la piel vecina y dan salida a un líquido espeso pseudo-purulento.

Modificaciones del volumen de la mama: comenzando por la sensación subjetiva de repleción pre-menstrual de grado variable, son muchas las circunstancias fisiológicas o patológicas en las cuales una o las dos mamas aumentan de tamaño en forma intermitente o permanente y progresiva: desarrollo precoz en niñas, como parte de un síndrome de pubertad precoz o en forma aislada; hipertrofia de la adolescente uni o bilateral, hipertrofia masiva del embarazo, mastitis agudas, con sus síntomas y signos inflamatorios, crecimiento exagerado de un tumor benigno: fibroadenoma, tumor phylodes; cáncer abandonado a su evolución espontánea, carcinoma inflamatorio, etc.

Ulceración de la piel: lesiones dermatológicas de la más variada naturaleza pueden exulcerar la piel de la mama, especialmente los eczemas, y merecen mencionarse los que se localizan en la areola y el pezón por su posible confusión con enfermedad de Paget. Afortunadamente, cada día es menos frecuente el cáncer avanzado que infiltra y ulcera la piel, pero seguimos encontrándolo en múltiples ocasiones.

Modificaciones del pezón: en algunas oportunidades las pacientes consultan por haber observado hundimientos u otro tipo de modificaciones en el pezón: la umbilicación simple de larga evolución, las grietas y/o ulceraciones durante el embarazo, lactancia o sin relación con estos períodos, los eczemas del pezón, enfermedad de Paget, etc.

Otros síntomas: con menor frecuencia, masas de la axila o región supraclavicular son los síntomas por los cuales las pacientes detectan su patología mamaria.

De ellas, las mamas axilares supernumerarias pueden llamar la atención como simple problema estético, o por las molestias que ocasionan cuando aumentan por el embarazo. Son conocidos los casos de cáncer oculto de la mama, detectados por un ganglio supraclavicular o axilar que lleva a la paciente a consultar.

Antecedentes

Traumatismo

Con mucha frecuencia las pacientes establecen una relación directa entre un trauma antiguo o reciente y los síntomas que actualmente perciben. Sin duda que existe relación de causa a efecto en hematomas y equimosis y en una elevada proporción de necrosis grasa. En la gran mayoría de los casos: enfermedad fibroquística, fibroadenomas, cáncer, etc., el traumatismo es culpado como desencadenante de una lesión que solo ayudó a descubrir.

Antecedentes de afección benigna y su tratamiento

La historia de mastodinia pre-menstrual, por mucho tiempo puede ser elemento de ayuda en el diagnóstico de un cambio fibroquístico. El drenaje de una mastitis puede ser la explicación de una zona de retracción en una cicatriz poco visible, o de una zona de fibrosis en una mamografía. En muchos casos, la información que la paciente puede aportar sobre la naturaleza de una enfermedad benigna anterior no es absolutamente confiable.

Puede ser una guía saber que se obtuvo líquido de una o varias punciones anteriores. Es recomendable, cuando se pueda, hacer revisar por el Servicio de Patología de nuestra propia institución las láminas de estudio microscópico anterior, pidiéndolas al patólogo que las informara previamente. Muchos autores han dedicado bastante tiempo a la investigación de la posibilidad de que lesiones benignas puedan ser el núcleo para la futura formación de un cáncer (2).

Hoy en día se consideran tres grupos de lesiones de acuerdo al riesgo de desarrollar cáncer: Grupo 1 no tiene riesgo de desarrollar cáncer: fibroadenoma, enfermedad fibroquística, mastitis, adenosis. Grupo 2 con un bajo riesgo: escara radial, papiloma, papilomatosis, tumor phyllodes, mucocele. Grupo 3 con un alto riesgo de desarrollar cáncer: hiperplasia atípica de células columnares, hiperplasia ductal atípica, hiperplasia lobulillar atípica (3).

Antecedentes de tratamiento de enfermedad maligna

La otra mama de una paciente tratada por un carcinoma, frecuentemente no es normal. La enfermedad fibroquística se encuentra como lesión asociada, por lo menos en el 27 % de las piezas de mastectomía por cáncer (4) y sabemos que es una afección bilateral.

El riesgo de un segundo cáncer primario de la mama aumenta de acuerdo a: baja paridad, mayor edad a la menopausia, mayor índice de masa corporal, aumento de peso en el adulto e historia familiar de cáncer de la mama, especialmente entre mujeres con dos o más parientes en primer grado afectados (5).

Antecedentes de enfermedad tiroidea

Por los estudios efectuados por Mardaleishvili KG y colaboradores (6), existe una asociación entre una alteración funcional de la glándula tiroidea, en la cual, con la caída de la función tiroidea el riesgo de desarrollo de enfermedad fibroquística de la mama aumenta dos veces.

El carcinoma mamario ocurre con más frecuencia en hipotiroideas y menos frecuente en hiper tiroideas.

Antecedentes familiares de enfermedad mamaria

Muchas de las mujeres que presentan cáncer de la mama tienen antecedentes de familiares con la enfermedad, y se considera que la vulnerabilidad a este cáncer se asocia a un componente genético, que son mutaciones de dos genes denominados BRCA1 y BRCA2, que explican alrededor del 5 % de los cánceres de mama diagnosticados cada año en los Estados Unidos de Norteamérica.

Las mujeres con una mutación en uno de los genes BRCA1 o BRCA2 tienen un riesgo de 87 % de desarrollar cáncer de mama durante su vida. También tienen un riesgo de 54 % de desarrollar cáncer de ovario.

Se han hecho estudios comparando el espectro de mutaciones de estos genes entre familias de ancestro africano y europeo, comparándolo con blancos no hispánicos, no judíos. Los afroamericanos tienen una tasa menor de mutaciones de BRCA1 y BRCA2.

Llegaron a la conclusión de que en familias de alto riesgo, la edad temprana en el momento del diagnóstico y la historia familiar de cáncer de mama o de ovario son los predictores más fuertes de mutación en esos genes, sin tomar en cuenta el ancestro (7).

Historia ginecológica y obstétrica

Si aceptamos la idea de que con cada ciclo menstrual hay una fase de aumento de epitelio mamario, por estímulo hormonal, y que la repetición exagerada de ese aumento del epitelio por un número anormal de ciclos puede ser un factor etiológico en el cáncer de la mama, estamos en capacidad de aceptar toda una serie de planteamientos hechos a raíz de estudios comparativos en mujeres con cáncer de la mama y grupos similares de la población general, con respecto a la vida reproductiva.

Los estudios de Lane-Clayton, Wainwright, Heiberg y Heiberg, Smithers, Mc Mahon y Feinleb y otros, citados por Haagensen (8) concluyen que la duración total de la vida menstrual (número total de ciclos menstruales) es bastante mayor en los grupos de pacientes con cáncer de la mama, que en la población general. Tanto una menarquía temprana como una menopausia tardía parecen aumentar el riesgo.

En las áreas subdesarrolladas y sociedades primitivas, la mujer sale embarazada apenas comienza su época de fertilidad y luego tiene muchos embarazos y períodos de lactancia, por lo cual el número de ciclos menstruales es significativamente menor que en la población femenina de países desarrollados, donde la incidencia de cáncer de la mama es evidentemente mayor.

Las mujeres que tienen su primer embarazo a término antes de los 20 años, tienen la mitad de riesgo para cáncer mamario que las que siguen nulíparas a esa edad.

Los cambios hormonales durante el embarazo y la lactancia tienen una importante influencia en la evolución de afecciones mamarias preexistentes, el cambio fibroquístico casi siempre mejora, el fibroadenoma se edematiza y aumenta de tamaño.

Después de muchas controversias, la tendencia actual es a aceptar que el embarazo tiene un efecto protector contra el cáncer de la mama, porque el hiperestrogenismo ocurre porque el estriol (estrógeno de baja actividad) aumenta casi de 2.000 a 12.000 veces con relación al nivel basal, mientras el estradiol y la estrona, de actividad más potente, aumentan solo 100 veces. El estriol desplaza los otros estrógenos de los captadores de estrógenos de las células mamarias (9).

Durante la lactancia, la incidencia de mastitis agudas es muy alta, y frecuentemente llegan a la supuración. De unos años a esta parte se ha negado la hipótesis, mantenida por mucho tiempo, de que la lactancia tiene efecto protector contra el cáncer de la mama por mecanismos hormonales.

Efecto de hormonas

Las hormonas esteroideas se unen específicamente a receptores proteicos intracelulares. El efecto de los estrógenos en el tejido mamario es estimular la proliferación en el sistema de conductos, el estroma y los tejidos grasos, a la vez que estimulan la vascularización. La progesterona actúa coordinadamente con los estrógenos produciendo proliferación de los acinos, complementando la acción de los estrógenos sobre los conductos galactóforos. La división celular y actividad proliferativa es mayor durante la fase lútea del ciclo, con un pico de actividad entre los días posteriores a la ovulación 9 y 12 (10).

La prolactina tiene un papel preponderante en la iniciación y persistencia de la lactancia. En pacientes varones bajo tratamiento con estrógenos por cáncer de próstata, se ha observado ginecomastia, los cambios microscópicos han sido: aumento del estroma fibroso, multiplicación de conductos y proliferación del epitelio ductal, sin desarrollo significativo de los acinos glandulares.

Los anticonceptivos hormonales contienen estrógenos y progestágenos, los cuales deben estar mezclados en una proporción adecuada para el desarrollo armónico del tejido mamario. Los anticonceptivos remplazan el balance natural cíclico estrógeno-progestágeno por la supresión de la hormona folículoestimulante (FSH) y la luteinizante (LH). Las dosis estándar de anticonceptivo hormonal bloquean completamente la hipófisis, pero las píldoras secuenciales no tienen la cantidad suficiente de progestinas para bloquear completamente la secreción hipofisaria pudiendo ocasionar desequilibrios hormonales que impactarían la glándula mamaria. Los factores endocrinos

parecen estar involucrados en la etiología de la patología mamaria benigna, pero su papel exacto aún es poco claro (10).

En cuanto a la terapia hormonal de remplazo, con base en la evidencia sostenible hasta la actualidad, aumenta el riesgo de cáncer, siendo mayor para la terapia combinada de estrógenos y progestágenos que el uso de estrógenos solos. El incremento de riesgo se correlaciona con la duración de la terapia y la edad de la paciente, pero disminuye a los dos años de suspendida y se iguala al de la nunca usuaria en el lapso de cinco años (11).

La opinión generalizada es evitar tratamientos prolongados con estrógenos y/o progesterona en pacientes con historia familiar de cáncer de la mama, en las que hayan tenido enfermedades benignas, especialmente cambio fibroquístico y papilomas múltiples, y las que hayan sido tratadas por un cáncer *in situ* o infiltrante.

Examen físico

Es el procedimiento de examen que sigue siendo útil en la detección de cáncer y su seguridad diagnóstica se sigue estudiando en comparación con mamografía y otros procedimientos de tecnología actual (12) (13) (14).

El examen cuidadoso, detallado, observando los más mínimos detalles, suministra una información precisa, que afirman algunos autores (15), permite el diagnóstico de cáncer de la mama hasta en el 95 % de los casos. La metodología que proponemos es la utilizada en la Clínica Quirúrgica y Ginecológica de Broca, cuya aplicación podemos afirmar rotundamente, nos ha permitido mejorar el diagnóstico clínico en un porcentaje muy elevado de casos.

Es nuestra opinión que el clínico no debe conformarse con el término vago de “tumor de la mama” o “nódulo mamario”, sino que debe ir mucho más allá en su precisión diagnóstica, lo cual no solamente le dará satisfacciones personales, sino que le permitirá el enfoque terapéutico más adecuado de las pacientes y seguramente evitará intervenciones quirúrgicas para biopsias innecesarias en casos de variaciones fisiológicas del tejido mamario o quistes que pudieran haberse resuelto con una simple punción.

Inspección

Comenzamos la exploración con la paciente sentada y consideramos importante disponer de una luz intensa y móvil que permita, cambiando la

incidencia de los rayos, identificar pequeñas sombras de pliegues, arrugas, retracciones, etc. Con los brazos colgando a lo largo del cuerpo observamos la simetría, aspecto general y contornos de las mamas. Inmediatamente hacemos que la paciente levante las manos sobre la cabeza, lo cual permite inspeccionar adecuadamente la región del surco sub-mamario e identificar cualquier signo de retracción que se haga visible por la elevación del músculo pectoral mayor, obtenida con esa maniobra.

Simetría mamaria

Desde el primer momento son evidentes los cambios que afectan toda la mama como hipertrofia con mayor o menor grado de ptosis, uni o bilateral; alteraciones embrionarias: amastia, polimastia, lesiones voluminosas que determinen asimetría en una mama: un tumor que haga gran protrusión, o el aumento que abarca una porción amplia en los procesos inflamatorios.

Puede disminuir gradualmente de tamaño una mama afecta de un proceso antiguo, con cicatrización retráctil masiva o un cáncer escirroso. No hace falta insistir en la importancia de la ausencia de una glándula extirpada por un cáncer.

Modificaciones del pezón

Debe estarse muy atento a las modificaciones de forma, contorno y dirección del pezón: umbilicación ya mencionada, retracción que estudiaremos enseguida, aplanamiento, etc. Puede observarse un tumor en la superficie, en los casos de papilomas de la piel del pezón.

En la primera fase de la enfermedad de Paget no hay alteración visible del epitelio, la paciente acusa prurito o sensación de ardor, más tarde hay enrojecimiento de la piel del pezón y sucesivamente rugosidad y engrosamiento, erosión localizada en el pezón, que luego se extiende a la areola.

Alteraciones de la piel

Enrojecimiento y aumento de temperatura aislados o en conjunto se observan en las infecciones agudas o crónicas en el carcinoma inflamatorio o en otros cánceres cuando tienen necrosis o infección, en la fase de inflamación periductal de la ectasia ductal, cuando se ha extravasado parte de su material irritante, y aun en el cambio fibroquístico, cuando un quiste aumenta de volumen más o menos rápidamente.

Concepto de retracción temprana

La glándula mamaria está encerrada en un estuche conjuntivo que le forma el desdoblamiento de la aponeurosis pectoral superficial, en una hoja subcutánea y otra profunda. Ese mismo tejido conjuntivo tiene prolongaciones que forman septos que separan lóbulos y lobulillos y algunos llegan al plano subcutáneo y a la aponeurosis pectoral, que son los denominados ligamentos de Astley Cooper.



Figura 1.

En muchas enfermedades el estroma mamario forma una retracción fibrosa alrededor de la lesión, cuyo comportamiento es diferente en uno u otro caso. En el fibroadenoma no hay fibrosis peritumoral, no se adhiere a las estructuras de la mama, por lo cual las maniobras para demostrar retracción temprana son negativas (ver figura 1).

En el cambio fibroquístico la fibrosis no forma cuerpo con los ligamentos de Astley Cooper. En la necrosis grasa traumática, procesos inflamatorios crónicos y cicatrices si puede haber este tipo de adherencias.

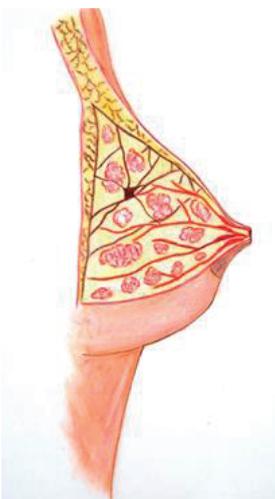


Figura 2.

En los tumores malignos, desde la fase temprana de su evolución, la retracción fibroconjuntiva peritumoral invade los tractos de Astley Cooper y/o los conductos galactóforos, sin que haya infiltración por el tumor, creándose arrugas, depresiones o defectos cupuliformes en la superficie cutánea cuando se explora en forma solícita por el clínico acucioso, lo cual permite plantear la sospecha cierta de malignidad en tumores aun menores de 1 cm de diámetro (ver figura 2).

Exploracion de retraccion temprana

Hay que valerse de cambios de posición de la paciente sentada, algunos de ellos ya mencionados. Hay que hacerla inclinar fuertemente hacia adelante para que las mamas, despegadas del tórax, caigan por su propio peso, luego en decúbito con los brazos a lo largo del cuerpo y después elevados sobre la cabeza.

Guiados por el señalamiento de la paciente y una palpación rápida, se combinan inspección y palpación en tres grupos de maniobras: a) movilizar la piel sobre el tumor, b) movilizar el tumor debajo de la piel y c) contracción del músculo pectoral mayor.

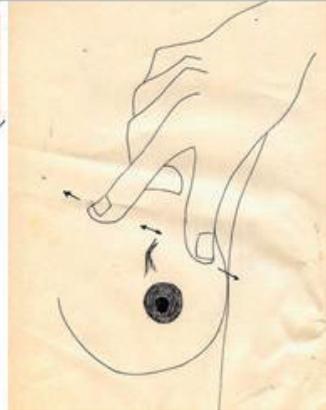
A. Maniobras que persiguen movilizar la piel sobre la glándula o tumor.



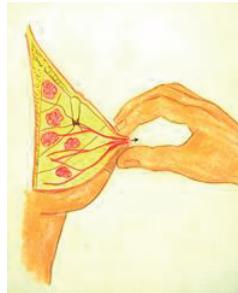
(Dibujo Maniobra 1A)



(Dibujo Maniobra 2A)



(Dibujo Maniobra 3A)



(Dibujo Maniobra 4A)



- 1A) Con un dedo se intenta deslizar la piel sobre el tumor, lo cual se logrará sin dificultad si no hay adherencias, pero pondrá en evidencia arrugas si las adherencias existen. (Dibujo Maniobra 1A)
- 2A) El desplazamiento de la piel con dos o cuatro dedos, en movimiento de vaivén, permitirá una fácil movilización, moldeando los lóbulos de un tumor benigno, pero en caso de existir

adherencias fibrosas no se producirá el desplazamiento completo sino que se observará algún tipo de retracción. (Dibujo Maniobra 2A)

- 3A) Otra forma consiste en traccionar la piel con uno o cuatro dedos desde la región subclavicular, a gran distancia de la lesión. (Dibujo Maniobra 3A)



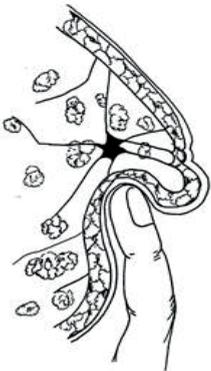
(Dibujo Maniobra 5A)

- 4A) Si existen adherencias del tejido fibroso peritumoral a los conductos galactóforos, pueden descubrirse traccionando el pezón en dirección opuesta a la situación del tumor. (Dibujo Maniobra 4A)

- 5A) El intento de levantar la piel, separándola de la glándula y la lesión, puede poner de manifiesto una depresión cupuliforme, un desnivel o una acentuación de los poros, que puede ser bastante clara cuando se moldea la mama con toda la mano. (Dibujo Maniobra 5A)

B. Movilización del tumor debajo de la piel. Otra manera de poner de manifiesto las adherencias y por tanto las retracciones consecuentes, es intentar la movilización de la lesión tumoral debajo de la piel, lo cual puede practicarse con las maniobras siguientes:

- 1B) Un dedo colocado en la piel, en el borde del tumor, lo empuja, observándose que la piel sigue el movimiento pasivo inducido a la lesión. (Dibujo Maniobra 1B)



(Dibujo Maniobra 1B)



(Dibujo Maniobra 2B)





(Dibujo Maniobra 3B)

2B) Si con dos dedos se inmoviliza la parte vecina de piel y un dedo de la mano opuesta empuja el tumor en la misma forma que se describió en la maniobra anterior, la retracción es fácil de visualizar. (Dibujo Maniobra 2B)

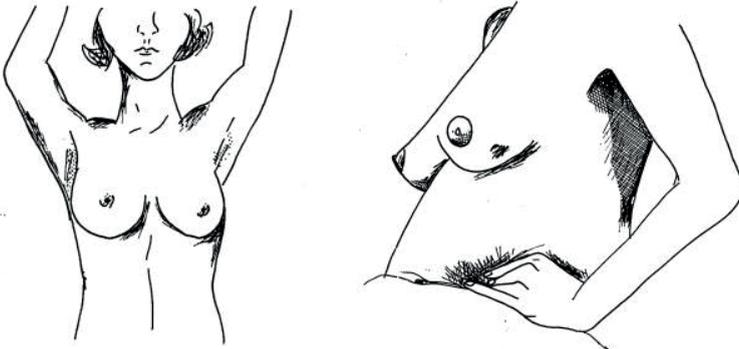
3B) La tracción o expresión del tumor también demuestra que la piel lo sigue cuando está adherido. (Dibujo Maniobra 3B)

C. Maniobras de contracción del músculo pectoral mayor. Todas ellas buscan demostrar la existencia de adherencias a los tractos fibrosos profundos, por su repercusión en la superficie cutánea, cuando se contrae el músculo pectoral mayor.

1C) Elevar los brazos por encima del nivel de la cabeza, levanta el músculo pectoral mayor y este arrastra, por así decirlo, al tejido mamario, haciendo visibles pequeñas retracciones que no lo eran con la mama en reposo.

2C) La paciente sentada hace presión con sus dedos sobre el hueso ilíaco a cada lado.

3C) Sentada apoya sus brazos en un intento de levantarse.



Ejemplos figuras 1C y 2C.

- 4C) La clásica maniobra de Tillaux con la paciente sentada oponiéndose el explorador a la aducción del brazo.
- 5C) Hacer el mismo tipo de maniobra con la paciente acostada, la mama adelgazada y dispersa sobre la superficie del tórax, puede permitir que se haga más visible la retracción.

EL METODO QUE HEMOS PROPUESTO ES EN CONCLUSIÓN LA CUIDADOSA INSPECCIÓN DE LA PIEL QUE CUBRE LAS MAMAS DURANTE UNA EXPLORACIÓN DINÁMICA CON CAMBIOS DE POSICIÓN DE LA PACIENTE Y DE LA INCIDENCIA DE LOS RAYOS DE LUZ SOBRE LA PIEL DEL TÓRAX, CON LA AYUDA MANUAL DEL EXPLORADOR.

Consideramos conveniente recalcar que no nos hemos referido a la retracción grosera, perceptible a simple vista, y que ya dijimos, puede ser un síntoma que el mismo paciente describa en los tumores voluminosos.

Piel de naranja

Se observa cuando se bloquean los linfáticos sub-dérmicos, lo cual determina edema en la piel, que al elevarse hace mucho más visible los orificios de los poros y adopta el aspecto de una cáscara de naranja. Puede observarse en infecciones de la mama o la axila y especialmente en el cáncer.

Infiltración y ulceración

A medida que el tumor infiltra en su crecimiento, finalmente alcanza la piel, inmovilizándola y ocasiona engrosamiento. Luego hay ulceración, cuyo aspecto central es necrótico y con bordes levantados, ocasionalmente presenta sangramiento.

Nódulos satélites

Como consecuencia de la invasión de los linfáticos de la piel de la mama, pueden presentarse lesiones nodulares, que aparecen en un sitio diferente del tumor principal.

Edema del brazo

Cuando se presenta edema del brazo correspondiente, en el cáncer de la mama, generalmente se debe a que existe un bloqueo de los ganglios linfáticos de la axila.

Palpación de las regiones ganglionares

El siguiente paso exploratorio consiste en palpar cuidadosamente las regiones ganglionares vecinas, que constituyen el drenaje linfático natural de la mama y por lo tanto las primeras estaciones de las células neoplásicas que tomen la vía linfática. Con la paciente sentada, palpamos cuidadosamente las regiones supraclaviculares y cervicales, poniendo especial énfasis en el confluente yuguloclavio. No es fácil para el médico establecer diferencia entre los ganglios aumentados de tamaño por un proceso inflamatorio o los ganglios neoplásicos; sin embargo, debe hacer el mayor esfuerzo para diferenciarlos.

La palpación de la axila la hacemos buscando relajar el músculo pectoral mayor, para que nos permita introducir la mano exploratoria con mayor facilidad. Esto se puede lograr pidiéndole a la paciente que coloque la mano del lado correspondiente sobre el hombro del médico, quien de esta manera puede a su voluntad elevar o bajar el hombro, mientras palpa la totalidad del hueco axilar. Debe llevarse el dedo lo más alto posible hacia el vértice de la axila; sin embargo, palpando de frente esta zona, que corresponde a la región subclavia, puede permitir el reconocimiento de ganglios muy voluminosos. No tenemos la costumbre de palpar la axila con la paciente acostada, posición que hace más difícil su exploración, pero tampoco la condenamos porque en algunas oportunidades se hacen palpables pequeños ganglios que por su ubicación no pudieron ser localizados con la paciente sentada.

La aparición de adenopatías únicas o múltiples, aisladas o confluentes, pueden influir en la impresión diagnóstica y en cáncer cambia el estadio clínico. Aunque en la actualidad el tamaño del ganglio no está entre los factores que cambian la clasificación clínica, estimamos importante su consideración como una gula diagnóstica y es muy útil escribir su tamaño en milímetros para la comparación con el tamaño radiográfico y anatomopatológico una vez que el ganglio haya sido extirpado.

La fijación de las adenopatías axilares al plano profundo o a la piel y con mayor razón cuando la piel está infiltrada y ulcerada, son factores que se toman en cuenta en la clasificación clínica.

Palpación mamaria

Siempre le damos mayor valor a los datos obtenidos por palpación de la mama con la paciente acostada, no deseamos, sin embargo, la posibilidad

de hacer la palpación sentada, especialmente cuando la paciente dice expresamente que ella se palpa mejor su tumor cuando está sentada o parada. La toma del tejido mamario con los dedos en pinza sí lo criticamos como maniobra inadecuada, porque el tejido mamario finamente nodular, con una consistencia notablemente mayor que el subcutáneo normal, puede prestarse a confusiones, sobre todo en manos inexpertas. Recomendamos la palpación con la yema de tres o cuatro dedos juntos, haciendo una amplia superficie táctil, muy sensible. No debe utilizarse la punta de los dedos, especialmente si las uñas están largas. La llamada palpación a mano llena tampoco la deseamos porque en algunas oportunidades da una valiosa información, especialmente en lesiones voluminosas y no pensamos que tenga ventajas sobre la forma mencionada en la cual el tejido mamario queda entre un plano resistente que le crea la pared torácica en profundidad y la superficie de palpación epicrítica de los dedos del explorador.

La palpación debe ser sistemática, con el mismo ordenamiento siempre, para evitar que se olviden algunas regiones.

La elevación de las manos sobre la cabeza de la paciente acostada, facilita la palpación de los cuadrantes internos, en cambio nos parece más fácil palpar los cuadrantes externos con la mano dirigida hacia abajo, y el codo ligeramente doblado, para que no esté el brazo pegado al tórax, que dificultaría explorar algunas zonas. La elevación del hombro sobre una almohada o toalla también es recomendable.

Nódulos o masas

a) *Número:* debe distinguirse si hay nódulos o masas específicas, describiendo el número de ellos en cada mama. Es importante recordar que en el cambio fibroquístico, la nodularidad de la superficie de la mama, que algunos han comparado con una bolsa de municiones o de arvejas, no es posible contar estos micromódulos. Nos estamos refiriendo realmente al nódulo que se distingue netamente de los demás, por su tamaño y características individuales, que ha recibido la denominación de “nódulo dominante”. La existencia de varios de ellos, generalmente hace pensar que la lesión es benigna, del tipo de la condición fibroquística; también hay fibroadenomas múltiples y finalmente no puede olvidarse que el cáncer también en algunas oportunidades es multicéntrico y puede haber más de un nódulo palpable.

b) *Localización:* utilizamos la clásica división de cada mama en cuatro cuadrantes y una región central, pero para ser más precisos recomendamos

de todas maneras hacer un esquema en el cual se aclare el radio de la esfera del reloj en el cual está la lesión y la distancia que hay entre su borde y el reborde de la areola. Esto nos permitirá saber en el futuro si ha habido una modificación espontánea por los cambios hormonales, o después de la punción del quiste, si los nódulos palpables en el transcurso de la evolución ulterior corresponden a los mismos descritos en la primera oportunidad o si hay alguno nuevo.

c) *Tamaño*: la clásica tendencia a describir el tamaño de las lesiones comparándolas a frutas, semillas, etc., debe desecharse en forma absoluta. La manera correcta es aplicar el sistema métrico decimal y reportarlos en milímetros por ser más preciso, no solamente para la comparación clínica durante la evolución de la lesión, sino también para la comparación con los tamaños radiográficos y anatomopatológicos, cuando el tumor es extirpado. Hay lesiones benignas muy voluminosas, como el cistosarcoma phylodes, el fibroadenoma gigante, algunos quistes pueden alcanzar gran tamaño. El cáncer comienza siendo un tumor pequeño, que aumenta paulatinamente de tamaño y lo ideal es diagnosticarlo en su fase más temprana, no debe, por lo tanto, posponerse la investigación exhaustiva hasta aclarar la naturaleza de un tumor porque sea pequeño.

d) *Bordes y superficie*: un dato que consideramos de gran validez es la descripción de los bordes de la lesión. No puede afirmarse que toda lesión, cuyos límites se pierdan en el tejido mamario vecino, constituye una lesión infiltrativa de tipo maligno. Con relativa frecuencia vemos en la condición fibroquística uno o todos los bordes de la lesión perderse en una placa de mayor consistencia que el tejido mamario, pero sin lugar a dudas es un dato que ayuda a diferenciar los tumores benignos, generalmente bien delimitados, de las mencionadas placas fibrosas del cambio fibroquístico o de los tumores malignos. Lo mismo puede decirse de la superficie de los nódulos, generalmente lisa en los tumores benignos, a veces lobulada, y en el cáncer generalmente es irregular. El carcinoma medular, llamado por algunos carcinoma circunscrito, tiene la particularidad de tener bordes bastante netos y superficie lisa.

e) *Consistencia*: la consistencia elástica o renitente de una lesión quística, generalmente puede diferenciarse de la consistencia dura, leñosa, del cáncer o de la firme elástica del fibroadenoma. Los quistes con contenido líquido a tensión frecuentemente son duros.

f) *Movilidad*: tiene particular importancia a la palpación la exploración sutil de la fijación de la lesión, no solamente a la piel, como ya fue descrito, y al plano profundo, sino también al tejido mamario que lo rodea. El crecimiento expansivo del fibroadenoma hace que se forme una pseudocápsula a su alrededor, y por lo tanto su desplazamiento dentro del tejido mamario es sumamente fácil. Algunas veces puede observarse que un quiste tenga esa misma facilidad de desplazamiento pasivo, independiente del parénquima que lo rodea, pero con frecuencia, la zona fibrosa y los otros cambios que acompañan a la formación de quistes en la condición fibroquística, hacen que la lesión forme parte del tejido que lo rodea. El cáncer finalmente por todas las razones expuestas, prácticamente nunca (hay raras excepciones) puede movilizarse independientemente del parénquima; por el contrario, siempre este último le acompaña en su desplazamiento pasivo.

g) *Persistencia*: una característica que debe tomarse en cuenta es la persistencia de la lesión en el tiempo, sobre todo sus posibles modificaciones con el momento del ciclo menstrual, en el cual se practica el examen. Los tumores verdaderos tienen poca o ninguna modificación, lo cual además de las características clínicas intrínsecas ya descritas, nos hace completar la denominación de nódulo dominante y persistente.

Aumento de la nodularidad y/o consistencia

Existen otras lesiones que no forman propiamente un nódulo como tal, pero sí hay un aumento de la nodularidad y consistencia del tejido mamario, muchas de ellas se modifican de acuerdo a la influencia hormonal de las distintas fases del ciclo menstrual, a veces son dolorosas, constituyentes de la condición fibroquística. También se encuentran muchos cambios de consistencia, dolorosos en su mayoría acompañando cambios inflamatorios bacterianos del tipo de la mastitis aguda puerperal, o bien la ectasia de los conductos, especialmente cuando está en la fase inflamatoria periductal, conocida como “mastitis a células plasmáticas”.

Exploración de secreciones

La palpación por compresión delicada, radio por radio de toda la superficie de la areola, permite la expresión selectiva de las distintas zonas de conductos galactóforos y por tanto puede identificar cuándo la salida de secreción es específicamente por un conducto o grupo de ellos, lo cual constituye uno de los hallazgos más importantes para establecer el diagnóstico y decidir la terapéutica en las lesiones intraductales secretantes. También son

válidas en esta oportunidad las consideraciones que se hicieron al hablar de este síntoma, sobre las características organolépticas del líquido secretado.

Sin que haya salida de líquido por el orificio del conducto, eczema o úlceras de variada naturaleza en la areola y pezón, pueden ser secretantes. No debe olvidarse la posibilidad de que el líquido, de aspecto variable, con más frecuencia pseudopurulento, provenga de un orificio fistuloso, ubicado en la areola o en su vecindad, en la ectasia ductal fistulizada.

Referencias

1. Arcia Romero, F. Diagnóstico de las enfermedades mamarias. Historia Clínica para Computadora. Trabajo de Ascenso a Profesor Agregado, U.C.V. Monografía, Caracas, 1978.
2. Arcia Romero, F. Lesiones pre-malignas de la mama. En *Cáncer al día*. Vera, R. y Palacios, L.E., Editores. Caracas, 1975.
3. Manfrin E; Mariotto R; Remo A; Reghellin D; Falsirollo F; Dalfior D; Bricolo P; Piazzola E; Bonetti F. Benign breast lesions at risk of developing cancer—a challenging problem in breast cancer screening programs: five years' experience of the Breast Cancer Screening Program in Verona (1999-2004). *Cancer*. 2009;115(3):499-507
4. Foote, F.W., and Stewart, F. W. Comparative studies of cancerous versus noncancerous breasts. II. Role of so called chronic cystic mastitis in mammary carcinogenesis, influence of certain hormones on human breast structure. *Ann. Surg.*, 121: 197, 1945.
5. Trentham-DA; Newcomb PA; Nichols HB; Hampton JM; Carbone PP. Breast cancer risk factors and second primary malignancies among women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2007; 105(2):195-207
6. Mardaleishvili KG; Nemsadze GG; Metreveli DS; Roinishvili TL Correlation of dysfunction of the thyroid gland with fibrocystic diseases in women. *Georgian Med News*. 2006;(140):30-32
7. Nanda R; Schumm LP; Cummings S; Fackenthal JD; Sveen L; Ademuyiwa F; Cobleigh M; Esserman L; Lindor NM; Neuhausen SL; Olopade OI. Genetic testing in an ethnically diverse cohort of high-risk women: a comparative analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in American families of European and African ancestry. *JAMA*. 2005; 294(15):1925-33.

8. Haagensen, C. D. Diseases of the Breast, second edition. W.B. Saunders Company, 1.971.
9. Novais Dias, E. Cáncer de Mama y Gestación. . En Hernandez Muñoz G; Bernardelo ETL; Pinotti JA; Barros AC. ed. Hormonas y Glandula Mamaria. McGraw-Hill Interamericana pp 89-96, 2006.
10. Ferreyra HD; Franco GF. Anticoncepción hormonal y patología mamaria benigna. En Hernandez Muñoz G; Bernardelo ETL; Pinotti JA; Barros AC. ed. Hormonas y Glandula Mamaria. McGraw-Hill Interamericana 2006 pp 98-103,.
11. Consenso Venezolano de Menopausia 2004. Caracas, Venezuela.
12. Shen Y; Zelen M. Screening sensitivity and sojourn time from breast cancer early detection clinical trials: mammograms and physical examinations. J Clin Oncol. 2001; 19(15):3490-9
13. Diratzouian H; Freedman M; Hanlon L; Eisenberg F; Anderson R. Importance of physical examination in the absence of a mammographic abnormality for the detection of early-stage breast cancer. Clin Breast Cancer. 2005; 6(4):330-3.
14. Hatmi ZN; Delavar B; Kaviani A; Majd M. Studying the accuracy of breast physical examination and breast physical examination along with mammography in the early detection of breast masses among Iranian women. Breast J. 2007; 13(3):320-3
15. Bethoux,A y Blondon, J. El examen clínico de los senos. Trabajo de la Clínica Quirúrgica y Ginecológica de Broca. Monografía. Laboratorios Roussel.

CAPÍTULO V
MANEJO DEL NÓDULO MAMARIO

RAMÓN PÉREZ BRETT

El hallazgo de un nódulo mamario por parte de la paciente, ya sea fortuito o por autoexamen, o por el médico, durante un examen de rutina, se convierte en un reto para el facultativo distinguir entre lesiones benignas y malignas, constituyendo el mayor dilema diagnóstico (1). Los cambios en la mama pueden simular un cáncer y peor aún, un cáncer puede simular una lesión benigna y retrasar su diagnóstico y eventual tratamiento.

El nódulo mamario es el primer motivo de consulta en pacientes que buscan atención médica mamaria. Las acciones están dirigidas en precisar la naturaleza del nódulo (2). Se inicia el manejo con un buen interrogatorio, averiguando su tiempo de evolución, crecimiento y sensibilidad. Luego, conocer la valoración individual de sus factores de riesgo, antecedentes familiares y personales de cáncer de mama, antecedentes ginecológicos y obstétricos o biopsias mamarias previas con hiperplasia atípica (3) (4) (5). La mayoría de las pacientes con cáncer de mama no poseen factores de riesgo.

El examen mamario debe ser exhaustivo y en búsqueda de pequeños detalles. Se deben documentar con precisión los hallazgos obtenidos de la inspección y palpación.

La inspección incluye la búsqueda de simetría, retracciones de piel, eritema, edema, piel de naranja, infiltración o ulceración de piel.

La palpación centrada del nódulo deberá incluir la comprobación de su presencia única o múltiple; en una o las dos mamas. Ubicación en la mama afectada, según cuadrante o región retroareolar, o menor aún, su localización por radiales y su distancia en la areola. Precisar su tamaño, medido con regla en milímetros. Describir su forma, superficie, bordes, consistencia, movilidad y sensibilidad.

La mayoría de los nódulos son benignos; sin embargo, son una fuente considerable de ansiedad (6). En las pacientes premenopáusicas, concluir que se trata de un nódulo dominante verdadero puede ser difícil por la natural modularidad del tejido, sobretodo en el cuadrante superior

externo y pliegue submamario. Persisten a través del ciclo menstrual, pudiendo ser discretas, pero se diferencian del tejido vecino que las rodea y son asimétricas.

Un nódulo benigno generalmente es tridimensional, móvil y liso, con bordes netos y es firme o renitente. En cambio el maligno, usualmente es duro, irregular, estar fijo a piel o planos profundos y puede presentarse con cambios en la piel o la areola (7).

A las pacientes mayores de 30 años con nódulo mamario, se les debe realizar un estudio mamográfico en búsqueda de alguna evidencia de malignidad. En las pacientes menores de 30 años, es raro el cáncer de mama y con densidad mamográfica aumentada, disminuye la sensibilidad del estudio mamográfico. Por esta razón, en mujeres jóvenes solo debe solicitarse la mamografía si el examen físico revela alguna sospecha de malignidad o poseen antecedente familiar importante. Se puede complementar el estudio mamográfico con el ultrasonido, que nos permite diferenciar entre un nódulo sólido, quístico o ecomixto.

Los quistes son frecuentes en pacientes premenopáusicas por la acción de los estrógenos. En presencia de un nódulo palpable, a veces, no es posible distinguir solo por el examen entre un nódulo quístico y uno sólido, por lo que se recurre al ultrasonido y/o punción por aguja fina (PAF) para precisarlo. La PAF confirma de una manera fácil y sencilla, el diagnóstico de quiste (8). Aspirado el quiste, se reevalúa la paciente en 4-6 semanas. Si el quiste aspirado no desaparece completamente o si el líquido aspirado se observa ensangrentado, el fluido debe enviarse para citología o bloque celular e insuflado con la misma cantidad de líquido aspirado y proceder con una mamografía (neumocistografía).

Si el examen físico revela un simple quiste y es sintomático (dolor), la PAF es diagnóstica y terapéutica, aliviando el dolor (9) (10) (11) (12).

Si el aspirado es líquido, sin trazas de sangre y el nódulo desaparece, se trata de un quiste y se re-evalúa a las 4-6 semanas (13). No hay necesidad de enviar el aspirado para análisis citológico. Si el aspirado es hemático o persiste masa residual, se solicita estudio citológico.

Algoritmo para el manejo de nódulos quísticos (ver Figura 1)

La edad, los factores de riesgo y el grado de sospecha clínica determinarán la extensión de los procedimientos diagnósticos para la adecuada evaluación de los nódulos sólidos palpables (2) (14). Los estudios por imágenes definen el potencial de malignidad e identificar imágenes no palpables en el resto del tejido mamario que pueden influir en la escogencia del tratamiento quirúrgico local (15).

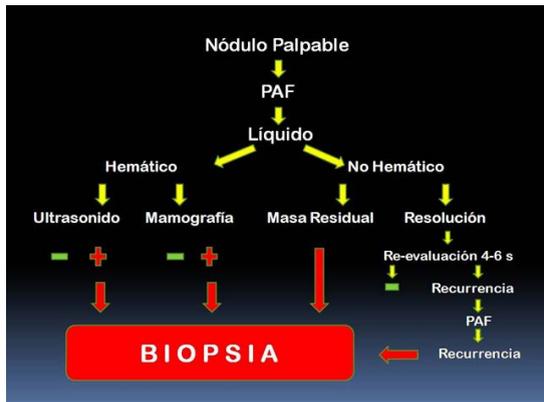


Figura 1

A todo nódulo sólido sospechoso, sin distinción de edad, debe evaluarse completamente y se le debe tomar muestra cito/histológica, inclusive si la mamografía es negativa (16) (17). Es imperativo que la mamografía siempre se realice antes de intentar tomar una muestra para diagnóstico cito o histológico.

Todo nódulo sólido, palpable y solitario debe extirparse. En mujeres jóvenes adolescentes y en los 20 años, usualmente se trata de un fibroadenoma (18). El ultrasonido y la PAF se le deben realizar y extirparse. Todo nódulo considerado clínicamente benigno, citológico y mamográficamente negativo, debe ser evaluado cada dos o tres meses hasta que se resuelva o se extirpe (19).

La sensibilidad de la mamografía sola para diagnóstico de cáncer de mama es de 94 % y su especificidad de 55 %. Como la mamografía normal no excluye un cáncer sospechado por clínica, se recomienda la combinación del examen físico, citología por PAF, mamografía y

ultrasonido. Si tres métodos son positivos, el diagnóstico se confirma por biopsia abierta en un 99 % de los casos; cuando son negativos, se diagnostica cáncer en menos del 0,5 % (20).

Algoritmo para tumores sólidos (ver Figura 2)

La biopsia excisional abierta es el método final 100 % confiable para el diagnóstico, mediante la extirpación completa y evaluación histológica de la lesión. Requiere de un procedimiento ambulatorio bajo anestesia local o general en un centro especializado. Las lesiones sospechosas para cáncer, deben extirparse con un margen de por lo menos 1 cm. de tejido sano. Las lesiones benignas sólo requieren un margen mínimo.

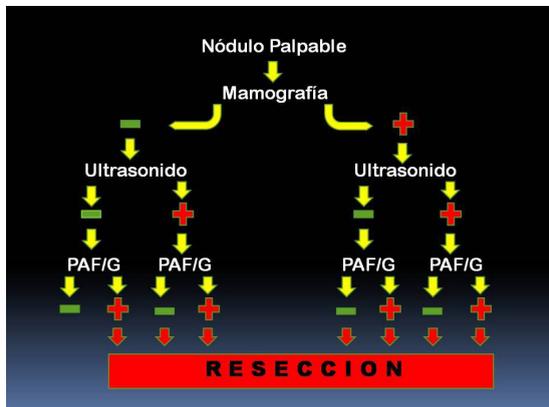


Figura 2

Bibliografía

1. Clare S, Morrow M. Management of the palpable breast mass. In Harris JR, et al, editors. Diseases of the breast. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 38.
2. Klein S. Evaluation of Palpable Breast Masses. American Family Physician. 2005;(71): p. 1731-1738.
3. Donegan WL. Evaluation of a palpable breast mass. N Engl J Med. 1992;(327): p. 937-942.
4. Dupont W, Page D. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med. 1985;(312): p. 146-151.

5. Dupont W, Parl F, Hartmann W, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*. 1993;(71): p. 1258-1265.
6. Liberman LA, Cohen MA, Dershaw DD, et al. Atypical ductal hyperplasia diagnosed at stereotactic core biopsy of breast lesions: an indication for biopsy. *American Journal of Roentgenology*. 1995;(164): p. 1111-1113.
7. Santen , et al. Benign Breast Disorders. *New England Journal of Medicine*. 2005;(353): p. 275-285.
8. Osuch JR. Abnormalities on physical examination. In Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellmen S, editors. *Diseases of the Breast*.: Lippincott- Raven; 1996.
9. Ciatto S, Cariaggi P, Bulgaresi P. The value of routine cytologic examination of breast cyst fluids. *Acta Cytol*. 1987;(31): p. 301-304.
10. Hammond S, Keyhani-Rofagha S, O'Toole RV. Statistical analysis of fine needle aspiration cytology of the breast. A review of 678 cases plus 4,265 cases from the literature. *Acta Cytol*. 1987;(31): p. 276-280.
11. Kline TS, Joshi LP, Neal HS. Fine-needle aspiration of the breast: diagnoses and pitfalls. A review of 3545 cases. *Cancer*. 1979;(44): p. 458-464.
12. Layfield LJ, Glasgow BJ, Cramer H. Fine needle aspiration in the management of breast masses. *Pathology Annual*. 1989;(24): p. 23-62.
13. Giard RW, Herman J. The value of aspiration cytologic examination of the breast. A statistical review of the medical literature. *Cancer*. 1992;(69): p. 2104-2110.
14. Hamed S, Coady A, Chaudary MA, Fentiman IS. Follow-up of patients with aspirated breast cysts is necessary. *Arch Surg*. 1989;(124): p. 253-255.
15. American College of Radiology. American College of Radiology. [Online].; 1999 [cited 2000 January 20. Available from: HYPERLINK "http://www.acr.org/cgi-bin/fr?tmpl:standards,pdf:diag/diag_mammo.pdf" http://www.acr.org/cgi-bin/fr?tmpl:standards,pdf:diag/diag_mammo.pdf .
16. Harris VJ, Jackson VP. Indications for breast imaging in women under age 35 years. *Radiology*. 1989;(172): p. 445-448.

17. Van Dam P, Van Goethem M, Kersschot E, et al. Palpable solid breast masses: retrospective single and multimodality evaluation of 201 lesions. *Radiology*. 1988;(166): p. 435-439.
18. Edeiken S. Mammography and palpable cancer of the breast. *Cancer*. 1988;(61): p. 263-265.
19. Neinstein LS. Breast disease in adolescents and young women. *Pediatr Clin North Am*. 1999;(46): p. 607-629.
20. Morrow M, Wong S, Venta L. The evaluation of breast masses in women younger than forty years of age. *Surgery*. 1998;(124): p. 634-640.
21. Green B, Dowley A, Turnbull CS, et al. Impact of fine needle aspiration cytology, ultrasonography and mammography on open biopsy rate in patients with benign breast disease. *British Journal of Surgery*. 1995;(82): p. 1509-1511.
22. Donegan WL. Evaluation of a palpable breast mass. *N Engl J Med*. 1992;(327): p. 937-942.

CAPÍTULO VI

MAMOGRAFÍA

SARAH URDANETA LEANDRO

Introducción

La mamografía es el estudio de la glándula mamaria a través de la utilización de los rayos X, con el uso de equipos especiales, películas o detectores técnicos, y determinadas proyecciones para la visualización completa de la misma.

Los rayos X no fueron usados inicialmente para el tratamiento del cáncer de la mama (1), pero no fue sino hasta Salomon, médico alemán, quien comenzó su aplicación para estudiar la glándula mamaria en especímenes operatorios extirpados por cáncer. Salomon estableció los signos radiológicos del cáncer escirroso y del medular (2) (3) comenzando la primera etapa de la mamografía; y aunque fueron descritos los signos radiológicos del cáncer mamario, el método no fue acogido por los académicos del momento.

En 1927, Kleinshmidt publicó en su libro de tumores de la mama la primera mamografía en pacientes. Posteriormente a este año comienza la segunda etapa de la mamografía y muchos autores en todo el mundo publicaron sus experiencias. En Sudamérica, Domínguez, Baraldi, y Goyáñez; en Estados Unidos, Warren, Ries y Seabold y en Alemania, Vogel y Stewart.

Leborgne en Uruguay, en 1951, describió por primera vez las microcalcificaciones en los procesos malignos.

Entre 1930 y 1960 se realizaron avances en la descripción de los signos radiológicos del cáncer mamario y fue en la década de los años sesenta que Robert Egan en Estados Unidos logra una técnica más adecuada, en la cual la glándula es observada con un poco más de detalle, lográndose consolidar la exploración como método de diagnóstico. En la técnica de Egan, la paciente se colocaba en decúbito dorsal y sin compresión de la mama. En los comienzos, los estudios fueron realizados con equipos convencionales con técnica de bajo KV y alto miliamperaje (25-35 Kv y 1.800Mas) que, sin embargo, impidió la aplicación masiva, ya que el tubo de rayos X sufría un gran calentamiento.

También fueron destacados los aportes de Gerson Cohen, John Wolfe, Shapiro y Staton (4). En 1964 John Wolfe aporta la importancia de la mamografía como método de pesquisa (5).

La tercera etapa de la mamografía recibe un aporte importante por Charles Gros en 1966, este introduce el tubo con ánodo de molibdeno y la fabricación de equipos para la realización de mamografías exclusivamente. Con este método, el posicionamiento es más cómodo, realizándose con la paciente sentada, el tubo se hizo móvil y se introdujeron colimadores cónicos que permitían la compresión mamaria, la imagen era expuesta en películas industriales y su procesamiento con revelado manual (6).

El avance tecnológico para obtener mejor resolución en la imagen mamográfica, llevó al uso de pantallas reforzadoras, películas con emulsión por una sola cara (7) (8). Posteriormente, se introdujo el uso de parrillas antidifusoras, al comienzo fijas, actualmente móviles (9). Este aditamento hizo necesario el uso de un haz de radiación de mayor poder energético, con lo que la paciente explorada se beneficia, por la menor dosis de radiación a la piel (10).

La introducción del tubo de ánodo rotatorio, de molibdeno con punto focal dual de 350 a 100 micras, permite la técnica de magnificación (11). La introducción de computadoras a los nuevos equipos, permite el uso de técnicas automáticas según las necesidades de cada paciente, obteniéndose mejor calidad en la imagen obtenida.

Existen variaciones individuales en el tamaño; además, la glándula mamaria está compuesta por diferentes tejidos, estos tienen diferentes densidades radiológicas, lo cual hace difícil su exploración y estudio. El equipo debe definir con máxima resolución las estructuras en estudio, para obtener una adecuada información al mostrar cualquier alteración existente.

La mamografía ha contribuido en gran medida a la detección del cáncer de la glándula mamaria, pero tiene limitaciones. La mamografía es un procedimiento que difiere tecnológicamente de la radiología convencional, debido a que las exigencias que requiere este método son peculiares.

Desde el punto de vista técnico hay dos tipos de mamografías: la mamografía analógica (MA) y la mamografía digital (MD).

La mamografía de película o analógica, también llamada convencional "MA" se ha utilizado por más de treinta y cinco años. La imagen se crea

directamente en una película y debe pasar por el procesamiento de revelado, siendo esta una de las mayores limitaciones porque depende de múltiples factores que pueden alterar el resultado final del estudio, así como su interpretación, Una vez que se obtiene la mamografía, esta no puede ser alterada, si la película es sobreexpuesta, por ejemplo, el contraste se pierde y no puede ser recuperado.

La MD es una técnica relativamente nueva, la película de radiografía es substituida por detectores que convierten los rayos X en señales eléctricas. Las señales eléctricas son usadas para producir imágenes de la glándula que pueden ser observadas en estaciones de trabajo, esto permite que el especialista tenga la posibilidad de magnificar, invertir y realzar las imágenes, las cuales pueden ser impresas, almacenadas y transmitidas electrónicamente.

Esta tecnología mejora la calidad de la imagen, particularmente de los detalles finos del tejido, con una dosis reducida de radiación con respecto a la mamografía convencional basada en película.

Tanto en la MA como en la MD, se deben realizar de manera rutinaria dos proyecciones, la céfalo-caudal y la oblicua medio-lateral.

Desde el punto de vista de su finalidad, la mamografía tiene dos objetivos: la mamografía de pesquisa o tamizaje y la diagnóstica.

Una mamografía de pesquisa es una radiografía de la mama que se utiliza para detectar cambios en la glándula en mujeres que no presentan signos o síntomas de patología. Con una mamografía de pesquisa es posible detectar microcalcificaciones o un tumor que no sea palpable.

La mamografía diagnóstica es una radiografía de la mama en mujeres sintomáticas para estudiar cambios anormales como bultos, engrosamiento o secreción del pezón, o un cambio en el tamaño o forma de la glándula. Una mamografía diagnóstica puede requerir más tiempo y proyecciones adicionales para investigar los hallazgos de las proyecciones convencionales. El técnico puede amplificar un área sospechosa para producir una imagen detallada que ayude al médico a hacer un diagnóstico preciso.

Posicionamiento en mamografía

Ya sea en la MA como en la MD el posicionamiento de la paciente en las diferentes proyecciones debe ser el adecuado para poder visualizar toda la glándula, tanto en proyección céfalo-caudal (el haz de rayos X penetra por los cuadrantes superiores y la parte inferior de la glándula está en contacto

con el porta chasis en la analógica o con el detector en la digital), como en la medio-lateral oblicua (el haz de rayos X penetra por la parte medial de la glándula y la parte lateral está en contacto con el chasis o detector).

La identificación de cada proyección es indispensable para la ubicación de los cambios presentes. En la céfalo-caudal, se ubica siempre la parte externa; en la oblicua medio-lateral, en la parte superior. La identificación con el nombre del paciente y la fecha de la exploración para futuros controles es indispensable.

El adecuado posicionamiento debe permitir observar determinados elementos anatómicos en las proyecciones convencionales. En la proyección cefalocaudal (CC) (ver figura 1), la glándula debe ser observada en su totalidad, tanto los cuadrantes externos como internos, el pezón fuera de la glándula, la grasa retromamaria (espacio retromamario), y de ser posible el músculo pectoral.

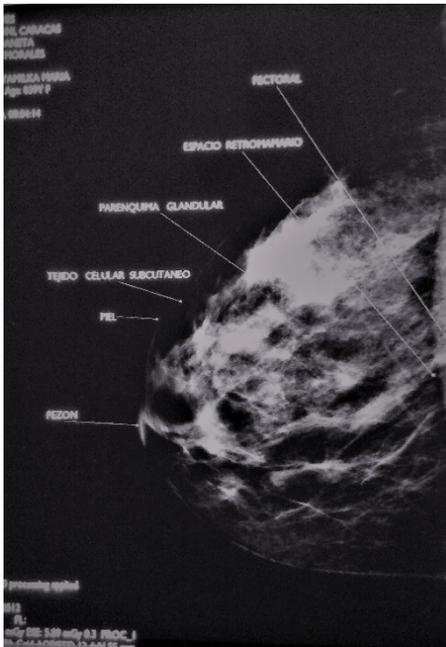


Figura 1. Proyección CCD, se observa de la superficie a la profundidad: piel, pezón, tejido celular subcutáneo, parénquima glandular, espacio retromamario, pectoral mayor.

En la proyección mediolateral oblicua (MLO), la piel con el pezón proyectado fuera de la mama, el espacio retromamario, el músculo pectoral debe ser visualizado de ser posible hasta la línea del eje del pezón y el surco submamario (ver figura 2).

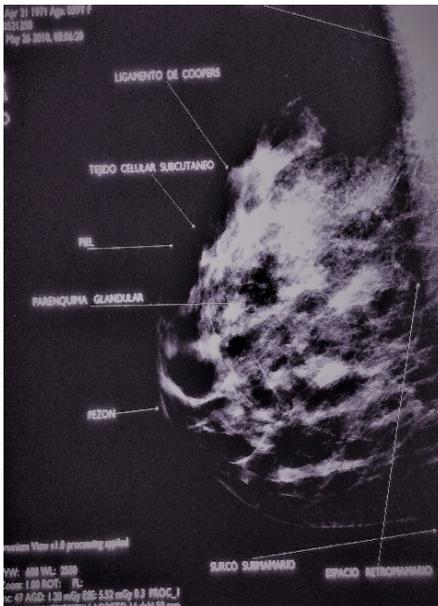


Figura 2. Proyección MLOD, se observa de la superficie a la profundidad: piel, pezón, tejido celular subcutáneo, ligamento de Cooper, parénquima glandular, espacio retromamario, surco submamario, pectoral mayor.

En mamas muy voluminosas, la inclusión de todos los cuadrantes se hace difícil y hay que acudir a proyecciones adicionales para observar los cuadrantes externos la proyección cefalocaudal con rotación medial y para los cuadrantes internos, la proyección del “descote” o del surco intermamario (CV) (ver figura 3).

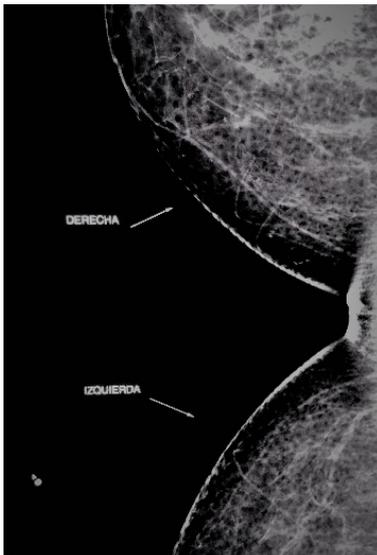


Figura 3. Proyección adicional (CV) para visualización de cuadrantes internos en pacientes con mamas muy voluminosas o en caso de lesiones muy mediales.

En el posicionamiento del estudio es fundamental la preparación y conocimiento no solo de la técnica a realizar, sino de la anatomía de la glándula por parte del técnico, ya que de él o ella dependerá la imagen a interpretar por el médico imagenólogo y el mejor diagnóstico para la paciente.

La glándula mamaria tiene forma cónica con grandes diferencias de su grosor entre el tejido circundante al pezón y el que contacta la pared torácica, por lo cual se hace imprescindible realizar el estudio aplicando suficiente compresión, para que la glándula tenga un espesor similar y evitar que el área del pezón aparezca sobre-expuesta y el tejido vecino a la pared torácica se vea sub-expuesta.

Para que una mamografía sea ideal, la resolución debe ser tal que las mínimas diferencias de los tejidos de la mama se muestren con el máximo contraste.

Manejo del paciente

La mamografía es un estudio íntimo y molesto para la mujer, por lo cual el técnico debe ser muy cuidadoso en su realización, debe advertirle a la paciente que es un poco molesto y se puede producir dolor por la compresión; por lo tanto, debe recalcarle que es fundamental su colaboración para obtener una imagen con la mayor resolución y calidad y menor radiación a la glándula. Las mamas deben ser colocadas en forma simétrica ya que el inadecuado posicionamiento puede ocasionar imágenes que se presten a falsas interpretaciones.

Proyecciones en mamografía

Como se describió anteriormente, las proyecciones de rutina son la céfalo-caudal y medio-lateral oblicua. Ante la duda se pueden realizar proyecciones adicionales.

La proyección cráneo-caudal se realiza comprimiendo la mama desde su zona más cefálica, no se requiere angular el gantry. Para evitar imágenes dudosas el pezón se debe proyectar de forma paralela al detector, con el fin de no confundirlo con un nódulo.

En la proyección oblicua medio-lateral, el gantry se angula 45° o se utilizará la angulación necesaria de acuerdo a la anatomía del pectoral en cada paciente, hacia el lado opuesto de la mama a estudiar, teniendo la mama completamente comprimida. La paciente debe tener los hombros relajados

de tal forma que evitemos que la tensión de los músculos pectorales haga más incómodo el estudio e impida la completa colocación de la mama. La mama se eleva proyectándola hacia adelante, colocando a la paciente de manera que la axila quede por encima del borde del detector, evitando la formación de pliegues que se superpongan sobre el tejido mamario. Una vez la mama se encuentre perfectamente colocada, se procede a la maniobra de compresión, asegurándonos que el pezón quede paralelo al detector.

Otras proyecciones

Cuando existan áreas mamarias no visualizadas en las proyecciones convencionales o queramos mejorar la observación de nódulos o calcificaciones, debemos recurrir a vistas adicionales o localizaciones.

Proyecciones adicionales

La proyección de “descote” o del surco intermamario (ver figura 3) se realiza ante la sospecha de una alteración en la región medial de la mama. Se colocan ambas mamas en el porta chasis o detector, el haz de rayos x entrará por la parte cefálica y saldrá por la parte caudal exponiéndose de manera satisfactoria la parte interna de ambas mamas y el surco intermamario, estudiándose mejor los tejidos adyacentes al esternón (cuadrantes internos).

La proyección latero-medial también es utilizada para estudiar una patología cercana al esternón debido al principio físico que dicta que mientras más cerca se encuentre la lesión al detector, se verá con mayor nitidez. En esta proyección se muestra menor cantidad de tejido mamario que en la proyección medio-lateral, su realización solo difiere de la anterior en que el gantry se halla angulado 90°, el haz de rayos X penetra la glándula por la parte medial y sale por la parte lateral en donde está colocado el porta chasis o detector.

La proyección céfalo-caudal exagerada para la visualización de la cola axilar se realiza ante la sospecha de alguna alteración lateral de la mama. Partimos de la proyección céfalo-caudal, rotando a la paciente al lado contrario de la mama a explorar, de tal forma que si exploramos la porción lateral de la mama derecha rotaremos a la paciente hacia la izquierda (ver figura 4). En ella la totalidad de la mitad lateral de la mama debe proyectarse sobre el detector.

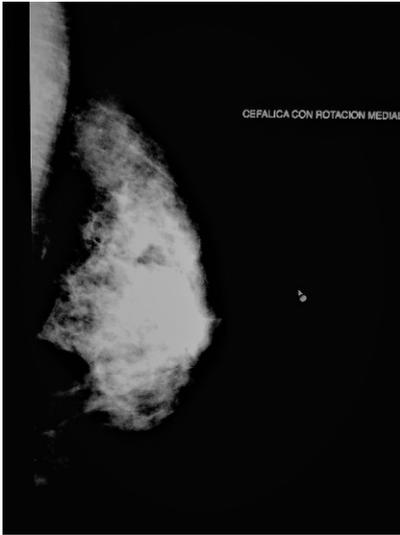


Figura 4. Proyección cefálica con rotación, en este caso, medial más angulación para mejor evaluación de la parte más lateral de la mama.

Proyección de desplazamiento es la realizada cuando hay implantes mamarios, colocando a la paciente de manera que se permita el desplazamiento de la prótesis fuera del campo de exposición para no incluirla en la zona a radiografiar y poder visualizar la mayor cantidad que se pueda de la glándula (ver figura 4a).

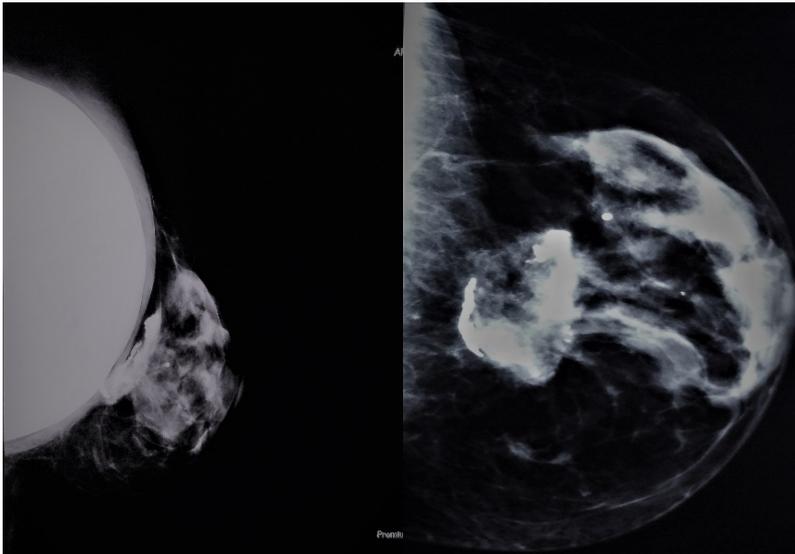


Figura 4a. Proyeccion de desplazamiento del implante, observandose al retirar el mismo, mejor el parenquima y las características de la gruesa calcificacion.

Proyecciones de localizaciones

Son las proyecciones que nos ayudan a aclarar distintas lesiones, bordes o calcificaciones presentes en la mamografía convencional:

1. La compresión-focal-magnificación:

Tiene como finalidad la visualización de pequeños detalles y se realiza acercando la mama al foco y alejándola de la placa o detector, utilizando un aditamento especial que se coloca en el equipo, además de un foco fino (generalmente 0.2 mm) para obtener una mayor resolución de la imagen que luego se representa en un área mayor de la placa. Esta proyección tiene menor radiación dispersa y menor ruido por la colimación, se utilizan compresores pequeños. La compresión focal se realiza con magnificación de 1.5 (nódulos o distorsiones) a 1.8 (microcalcificaciones), de acuerdo a lo que se quiera evaluar de las imágenes vistas en la mamografía convencional. Como su nombre indica, es para evaluar solo un punto determinado de la glándula que se focaliza con un compresor de menor tamaño, este “dispersa” el tejido propiamente dicho, permitiendo visualizar la imagen o caracterizar las microcalcificaciones (ver figuras 4a1, 4a2 y 4a3).

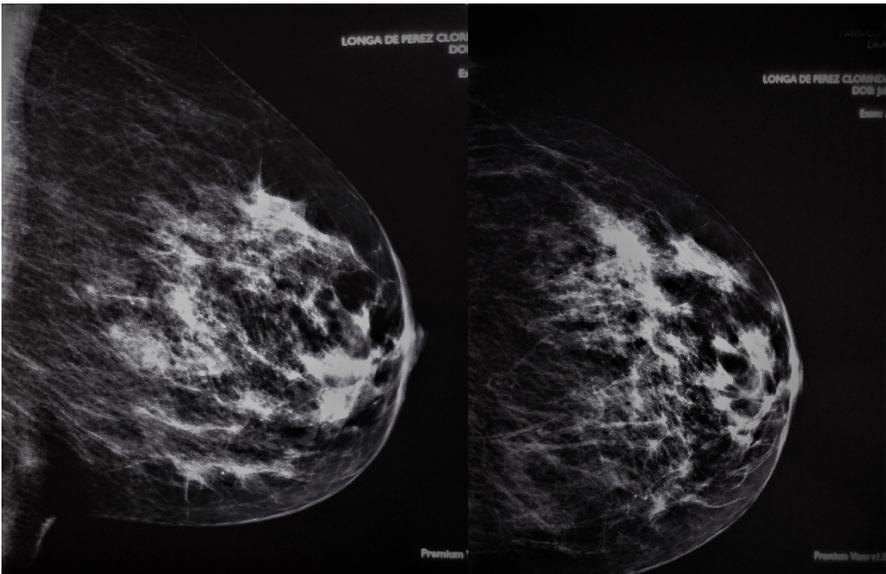


Figura 4a1

Figura 4a2

Figuras 4a1 y 4a2. En el estudio mamografico, dentro de zona de mayor densidad en el cuadrante superoexterno se observan grupo de microcalcificaciones difusas.

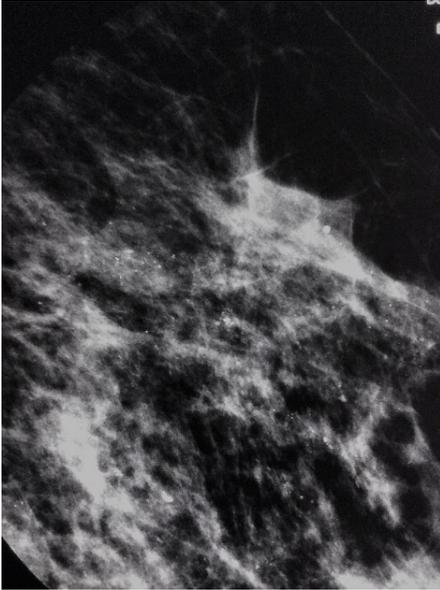


Figura 4a3. A la misma paciente del caso anterior se le practicó una compresión focal de magnificación a 1.8 para caracterizar las microcalcificaciones vistas en proyecciones convencionales, observándose con mayor detalle las características de benignidad y que la densidad visible, se modifica sin configurar imagen tridimensional.

Antes de efectuar esta proyección debemos explicarle a la paciente en qué consiste para tranquilizarla y notificarle a la vez, que es más molesta que las anteriores por la necesidad de realizar una compresión más vigorosa, los compresores pequeños provocan mayor presión de la zona estudiada mejorando substancialmente la imagen obtenida.

Está indicada en las lesiones de tipo cálcico (microcalcificaciones), mostrándose con mejor definición el número, la morfología y la densidad, benigno o maligno. También se puede emplear en las lesiones de distorsión de la arquitectura o en los nódulos mal definidos para ver si hay infiltración del tejido circundante, para visualizar microcalcificaciones no vistas en la mamografía por sus escasas dimensiones, para determinar los bordes en el caso de que se trate de un nódulo y determinar si existen contornos microlobulados o lobulados.

2. Proyección localizada:

La localización es una proyección adicional que solo requiere de compresores de menor tamaño, que ayuda a valorar los bordes de algunas lesiones si ellos se deben a una sumatoria de estructuras o si corresponde a una alteración mal definida. Se emplea en casos de nódulos, en la distorsión de la arquitectura y es útil para que la medición de las lesiones sospechosas sea más cercana a la real al dispersar el tejido no tumoral (ver figura 4b).

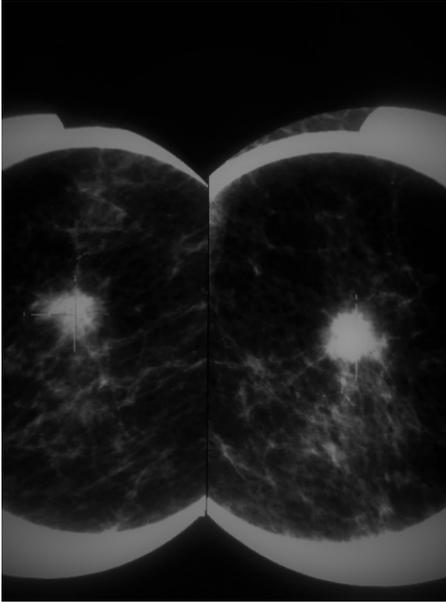


Figura 4b. Al realizar la compresión focal se observa mejor definición de los contornos, lográndose realizar las medidas con mayor exactitud.

3. Rotación de la mama:

Cuando vemos la lesión únicamente en la proyección cráneo-caudal, se procede a rotar la mama y se realiza una nueva placa mamográfica. Podemos obtener igual resultado si angulamos el tubo 15° o 20° hacia la axila o el esternón.

Estudios mamográficos

Hay diferentes tipos de estudios mamográficos, hoy en día algunos ya en desuso por la introducción del ultrasonido mamario de alta resolución; sin embargo, es útil su conocimiento. Aparte de la MA y la MD con proyecciones convencionales o adicionales ya descritas, están:

Neumocistografía mamaria:

Es una mamografía en la cual previamente se ha realizado una punción-aspiración de un quiste o quistes y sin retirar la aguja de la lesión se inyecta la misma cantidad de aire, permitiéndonos visualizar las paredes internas del quiste o quistes. Se pueden identificar excrescencias, tabique parcial o completo.

Galactografía:

Es el estudio de los ductos mamarios, previa administración de un medio de contraste iodado. Es un estudio tedioso tanto para la paciente como para el médico explorador, ya que es necesario dilatar el poro secretante y posteriormente administrar el contraste; tanto uno como lo otro causa disconformidad en la paciente, puede haber riesgo de ruptura del ducto por mucha presión o paso al sistema venoso, entorpeciendo la visualización del patrón ductal, motivo de la exploración. El ultrasonido de alta resolución y nuevo software nos permiten la evaluación de los ductos, igualmente la resonancia magnética con gadolinio.

Mamografía con tomosíntesis:

Recientemente ha surgido la tomosíntesis como una evolución de la mamografía digital. Esta técnica posibilita obtener múltiples planos paralelos al detector (grosor de 1 mm), evitando con ello la superposición de estructuras y permitiendo una mayor detección y mejor caracterización de las lesiones mamarias.

Las ventajas de realizar mamografía digital y adicionar la tomosíntesis es la disminución de rellamadas para realizar proyecciones adicionales (12) mejorando la sensibilidad diagnóstica. La tomosíntesis minimiza el efecto de la superposición tisular y mejora la percepción de los hallazgos no calcificados (masas, asimetrías y distorsiones). Sin embargo, la tomosíntesis supone un incremento de la radiación administrada.

La tomosíntesis es una técnica complementaria a la mamografía digital capaz de disminuir la tasa de rellamadas y de incrementar la sensibilidad del estudio mamográfico, por lo que una vez disminuida la dosis total, podría emplearse tanto en el ámbito clínico como, sobre todo, en el entorno de la pesquisa.

Mamografía con inyección de contraste (13) (14):

Es bien conocido que el grado de vascularización de las lesiones mamarias se relaciona con su malignidad, por eso las técnicas que estudian funcionalmente las lesiones han cobrado más relevancia. La mamografía con contraste tiene las mismas indicaciones que la resonancia magnética mamaria, a un costo y tiempo menor, con la desventaja del uso de radiaciones ionizantes, la compresión y la necesidad de utilizar contraste iodado.

La mamografía con contraste no reemplaza a la mamografía convencional y tiene claras indicaciones: estudiar la extensión de un tumor ya detectado, pero sí complementar el estudio de una paciente con cáncer de mama en el que es preciso saber si hay compromiso de la otra mama y, si lo hay, la extensión del tumor para diferenciar entre una recidiva o reaparición del mismo cáncer y la cicatriz que queda en la mama tras una cirugía. Es indicada para estudio oncológico de pacientes en quienes se ha encontrado solo un ganglio comprometido que podría estar dando cuenta de un cáncer oculto; para el control y seguimiento del tratamiento con quimioterapia; en mujeres de alto riesgo, como quienes son portadoras de la mutación BRCA1 y BRA2, o contar con antecedentes familiares de cáncer de mama u ovarios; en mujeres cuyas mamografías y ecografías no arrojan resultados concluyentes y en aquellas que por diversas razones (claustrofobia, obesidad mórbida u otras) no pueden ser sometidas a una resonancia magnética.

Mamografía de pieza operatoria:

Estudio radiológico del espécimen quirúrgico o a los cilindros de biopsias, para orientación del estudio histológico.

Anatomía y fisiología

La mamografía es el estudio radiológico de la glándula mamaria y, como todo estudio de imagen, es la representación de los cambios morfológicos, fisiológicos y patológicos de la glándula mamaria, por lo que es fundamental conocer la anatomía con sus variantes y los cambios fisiológicos que ella sufre en las diferentes etapas de la vida.

Las mamas son estructuras glandulares situadas dentro de la fascia superficial de la cara antero-lateral del tórax, tanto en los hombres como en las mujeres se extienden desde la segunda hasta la séptima costilla y van desde el margen lateral de esternón hasta la línea axilar media. El músculo pectoral mayor se extiende en forma de abanico sobre el tórax, algunas fibras se insertan en la clavícula, otras en la escápula (borde externo o lateral), otras en los cartílagos costales y en la aponeurosis de los músculos oblicuos externos del abdomen, estas fibras se extienden en sentido lateral y cefálico insertándose en el tubérculo mayor del húmero, el recordar esto nos permite evaluar mejor la imagen en las dos proyecciones convencionales. El borde lateral del pectoral está en relación con la parte más externa de la mama, siendo importante la orientación del músculo para el mejor posicionamiento de la glándula. El músculo pectoral menor está ubicado por debajo del mayor,

extendiéndose desde el tercero, cuarto y quinto arcos costales y de ahí en sentido cefálico y lateral se inserta en la apófisis coracoides de la escápula, en ocasiones puede ser observado en la proyección medio-lateral oblicua como un segundo triángulo proyectado en axila.

El riego arterial de la mama está dado por tres vasos: la arteria axilar, que irriga la porción craneal de la mama; las arterias intercostales, que irrigan la porción lateral y la mamaria interna, que irriga la porción medial. De igual modo el drenaje venoso está dado por las venas correspondientes a estas arterias. El drenaje linfático se realiza desde los tejidos más profundos hacia la superficie a través de los linfáticos superficiales, estos drenan al plexo subareolar y de este a la axila, en pocos casos hay drenaje hacia el abdomen y mamaria interna. El drenaje linfático se realiza por dos grupos ganglionares, hacia los ganglios axilares (75 %) y hacia la cadena mamaria interna (25 %).

La inervación está dada principalmente por los nervios intercostales torácicos y de menor importancia por el plexo cervical.

Los conductos galactóforos se originan en el pezón en un número de quince a veinte, ramificándose cada ducto mayor cuando se dirigen al interior en ramas ductales menores segmentarios y subsegmentarios que finalizan en ductos terminales y en los extremos ciegos de los acinos de los lobulillos. Los ductos menores son la base estructural de la glándula, cuando la mujer se encuentra en la edad sexual madura al final de la segunda década, la mama posee cientos de ductos menores (lobulillos), los cuales disminuyen en número y tamaño después de cada embarazo, lactancia y con la edad, dando lugar a involución.

El cuerpo de la mujer tiene cambios de acuerdo a su estado genital y la mama también experimenta cambios en el patrón mamográfico.

La glándula mamaria de la mujer joven contiene poco tejido adiposo y abundante tejido fibroglandular de alta densidad radiológica, que dificulta identificar lesiones que pueden ser evaluadas con el ultrasonido de alta resolución, que es menos invasivo.

En la mujer en edad genital activa que ya ha tenido embarazos y experimentado los cambios propios de la lactancia, la glándula ha sido en mayor o menor grado infiltrada por tejido adiposo, lográndose una mejor visualización de las diferentes densidades a nivel mamográfico. El diagnóstico en estos casos se facilita.

Hay cambios durante el ciclo menstrual. Después de la ovulación, por efecto de la progesterona, existe un incremento del tamaño y de la tensión mamaria, presentándose en ocasiones mastalgia. El tejido mamario es más fino al inicio de la menstruación debido a la acción de los estrógenos, apareciendo los lobulillos más pequeños, menos densos y más aislados.

Habitualmente no hay grandes cambios entre las mamografías realizadas en las fases pre y post-menstrual, pero para reducir el dolor que produce la compresión sobre una mama edematosa es ideal realizarla si es posible, antes de la ovulación.

Durante el embarazo y la lactancia, la mama sufre profundos cambios, preparándose para su verdadera función que es alimentar al recién nacido, se observa un aumento de tamaño de los ductos menores, así como los acinos. El tejido graso se hace más denso por incremento del líquido intersticial.

En la fase de lactancia (desarrollo completo de la glándula), los conductos galactóforos se ensanchan por el contenido lácteo, siendo difícil la interpretación de la mamografía en este periodo.

Una vez que cesa la lactancia comienza la involución de los acinos, hay reducción más tardía de los conductos galactóforos, la mama se hace más pequeña, se adelgazan las ramificaciones y también se afecta el tejido conjuntivo, volviendo a adquirir un patrón de mama en reposo, ahora con mayor contenido graso.

La paciente senil en una evolución normal, cuando se produce el cese definitivo de la acción hormonal con la menopausia se produce la involución de la mama, pasando a ser el tejido graso su principal componente, se estrechan los conductos galactóforos, hay disminución del tejido conjuntivo con la consecuente pérdida de consistencia, hay flacidez. Generalmente la involución grasa no es simétrica. La mamografía es de un valor incalculable para el diagnóstico de la patología, en esta etapa.

Hoy en día, con el uso de terapia hormonal de reemplazo no ocurre la involución y se mantiene un patrón de mujer en edad genital activa, por lo cual es necesario completar la exploración con ultrasonido.

El patrón mamográfico involuciona, observándose que, a mayor contenido graso, el estudio aumenta su sensibilidad (ver figuras 5a, 5b, 5c, 5d, 5e, 5f, 5g y 5h).

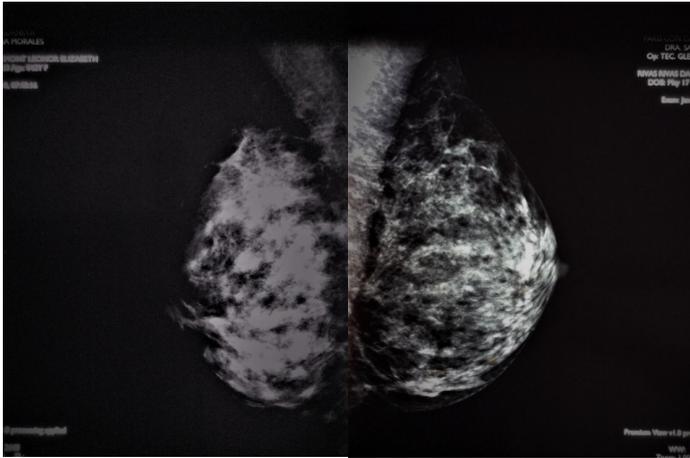


Figura 5a

Figura 5b

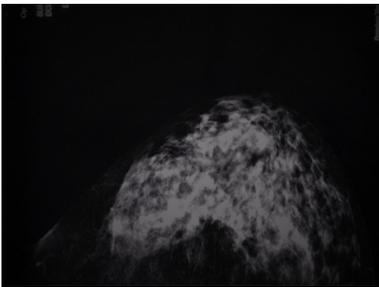


Figura 5c



Figura 5d



Figura 5e

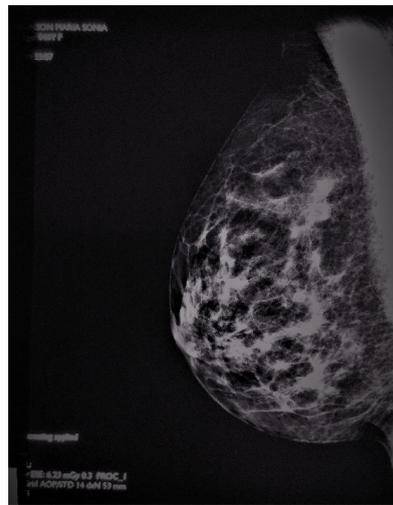


Figura 5f

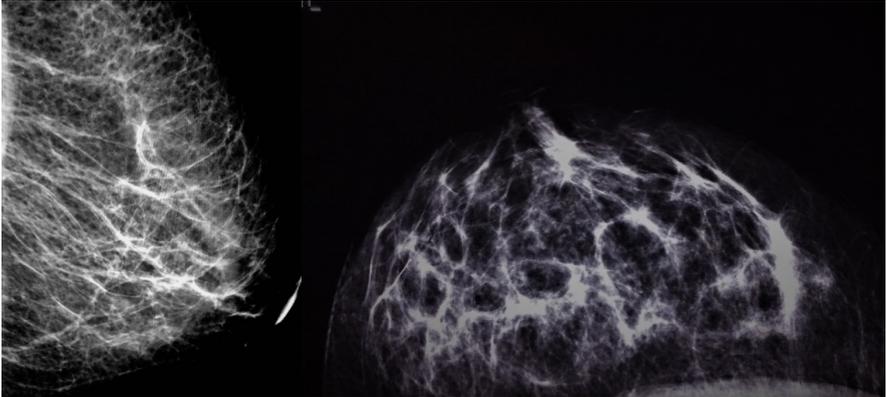


Figura 5h

Figura 5g

Figuras 5a, 5b, 5c, 5d, 5e, 5f, 5g y 5h. Se observan los diferentes patrones radiológicos, en los cambios involutivos normales, en donde hay infiltración por tejido graso, la densidad disminuye y la sensibilidad diagnóstica aumenta.

Interpretación de la mamografía

Para la interpretación del estudio mamográfico es importante recordar la anatomía radiológica, la evaluaremos de forma sencilla en las proyecciones convencionales, partiendo de la superficie a la profundidad.

La piel se visualiza como una línea densa de un espesor promedio entre 1 y de 2 mm, por debajo de la cual se encuentra una imagen lineal radiolúcida de un espesor variable de acuerdo a la cantidad de tejido graso contenido en el tejido celular subcutáneo.

Por detrás del pezón se observa el componente ductal, el cual puede ser más o menos fácil de visualizar de acuerdo con el contenido graso que lo rodea y su diámetro como imágenes lineales densas que no van más allá de los 20 mm de la base del pezón. Cuando se ven ductos en otras zonas puede considerarse como un patrón prominente. El diámetro ductal puede llegar a los 2 mm a nivel del seno lactífero, en ocasiones no hay diferenciación de estas líneas ductales y se ve una banda densa.

La glándula mamaria está representada por imágenes densas con un aspecto homogéneo, liso o micronodulares con áreas radiolúcidas intercaladas dentro de las mismas. Los ligamentos de Cooper representados como líneas densas curvas que atraviesan el subcutáneo y llegan a la dermis.

El espacio retromamario, una imagen radiolúcida al igual que el tejido celular subcutáneo será más visible de acuerdo al menor o mayor cantidad de tejido graso de la mama.

La parte más profunda corresponde al músculo pectoral mayor, más visible en la proyección mediolateral oblicua, en ocasiones en proyección cefalocaudal puede observarse.

En el interior de la glándula y proyectadas en el subcutáneo, se observan líneas densas correspondientes a trayectos vasculares venosos, los arteriales solo visibles si están calcificados.

Otras estructuras normales visibles son los ganglios intramamarios, generalmente ubicados en la parte externa o central, hoy en día por la alta resolución de las imágenes es más frecuente observarlos

Análisis de los hallazgos en mamografías

La imagen mamográfica se analiza en placas radiográficas en un negatoscopio de luz muy intensa, preferiblemente regulable, o en pantallas de una estación de trabajo en los mamógrafos digitales.

Para la ubicación de los hallazgos radiológicos la mama se divide en cuatro cuadrantes y en los radios de la esfera de un reloj. En sentido antero-posterior se consideran tres porciones: anterior o superficial (próxima a la piel), media y posterior o profunda (próxima al músculo pectoral).

El observador debe colocarse a una distancia moderada que le permita ver la totalidad de la imagen. Siempre conviene comparar las imágenes obtenidas de la mama derecha con la de la mama izquierda y ver las características de las densidades y si existen asimetrías. Los hallazgos pueden corresponder nódulos o masas, zonas de alteración, asimetrías generales o focales, densidades homogéneas y calcificaciones.

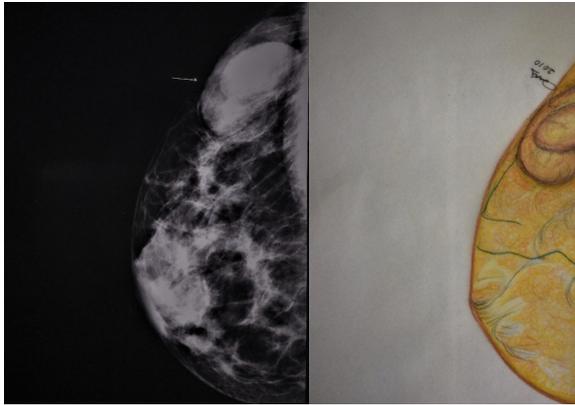
De cada uno de los hallazgos se describirá su ubicación por cuadrantes, radios, densidad, bordes y medidas en milímetros, distribución.

En todo hallazgo mamográfico se analizará la forma, densidad, contornos, tamaño en milímetros, si presenta o no de calcificaciones. Si solo son calcificaciones, el hallazgo es de suma importancia por su número y distribución. En ambos casos se especificará localización, ubicándolas en cuadrantes, radios y distancia en relación al eje del pezón.

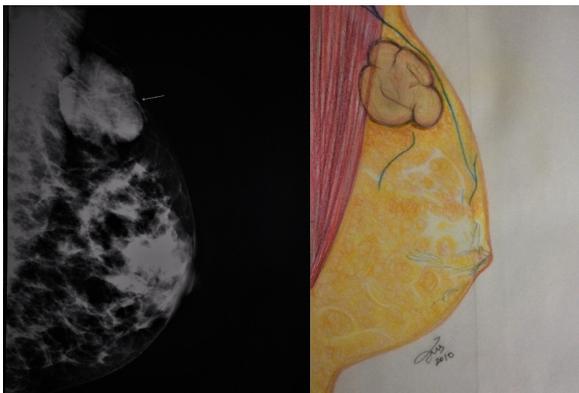
Nódulos o masas

Se describe su forma (redonda, oval, lobulada, irregular, distorsión de la arquitectura), densidad (puede ser igual o mayor al compararlo al parénquima circundante, o menor al ser similar al tejido graso, contornos (circunscritos, oscurecidos, microlobulados, indefinidos, finamente irregulares o francamente irregulares); si contiene calcificaciones (forma, tamaño, densidad, distribución), su análisis nos permitirá hacer el diagnóstico diferencial.

Un nódulo radiológico con densidad similar al parénquima, homogénea, de contornos definidos, pueden ser lobulados, generalmente único, en ocasiones múltiples, puede corresponder al fibroadenoma (ver figuras 6a y 6b).



Figuras 6a



Figuras 6b

Figuras 6a y 6b. Se observan tanto en el dibujo como en el estudio mamográfico las características benignas del cambio, contornos bien definidos en ocasiones lobulados, único o múltiple, presencia de un halo radiolúcido.

Si se observan en pacientes post-menopáusicas su evolución es de larga data y frecuentemente presentan gruesas calcificaciones en su interior, algunas muy voluminosas en forma de “cotufa” (ver figuras 7a y 7b) La naturaleza sólida se diagnostica con el ecosonograma mamario de alta resolución.



Figuras 7a



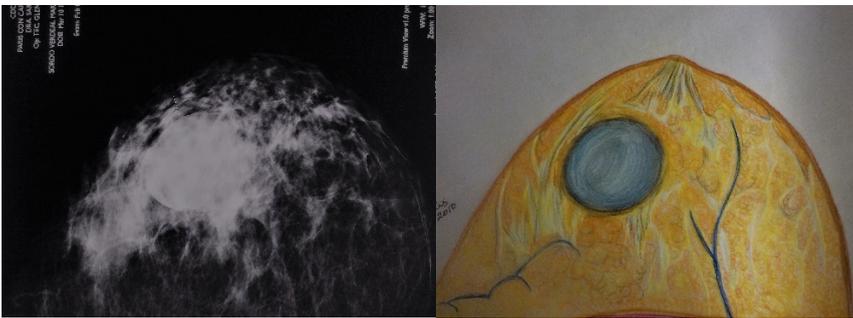
Figuras 7b



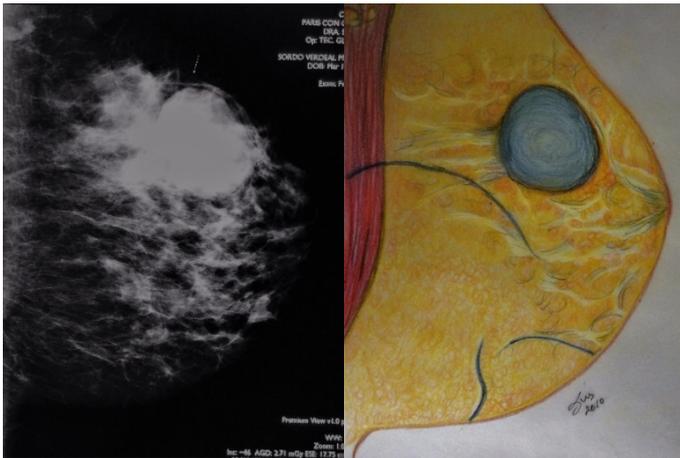
Figura 7c

Figuras 7a, 7b y 7c. En pacientes con nódulos sólidos de larga data pueden observarse calcificaciones gruesas en su interior, a veces estas ocupan la totalidad del nódulo.

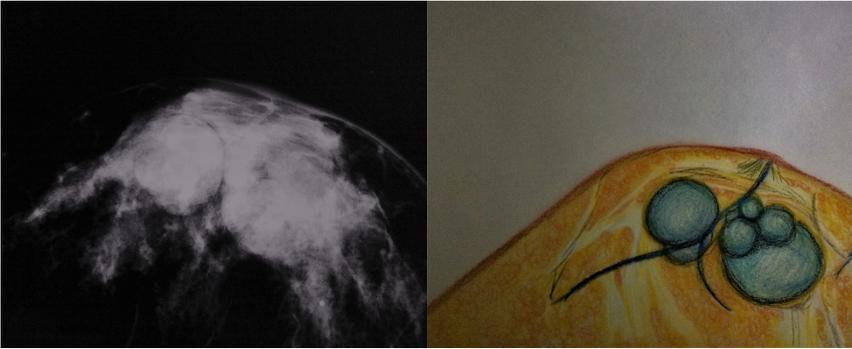
Nódulos múltiples, rara vez único, aislados o confluentes constituyendo conglomerados, contornos bien definidos o poco definido uno de ellos, presentes en forma bilateral, en ocasiones con calcificaciones que pueden modificarse al cambiar su posición en las diferentes proyecciones, conocidas como “leche de calcio”. Presentes en pacientes adultas en edad genital activa, menos frecuente en jóvenes, se presentan con clínica de mastalgia, nódulos mamarios y antecedentes o no de punción aspiración de los mismos, corresponden estos hallazgos a la condición fibroquística. El diagnóstico por imágenes se confirma con el ecosonograma de alta resolución (ver figuras 8a, 8b, 8c y 8d).



Figuras 8a



Figuras 8 b



Figuras 8c



Figuras 8d

Figuras 8a, 8b, 8c y 8d. Aunque no es frecuente un nódulo quístico único, se pueden observar los contornos, que se definen bien en la proyección céfalo-caudal, observándose poco definidos el posterior en la medio-lateral oblicua por el conectivo circundante y no estar a máxima tensión. Usualmente son múltiples, constituyendo conglomerados.

Nódulo o nódulos radiolúcidos bien definidos con bordes densos, finos, pueden presentar calcificaciones y en ocasiones bordes espiculares debido a un proceso inflamatorio en el caso de necrosis grasa. Están presentes en cualquier etapa de la vida activa de la mujer. En caso de antecedentes traumáticos, quirúrgicos, posterior a radioterapia, en inyección directa de parafina, en mamas voluminosas en oportunidades espontáneos. Se plantea el diagnóstico de lipoma (ver figura 9a).

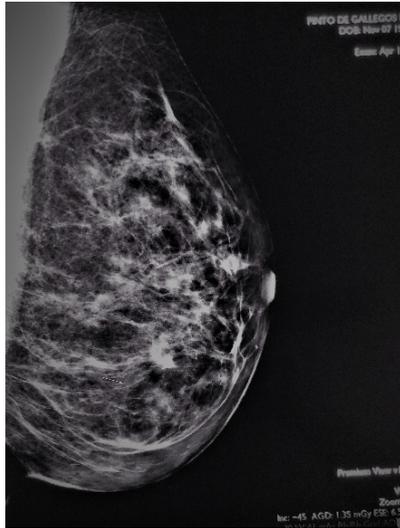


Figura 9a. Nódulo radiolúcido definido.

La característica de la liponecrosis es que pueden observarse imágenes radiolúcidas, definidas o dependiendo de la evolución un área espiculada, fibrosis y reacción desmoplásica. Puede haber calcificaciones pleomórficas al comienzo, para posteriormente ser toscas, distróficas con el centro radiolúcido, en forma de cáscara de huevo (ver figuras 9b, 9c, 9d y 9d1).



Fig 9 b

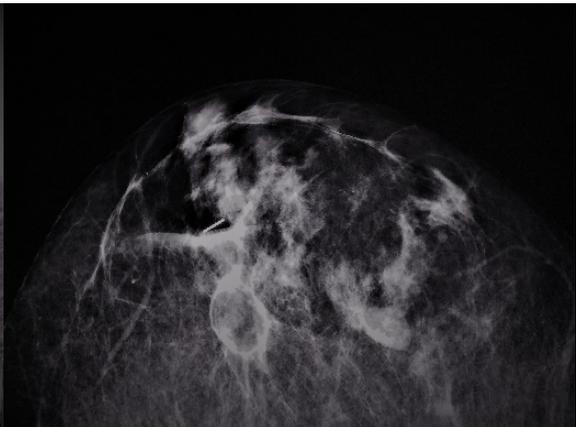


Fig 9 c

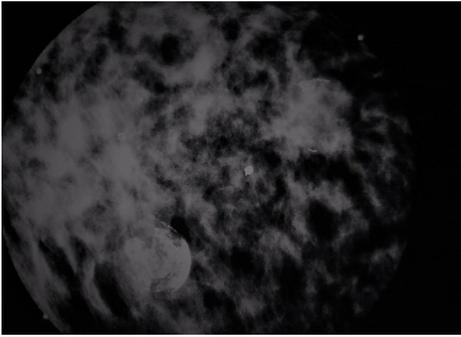


Figura 9d

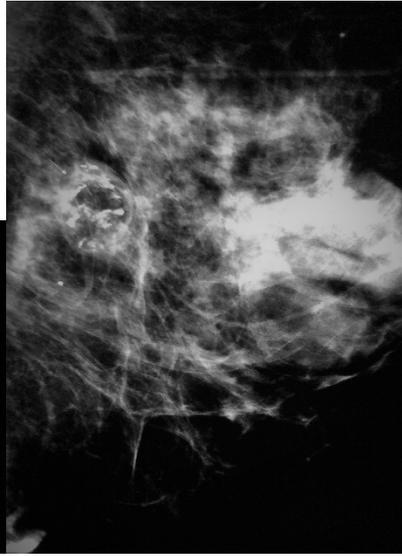


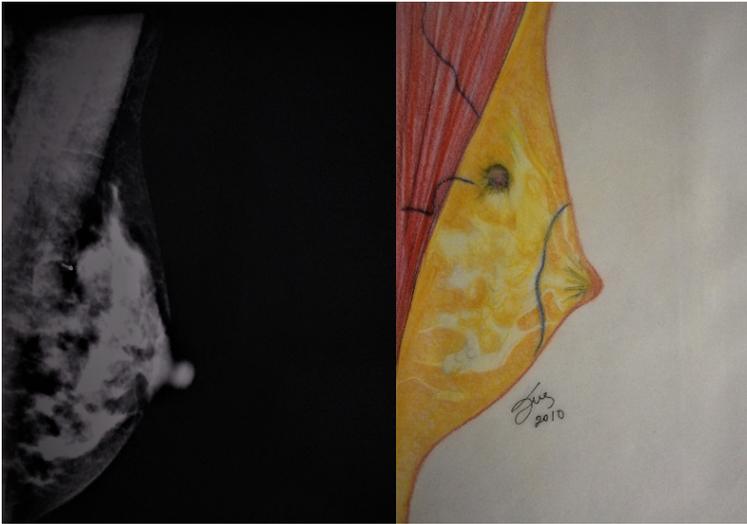
Figura 9d1

Figuras 9a, 9b, 9c y 9d. Obsérvese en la proyección medio-lateral oblicua izquierda un nódulo (flecha) radiolúcido, definido, con bordes finos, característicos de un lipoma. En las imágenes 9b y 9c las características presentes de nódulo radiolúcido de bordes densos e irregulares con calcificación parcial de sus paredes, característica observada en la liponecrosis, en este caso, post-quirúrgica (ver marcaje colocado en la piel de la cicatriz). La siguiente imagen muestra un nódulo radiolúcido con calcificaciones en forma de “cascara de huevo”.

Un nódulo de densidad aumentada, contornos finamente espículas o con gruesas espículas, con microcalcificaciones en su interior, menos densa la periferia, en ocasiones con trayectos vasculares anómalos, orientan al diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante, siendo los más frecuentes (ver figuras 10a, 10b, 10c, 10d).



Figuras 10a



Figuras 10b

Figuras 10 a y 10b. En los esquemas se representa, para mejor visualización en la imagen mamográfica, el hallazgo de un nódulo más denso de contornos finamente irregulares ubicado en la unión de los cuadrantes superiores tercio posterior.

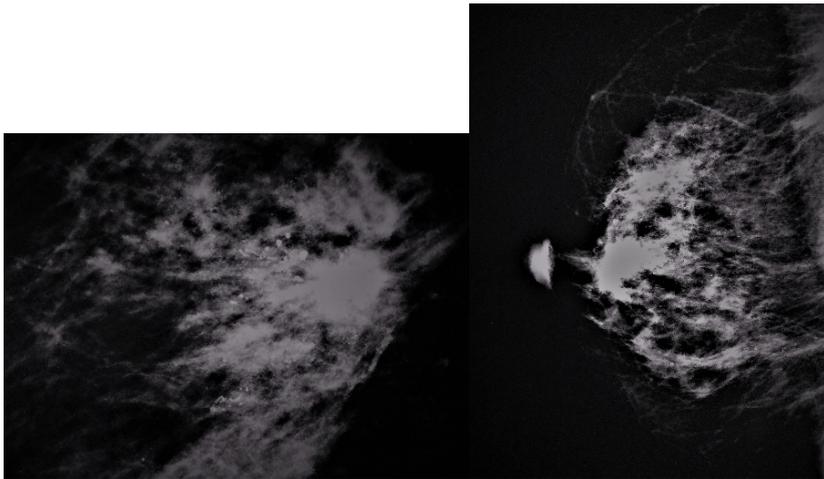


Figura 10c

Figura 10d

Figuras 10c y 10d. En la región centromamaria radio 9, se observa un nódulo denso, espicular, con calcificaciones gruesas y finas, heterogéneas, de diferentes densidades, presentes dentro del nódulo, por fuera del mismo se observa que siguen una distribución de aspecto segmentario.

Dependiendo de la cercanía a la piel, al sistema ductal principal o del tipo histológico se puede observar cambios en los tegumentos (ver figuras 11a, 11b, 11c, 11d, 11e, 12 y 13).



Figuras 11a



Figuras 11b

Figuras 11a y 11b. Ubicado en la unión de los cuadrantes internos hacia la región central observamos tanto en los dibujos esquemáticos como en la imagen mamográfica un nódulo más denso en la parte central menos en la periferia, con espículas, algunas de estas llegan a la dermis retrayéndola, al igual que al pezón.

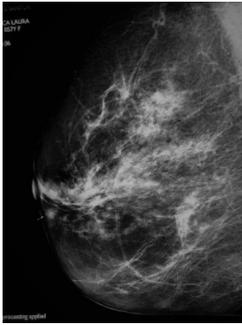


Figura 11c

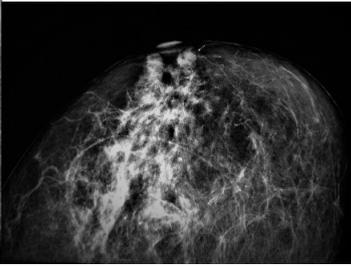


Figura 11d

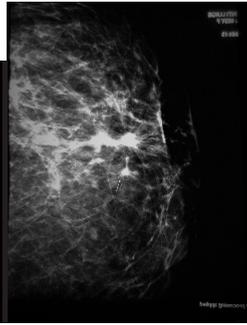


Figura 11e

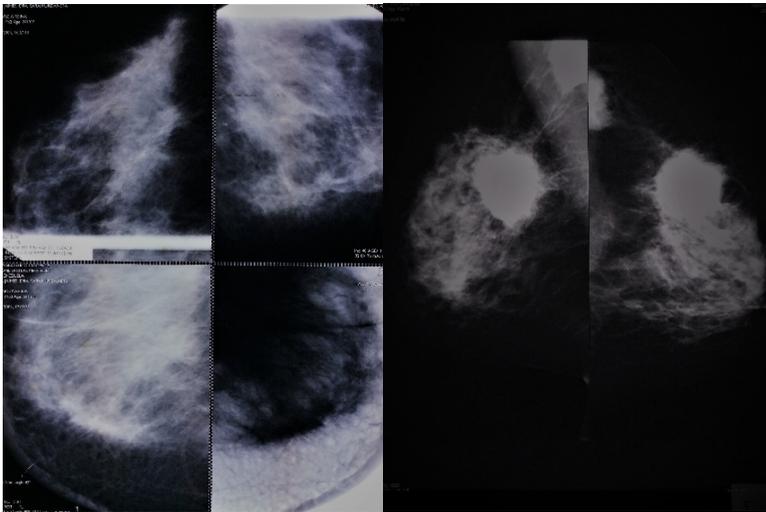


Figura 12

Figura 13

Figura 12. En la imagen inferior podemos observar el engrosamiento de la piel, el subcutáneo muestra visualización de trayectos que llegan a la dermis.

Figura 13. Se observa en el cuadrante superoexterno voluminoso nódulo de contornos irregulares, a nivel de la axila se visualiza un conglomerado adenopático denso y de contornos irregulares cuyas características nos orientar a sospechar de metástasis.

No todas las lesiones van a presentar el volumen y las características descritas, en ocasiones el diagnóstico se realiza por visualización de trayectos que llegan a pequeñas alteraciones que, aunque no presentan las características “típicas”, los cambios sutiles nos orientan al diagnóstico de sospecha, por lo cual es importante educar a la paciente para conservar sus imágenes

y llevarlas a sus controles sucesivos, la mínima modificación, nos puede orientar a realizar un diagnóstico temprano (ver figuras 14a, 14b, 15a y 15 b).

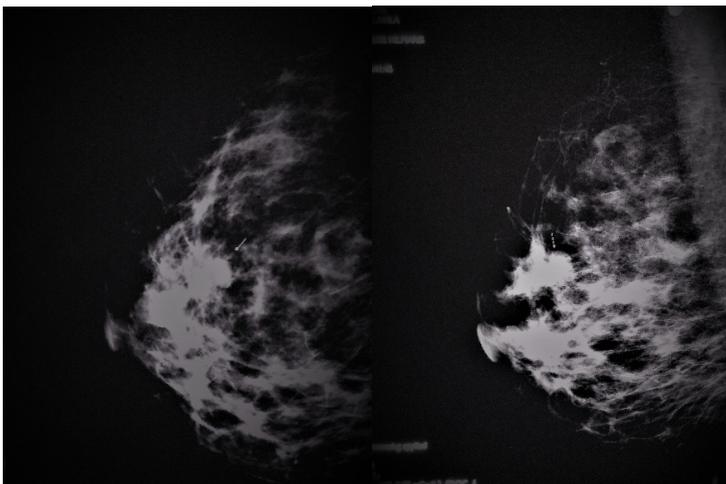


Figura 14a

Figura 14b

Figuras 14a y 14b. Se observa en las proyecciones mamográficas en el cuadrante supero externo, tercio anterior, un nódulo de densidad similar al parénquima, de contornos (flechas) unos definidos otros finamente espiculares, con grado de sospecha en una paciente postmenopáusica.

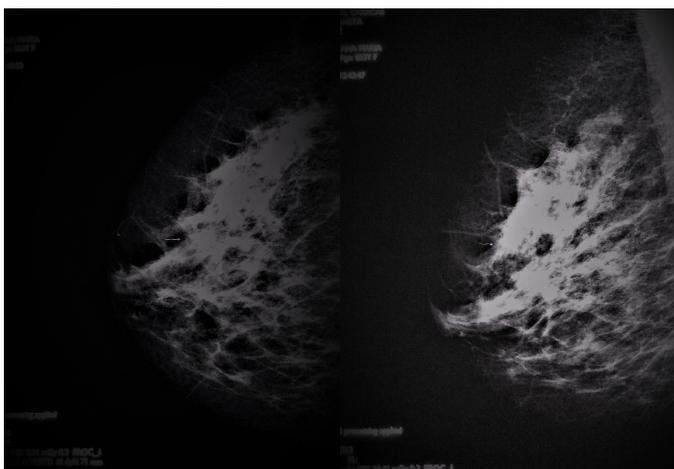


Figura 15a

Figura 15b

Fig 15 a y b En el cuadrante superoexterno, radio 10, tercio anterior, se visulaiza imagen nodular, de densidad similar al parenquima y con bordes finamente espiculares, con signos de sospecha, resultando al estudio histologico un carcinoma ductal infiltrante.

Sin embargo, solo hay entre un 5 a 10 % de las lesiones malignas que se presentan como un nódulo de densidad similar al parénquima, homogéneo o con la parte central ligeramente más densa, de contornos definidos o microlobulados, sin calcificaciones en su interior, que representan los signos de lesiones de sospecha de bajo grado nuclear, la mayoría de densidad similar al parénquima circundante y con bordes finamente espiculares.

Zonas de alteración o asimetrías generales o focales:

En estos casos es de suma importancia el conocimiento de los antecedentes. En ausencia de traumas o intervenciones quirúrgicas, la imagen cobra mayor relevancia. Hay que recordar que las asimetrías focales pueden deberse a variantes anatómicas, ya que el desarrollo e involución mamaria no es del todo simétrica (ver figuras 16a y 16b).

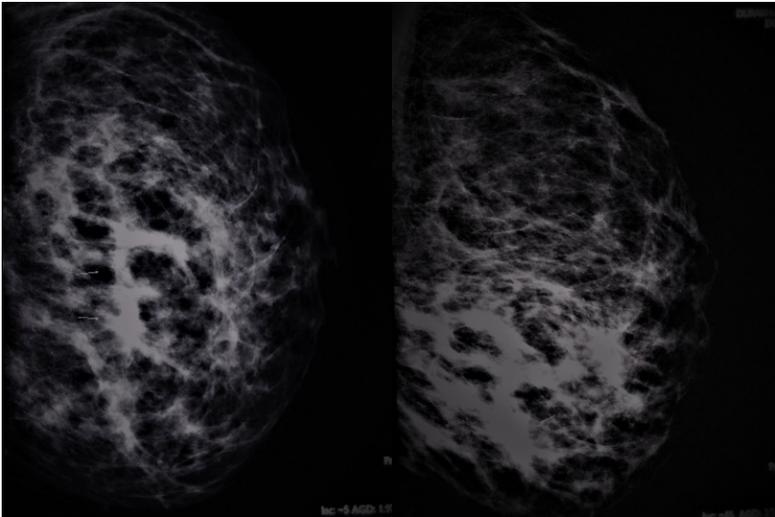


Figura 16^a

Figura 16b

Figuras 16a y 16b. En la imagen mamográfica se observa en el cuadrante inferointerno (flechas) imagen de alteración y asimetría del parénquima, en una mama voluminosa. Al no existir hallazgos clínicos ni de otros métodos de imagen, podemos concluir que se trata de una variante anatómica.

Las proyecciones adicionales y localizadas, así como la comparación con estudios previos nos darán mayor seguridad en la interpretación (ver figuras 17a y 17b).

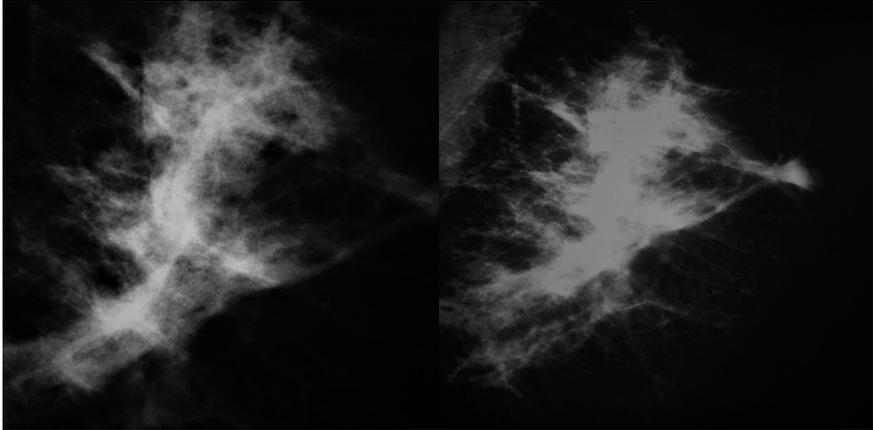


Figura 17a

Figura 17b

Figuras 17a y 17b. En la región centromamaria se observa imagen densa de distorsión del parénquima ubicada en tercio medio, se visualiza retracción mínima del pezón. Más visible en la medio-lateral oblicua (17b). Al examen clínico el hallazgo coincide con zona de induración, se impone la histología.

Para el diagnóstico de cicatriz radial se debe evaluar la densidad, si hay o no masa central precisa, generalmente el centro es radiolúcido, el 33 % puede presentar calcificaciones. La evaluación complementaria con compresión-focal-magnificación nos aportará mejor detalle, pero puede variar su forma en las diferentes proyecciones. Debe hacerse diagnóstico diferencial con carcinoma.

Puede haber engrosamiento cutáneo y aumento difuso de la densidad mamaria, engrosamiento trabecular, distorsión arquitectural, densidad asimétrica focal, rara vez una masa y con cambios clínicos de edema, eritema y calor. En esos casos, hay que descartar el carcinoma inflamatorio.

Densidades homogéneas:

Un cambio fibroepitelial que puede estar presente en las diferentes etapas de la vida, aun en la postmenopáusica tardía, puede manifestarse como un aumento de densidad localizado o generalizado, sin evidencia de imagen nodular, debido a un incremento del tejido conectivo tanto interlobulillar como intralobulillar. Conviene completar la evaluación con ecosonograma mamario para observar si hay cambios ocultos de acuerdo al riesgo propio de la paciente, incluso llegar en algunos casos a la RM con gadolinio.

Calcificaciones:

Las calcificaciones pueden ser benignas, de sospecha o francamente malignas.

Las calcificaciones benignas incluyen: vasculares, cutáneas y propias de las patologías benignas. Por sus características: densidad, distribución, tamaño, se establece el diagnóstico diferencial.

Las calcificaciones anatómicas “normales” (ver figuras 18a y 18b), como la de los vasos arteriales se caracterizan por ser paralelas entre sí, siguen trayectos tortuosos pudiendo ser fácilmente reconocidas, sin embargo, al comienzo y si el trayecto calcificado es corto y en una sola pared vascular se pueden confundir con foco de microcalcificaciones, y se necesitan proyecciones adicionales para su mejor caracterización.

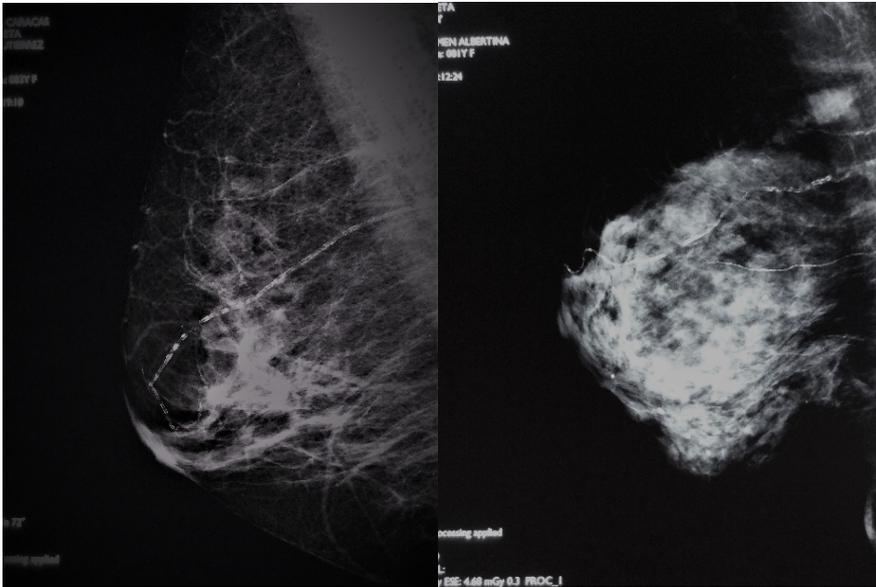


Figura 18a

Figura 18b

Figuras 18a y 18b. Diferentes densidades en la glándula mamaria, se observa fácilmente el trayecto vascular calcificado.

Las cutáneas generalmente poligonales con centro radiolúcido pueden estar presentes en cicatrices o en el interior de las glándulas sudoríparas (ver figura 19).

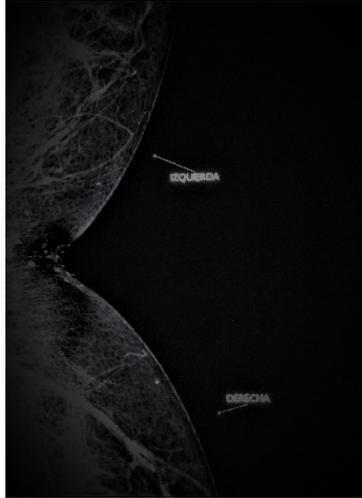


Figura 19. En la proyección de cuadrantes internos (CV) obsérvese en el surco intermamario las características de las calcificaciones presentes en la dermis.

Las calcificaciones de “leche de calcio”, las cuales cambian de forma en las diferentes proyecciones, redondeadas, borrosas en la proyección céfalo-caudal y en forma de tazas de té en la medio-lateral oblicua o lateral de 90°, son de tamaños variables, generalmente bilaterales, están presente en los quistes pequeños.

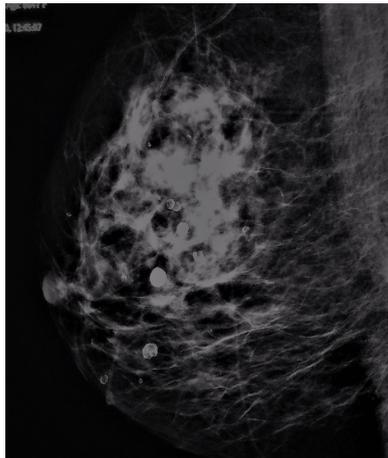


Figura 20. Se observan múltiples imágenes redondeadas, radiolúcidas, con calcificaciones parciales o completas de las paredes, características de la liponecrosis calcificada.

Calcificaciones en forma de cáscara bordeando parcial o totalmente nódulos radiolúcidos, vistas en la liponecrosis calcificadas (ver figura 20).

Las puntiformes redondeadas, pequeñas, bien definidas, agrupadas o dispersas, en ocasiones se asocian a densidades mamográficas, en su seguimiento en mamografías sucesivas pueden aumentar o disminuir. Hay que observar si no hay grupos heterogéneos, ya que esto sugiere la presencia de una lesión maligna.

Calcificaciones densas, gruesas, cilíndricas con un patrón ductal que se ramifican desde el pezón, sus bordes lisos, de tamaño variable, frecuentemente bilateral, suelen estar presentes en ectasia ductal (ver figura 21).

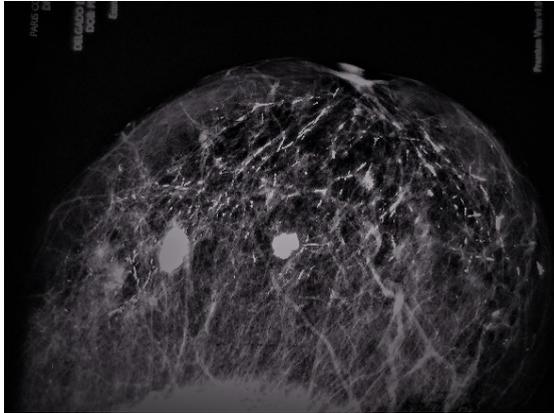


Figura 21. Calcificaciones densas, gruesas, cilíndricas en forma de barrotos, con un patrón ductal, típicas de la patología ductal inflamatoria crónica. Igualmente se observan dos grupos de calcificaciones gruesas, agrupadas con típica forma de "cotufa" características de los fibroadenomas calcificados.

Las microcalcificaciones son de suma importancia, ya que en ocasiones pueden ser el primer signo de sospecha presente en la mamografía. Su forma, densidad y distribución segmentaria nos ayuda al diagnóstico diferencial. Diferentes densidades, granulares (ver figuras 22a y 22b), en forma de ramas o barrotos, pleomórficas, heterogéneas, de distribución lineal, ramificada y segmentaria siguiendo un trayecto ductal con alteración o no del parénquima, características de las calcificaciones de sospecha (ver figuras 23, 24a, 24b, 24c, 24d y 24e). Hay casos, especialmente en focos pequeños, que es de gran utilidad la proyección de compresión-focal-magnificación en dos proyecciones (15).



Figura 22a



Figura 22b

Figuras 22a y 22b. Calcificaciones agrupadas de diferentes densidades, granulares, obsérvense que están presentes dentro de imágenes tubulares (ductos) siendo de alta sospecha.

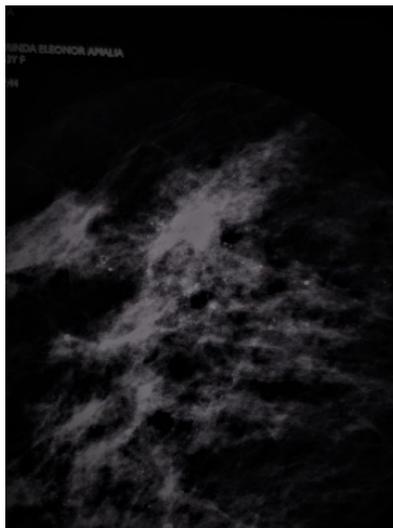


Figura 23. Diferentes densidades, granulares, pleomórficas, heterogéneas, de distribución lineal, ramificadas y segmentarias en una zona de alteración del parénquima presentes en las calcificaciones de sospecha.

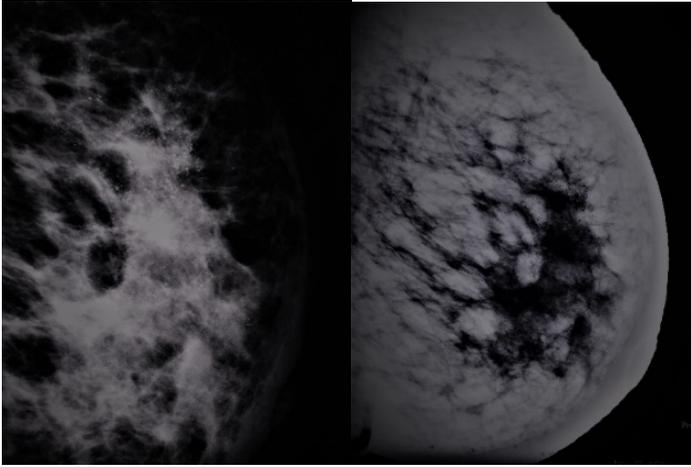


Figura 24a

Figura 24b

Figuras 24a y 24b. La imagen en negativo y positivo de la mamografía nos muestra múltiples microcalcificaciones pleomórficas, heterogéneas, de distribución lineal, ramificadas y segmentarias siguiendo un trayecto ductal con alteración del parénquima. Obsérvese en este caso también la alteración del subcutáneo y tegumentos.

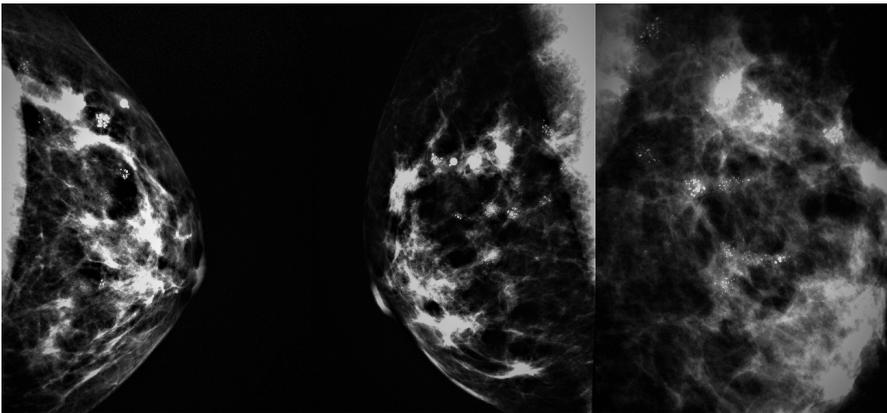


Figura 24c

Figura 24d

Figura 24e

Fig 24c, 24d y 24e. Se observan diferentes focos de microcalcificaciones de distintas morfologías y densidades, algunas siguiendo trayectos ductales y de distribución segmentaria, ubicadas en cuadrante superoexterno y region centromamaria, características de alta sospecha y multicentricidad. Se colocó punto metálico en la piel del hallazgo clínico.

Hallazgos mamográficos post-quirúrgicos

Estos dependerán de la cirugía realizada.

En mamoplastia reductora se observarán cambios en el conectivo, alteración en la banda ductal, así como en los tegumentos (ver figuras 25a y 25b), en ocasiones gruesas calificaciones por necrosis grasa (figuras 25c y 25d) e imágenes nodulares dentro de la glándula o en contacto con la piel (flechas), en relación con complicaciones postoperatorias.

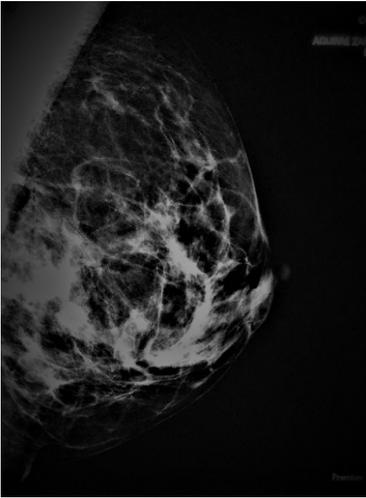


Figura 25a

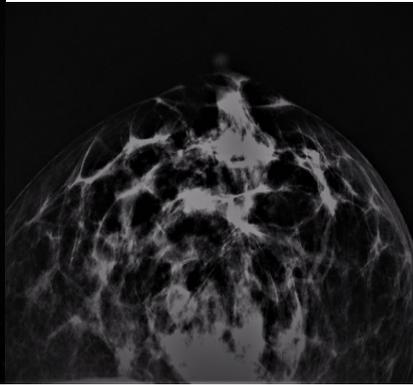


Figura 25b

Figura 25a y 25b. Obsérvese la alteración del conectivo, banda ductal y tegumentos, posterior a una mamoplastia reductora.

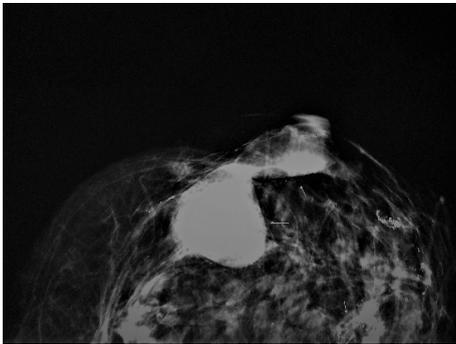


Figura 25c

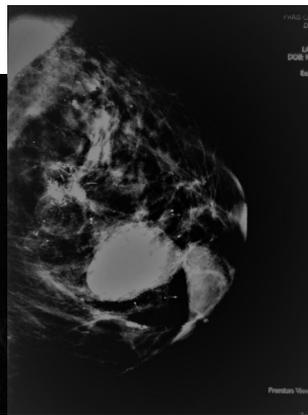


Figura 25d

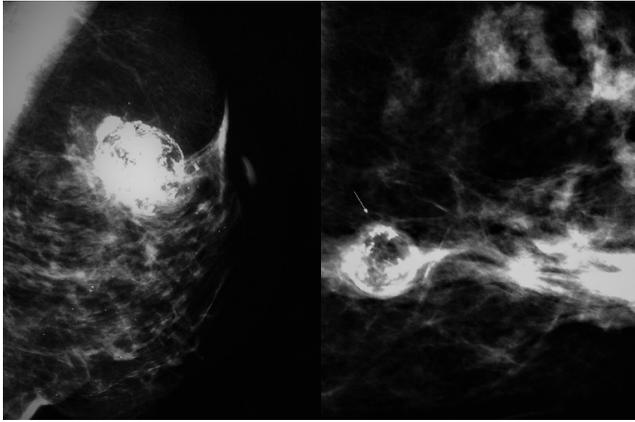


Figura 25e

Figura 25f

Figuras 25c, 25d, 25e y 25f. Presencia de gruesas calcificaciones por necrosis grasa e imágenes nodulares proyectadas dentro de la glandula algunas (25c y 25d) en contacto con la dermis (flechas), en relacion con complicaciones post-quirúrgicas.

Inyecciones estéticas, implantes de solución fisiológica, implantes de silicona ambas retromamarias o retropectoraes, reconstrucciones, complicaciones.



Figura 26a

Figura 26b

Figuras 26a y 26b. La inyección de material oleoso, cera o biopolímeros en el parénquima mamario, muestra en estos casos diferentes hallazgos como imágenes lineales densas que representan los linfáticos y el árbol ductal, también se visualizan imágenes redondeadas, bien definidas y de diferentes diámetros.

Inyecciones estéticas

La inyección de material oleoso o de cera en el parénquima mamario se visualiza como imágenes lineales densas que representan el árbol ductal que en ocasiones se calcifican, también se visualizan imágenes redondeadas bien definidas de diferentes diámetros, puede haber fibrosis (ver figuras 26a y 26b). La interpretación tanto de la mamografía como del ecosonograma puede ser difícil y no llegarse al diagnóstico por estos métodos. En esos casos debe realizarse RM en T1 con contraste para hacer el diagnóstico de cáncer. Si es necesario la biopsia puede ser guiada por RM.

Implantes

En prótesis rellenas de solución salina en posición retromamaria o retropectoral, deben realizarse las proyecciones de inclusión y desplazamiento para que la mamografía permita evaluar el tejido glandular. El implante es semiopaco, a menudo se observan pliegues y las válvulas de las prótesis, la superficie es lisa o con textura. Poco frecuente la cápsula. Es necesario completar la evaluación glandular con ecosonograma mamario.

En implantes de silicona, la evaluación igualmente con imágenes de inclusión y desplazamiento de la prótesis para evaluar el tejido glandular, su ubicación retromamaria o retropectoral (ver figuras 27a y 27b).

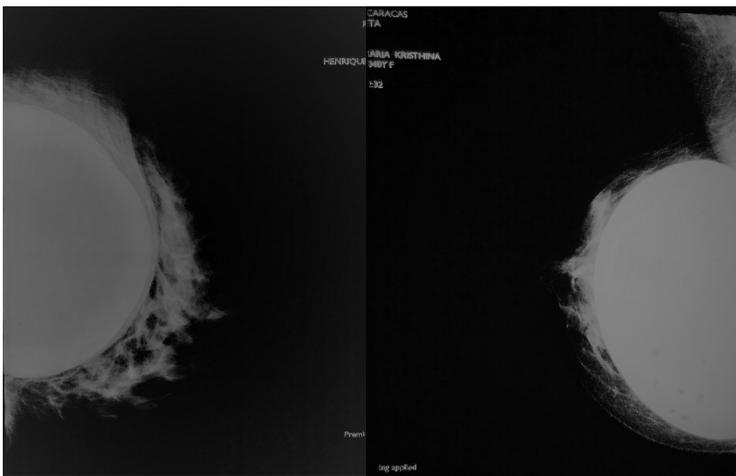


Figura 27a

Figura 27 b

Figura 27a y 27b. En las mamografías se observan las diferentes ubicaciones de los implantes mamarios: retromamario (67a) y retropectoral (27b).

El implante es denso, de superficie lisa o texturizada, pueden observarse signos de cápsula fibrosa, esta puede deformar el contorno del implante o hacerlo más redondeado (ver figura 27c), el habitualmente es oval.

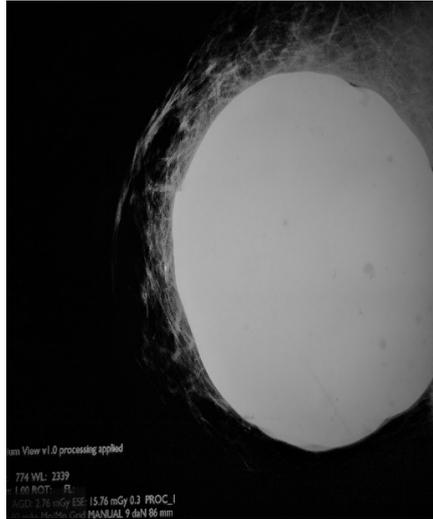


Figura 27c

Figura 27c. Clara deformidad de la superficie del implante por presencia de fibrosis, estamos ante los signos de capsula.



Figura 28a

Figura 28 b

Figura 28 c

Figuras 28 a, 28b y 28c. En las proyecciones de inclusión (28a y 28b) se observan gruesas calcificaciones por delante del musculo pectoral, “bordeando” el mismo. Al realizar las proyecciones de desplazamiento se observan que están ubicadas en las paredes de la capsula fibrótica del antiguo implante (figura 28c), el cual fue retirado y colocado uno nuevo, en el espacio retropectoral.

La superficie puede formar calcificaciones, las cuales se observan paralelas a la superficie del implante. En ocasiones, al retirar las prótesis y reubicarlas, podemos observar las calcificaciones en la capsula fibrótica, al realizar proyecciones de desplazamiento (ver figuras 28a, 28b y 28c). Debe completarse la evaluación glandular con ecosonograma mamario.

Siempre que sea necesario por condiciones propias de cada paciente la RM con gadolinio se aconseja.

La ruptura intracapsular puede ser difícil de diagnosticar solo por mamografía, el ecosonograma y la RM nos ayudan a este diagnóstico, si se observa deformidad parcial de la prótesis que protruye puede ser indicativo de la ruptura (ver figuras 29a y 29b).

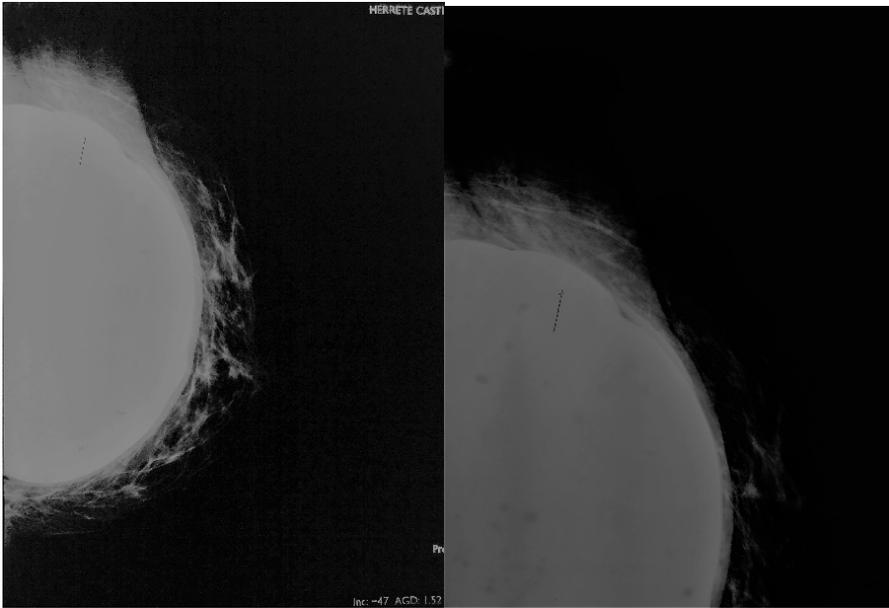


Figura 29a

Figura 29b

Figuras 29a y 29b. Se observa deformidad parcial del implante, que protruye, puede ser indicativo de ruptura intracapsular.

La extracapsular es fácilmente visible en la mamografía. Puede evidenciarse silicona libre en el parénquima glandular, observándose en los trayectos linfáticos y depósitos a nivel ganglionar (ver figura 30a, 30b, 30c y 30d).

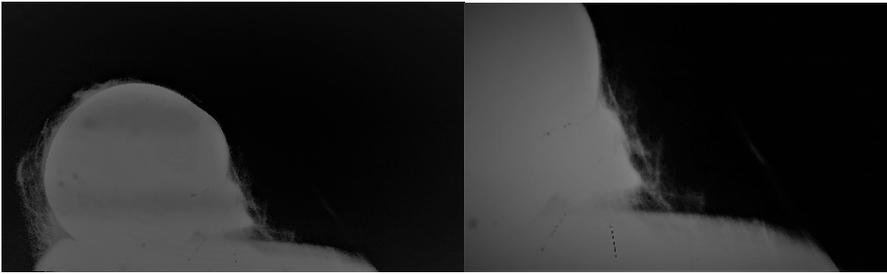


Figura 30a

Figura 30b

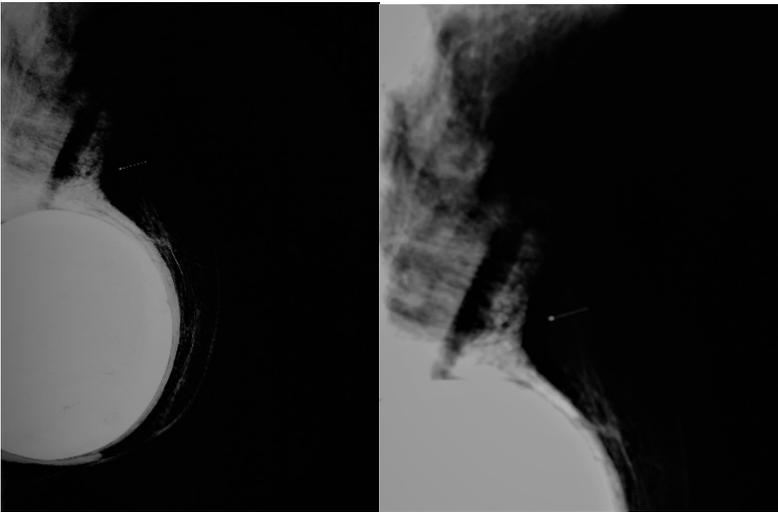


Figura 30c

Figura 30d

Figuras 30a, 30b, 30c y 30d. Puede evidenciarse silicona libre en el parénquima glandular, en otro caso se observan trayectos linfáticos y depósito de material estético a nivel ganglionar.

Reconstrucciones post-mastectomías

Pueden realizarse con prótesis y las características de ellas son similares a las propias de la mamoplastia de aumento, con excepción de los cambios en tegumentos y la ausencia de tejido glandular.

Hoy en día se practican con frecuencia reconstrucciones con colgajos miocutáneos, otras veces mixtas añadiéndoles prótesis. Cada uno de ellos dependerá de la paciente a la cual se le realizará el procedimiento.

En el primer caso el “cono glandular” constituido por un área más o menos densa dependiendo del músculo y la cantidad de tejido graso desplazado, se observa con frecuencia en la parte posterior en donde se coloca el colgajo un área densa irregular de fibrosis, pudiendo existir calcificaciones más o menos gruesas típicas de la necrosis grasa. En la segunda eventualidad se le añade la presencia de prótesis. El control mamográfico dependerá del clínico y se aconseja para observar la posibilidad de recidiva en caso de carcinoma con extensión intraductal y multifocalidad (ver figuras 31a y 31b).

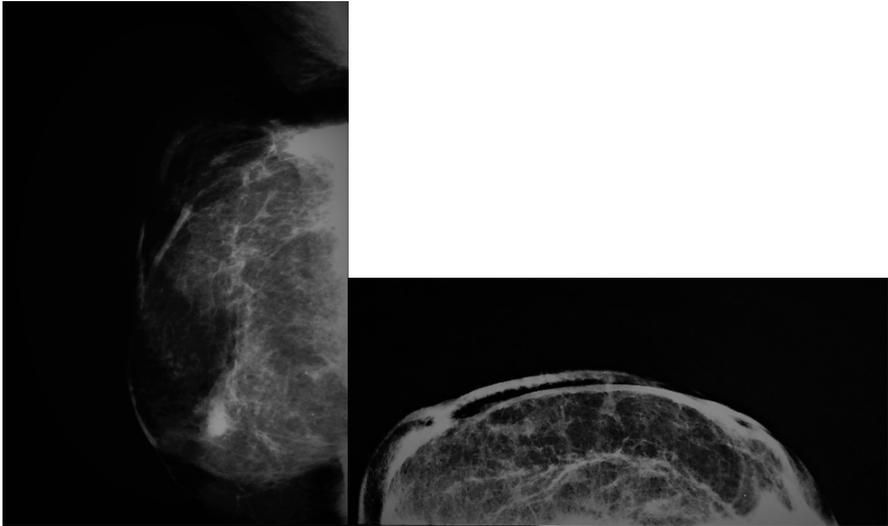


Figura 31a

Figura 31 b

Figuras 31a y 31b. Hoy en día se practican con frecuencia reconstrucciones con colgajos miocutáneos. El control mamográfico dependerá del clínico y se aconseja observar la posibilidad de recidiva en caso de carcinoma con extensión intraductal y multifocalidad.

Evaluación de complicaciones

Estas pueden ser agudas y tardías. Para las primeras, la clínica y ecsonograma serán suficientes para su evaluación. Las tardías son importantes de evaluar con detenimiento, ya que pueden hacernos pensar, en un comienzo, en pacientes operadas por cáncer de mama, en lesiones residuales o en recidivas.

Pueden presentarse calcificaciones características de la necrosis grasa en mamoplastias reductoras o en pacientes con tratamiento oncológico preservador (mastectomía parcial + radioterapia), en ocasiones calcificaciones de

los hilos de suturas. El 33 % de las mamas tratadas con cirugía y radioterapia presentan calcificaciones en el lecho quirúrgico después de los dos a tres años, si la paciente recibe quimioterapia estas son más frecuentes.

En toda paciente tratada con cirugía preservadora oncológica que haya presentado microcalcificaciones preoperatorias, es aconsejable la realización de mamografía de la pieza quirúrgica para que el cirujano tenga la certeza de su extirpación. De no tener esta disponibilidad en el centro hospitalario, se debe realizar un control previo al tratamiento radiante para evaluar el lecho quirúrgico antes de los cambios radioterápicos, de esa manera evitar dudas en los controles posteriores.

Los seromas son agudos, la clínica y ecosonograma dan el diagnóstico; sin embargo, se pueden hacer crónicos posterior a la radioterapia y configurar un nódulo más o menos definido, presente en el lecho quirúrgico.

El reporte debe ser realizado de manera clara, tratando de concluir con un diagnóstico de los hallazgos y sugerir el seguimiento. Es importante utilizar la clasificación de BI-RADS para de esta manera tener un mismo lenguaje (16).

El ACR BI-RADS es un documento dinámico y por ello adaptable a los avances científicos y a las necesidades clínicas, la última actualización fue realizada en el 2013 (previas en los años 1993,1995, 1998 y 2003), incluyendo subdivisiones en la categoría 4 (a, b y c) e incluir la categoría 6. También en esta última edición se incluyeron las versiones para ultrasonido y resonancia magnética.

El BI-RADS describe cuatro patrones mamográficos que van a depender del porcentaje de tejido graso, conjuntivo y epitelio, lo cual nos dará un mayor o menor grado de exactitud en el diagnóstico (17) (18) (19).

ACR Descripción Exactitud diagnóstica:

- ACR A (ya no 1) Liposustituida (ya no 25% de densidad) Muy Alta.
- ACR B (ya no 2) Parcialmente Liposustituida (ya no 25-50% de densidad) Alta.
- ACR C (ya no 3) Densas y heterogéneas (51 a 75% de densidad) Limitada.
- ACR D (ya no 4) Muy densas (ya no 75 al 100% de densidad) Limitada.

Estos patrones son subjetivos. No obstante, son de utilidad para la orientación y descripción de los hallazgos y la disminución de la sensibilidad de la mamografía para el diagnóstico de lesiones pequeñas va a depender de ello. También es importante conocer la descripción de las categorías BI-RADS, las cuales nos van a orientar en el seguimiento de los hallazgos.

El BI-RADS describe las siguientes categorías:

Categoría 0: Esta categoría fue descrita inicialmente en los casos que necesitan proyecciones adicionales inmediatas para aclarar contornos de nódulos o grupo de calcificaciones. Hoy se utiliza la categoría 0 en los casos anteriores o cuando no se cuenta con estudios previos para comparar y concluir con un diagnóstico. Debe ser cambiada la categoría al revisar los estudios complementarios o al comparar con los previos y aclarar el diagnóstico.

Categoría 1: El examen es negativo para malignidad y no se observan lesiones focales.

Categoría 2: El examen reporta hallazgos típicamente benignos como nódulos muy bien definidos, densos o radiolúcidos, nódulos con calcificaciones gruesas (cotufas). Calcificaciones vasculares, anilladas (cutáneas), en forma de suturas, en bastón (ductales secretoras) y puntiformes dispersas bilaterales (acinares). Distorsiones de la arquitectura en relación con cirugía, signos de esteatonecrosis, asimetrías focales sin hallazgo palpatorio.

Categoría 3: Los hallazgos mamográficos deben tener una alta probabilidad de benignidad, por ejemplo, nódulos redondos u ovals parcialmente definidos (75 %), no calcificados, el ultrasonido reporta que es sólido, calcificaciones agrupadas redondeadas puntiformes de aspecto lobular, asimetrías focales, si estos hallazgos no evolucionan en los controles periódicos (dos a tres años) la categoría debe cambiar a 3, si cambian en progresión deberían pasar a 4.

Categoría 4: Los hallazgos no presentan todas las características morfológicas del cáncer de mama, pero tienen una probabilidad de contraindicación y malignidad. Antes se señalaba que: “deberá considerarse tomar material histológico mediante algún método de biopsia”. En esta quinta edición se recomienda biopsia excepto contraindicación y se sugiere recomendar la guía (estereotaxia o bajo guía ecográfica). Se tiende a subdividir las en 4A (baja 2-10 %), 4B (intermedia 10-50 %) y 4C (alta 50-95 %) de acuerdo al menor o mayor grado de sospecha, todas deben ir a biopsia.

Categoría 5: El grado de sospecha del hallazgo mamográfico es alto; por ejemplo, nódulos espiculares, microcalcificaciones pleomórficas, lineales en ramas siguiendo un aspecto lineal y segmentario.

Categoría 6: Esta categoría está reservada para lesiones con biopsia previa y comprobada malignidad antes de recibir tratamiento.

De manera esquemática podemos resumir en el siguiente esquema las categorías, su significado y las recomendaciones para su seguimiento:

Categorías-Hallazgos-Recomendaciones

- 0 Incompleto: Estudio adicional
- 1 Normal: Control anual
- 2 Benigno: Control anual
- 3 Probablemente Benigno: Control en seis meses
- 4 Sospechosa: Biopsia percutánea
- 5 Muy sospechosa: Bx. o Cirugía
- 6 Maligna por Bx.: Tratamiento y Evaluación

Bibliografía

1. Bland K, editor. The Breast; 1983.
2. Hoeffken W, Morton L. Mammography Philadelphia,: W.B. Saunder Company; 1977.
3. Egan R. Mamografía Illinois: Editorial Thomas; 1964.
4. Gerson-Cohen J, Ingleby H. Carcinoma of The Breast. Radiology. 1953;(60): p. 68.
5. Wolfe J. Screening in mammography. A.J.R. 1964;(92): p. 14-20.
6. Uriburu JM, et al. La Mama. 2nd ed.: Libreros López Editores; 1977.
7. Price JL, Butler PD. The reduction of radiation and exposure time in mammography. Br. Radiol. 1970;(43): p. 251-255.
8. Ostrum BJ, Becker W, Isard HJ. Low Dose mammography. Radiology. 1973;(109): p. 323-326.
9. Egan R. Grids in mammography. Radiology. 1983;(146): p. 359-362.

10. Feig S. Mammography equipment. Principles, features selection. *Rad. Clin of N.A.* 1987; 25(5): p. 897-911.
11. Mammography units. *Health Devices.* ; 19(5-6): p. 184.
12. Elizalde Pérez A. Tomosíntesis mamaria: bases físicas, indicaciones y resultados. Breast tomosynthesis: Physical fundamentals, indications and results. *Revista de Senología y Patología Mamaria.* 2015;(28): p. 39-45.
13. Castillo M, Garayoga J, Estrada C, Tejerina A, Benítez O, Valverde JA, et al. Tomosíntesis de mama: Mamografía sintetizada versus mamografía digital. Impacto en la dosis. *Revista de Senología y Patología Mamaria.* 2015;(28): p. 3-10.
14. Travieso Aja MM, Rodríguez Rodríguez M, Alayon Hernández S, Vega Benitez V, Luzardo OP. Mamografía con realce de contraste mediante técnica de energía dual. *Radiología.* 2014;(56): p. 390-399.
15. Yunus M, Ahmed N, Masroor I, Yaqoob J. Mammographic criteria for determining the diagnostic value of microcalcifications in the detection of early breast cancer. *J Pak Med Assoc.* 2004; 54(1): p. 24-29.
16. Vera Aguillar SB, Maranhao N. *Mama Diagnóstico por imagen Mamografía-Ultrasonografía, Resonancia Magnética: Editorial Amolca; 2009.*
17. Vera Aguillar SB, Maranhao N. *Mama Diagnóstico por imagen Mamografía-Ultrasonografía, Resonancia Magnética: Editorial Amolca.*
18. American College of Radiology. American College of Radiology. [Online]. [cited 2013 November 4. Available from: http://www.ac.org/~/media/ACr/Documents/PGTS/guidelines/Comm_Diag.
19. *Revista de Senología y Patología Mamaria.* 2016 Enero-Marzo; 29(1): p. 1-48.

CAPÍTULO VII
ULTRASONIDO MAMARIO

SARAH URDANETA LEANDRO

Introducción

Las ondas sonoras son ondas mecánicas que necesitan un medio para propagarse, ya que el sonido no viaja en el vacío. Los diferentes materiales poseen distintas propiedades acústicas y por lo tanto varían en su capacidad para transmitir ondas sonoras y reflejarlas en interfaces y estas características fueron la base para el inicio del ultrasonido y su utilización en la práctica médica.

Las altas frecuencias de sonido tienen una longitud de onda corta, por lo tanto, penetran menos. De ahí que para el estudio de la glándula mamaria, que es un órgano superficial, se utilicen transductores entre 7.5 Mhz, 10 Mhz o más.

La ultrasonografía de la glándula mamaria fue descrita por primera vez en 1952 por Wild y Reid (1) con modo A en la exploración de masas palpables (se registran ecos en una sola dimensión, las interfaces de diferentes impedancias acústicas producen ecos que se registran en un osciloscopio). En 1970 comenzó el desarrollo de nuevas técnicas, en escala de grises (2) (3), con transductores de 5Mhz en modo B. En este método los ecos se representan en el osciloscopio como puntos luminosos, de diferentes grosores según la fuerza es bidimensional, también se realizó en masas palpables. Entre 1970 y 1980, los equipos monofocales en tiempo real y los transductores mecánicos manuales que se utilizaban no tenían buena resolución lateral, posteriormente se crearon equipos de inmersión con transductores de un solo cristal que al tener un diámetro grande, el radio de enfoque era mayor.

Equipos, transductores, documentación impresa y la mejora de *software*, en los últimos años han permitido un gran avance en la exploración ultrasonográfica para lograr una altísima resolución en la imagen presentada. Gracias a ello, el diagnóstico se ha afinado y aunque siempre ha sido la mano derecha de la mamografía, hoy en día esta técnica de imagen es considerada fundamental para mejorar los diagnósticos ya sospechados y más aún es un

método fácil de usar para la orientación de biopsia de aguja y en algunos casos para la orientación de resecciones quirúrgicas. El uso de transductores de alta frecuencia, nuevas técnicas de Doppler color, uso de agentes de contraste, ultrasonido 3D, la elastografía y las posibilidades de diagnóstico asistido por computadora han permitido el incremento de su uso en el diagnóstico y detección de la patología mamaria (4).

El Doppler color es el estudio de la vascularización de las lesiones mamarias, ayudando de acuerdo a su distribución y forma a mejorar los hallazgos ya obtenidos con el ecosonograma convencional. De manera general, los hallazgos benignos pueden ser vascularización simétrica con el lado opuesto, poca o ninguna vascularización vaso solitario recto, vasos tangenciales a la lesión, baja velocidad de flujo, poco volumen total del flujo sanguíneo y resistencia moderada del flujo. Sin embargo, hay casos en que enfermedades benignas proliferativas o inflamatorias pueden estar asociadas a aumento del flujo. En el caso de lesiones malignas podemos observar asimetría relativa con el lado opuesto, aumento de la vascularización, patrón radial de vasos convergentes, vasos con ramificaciones, altas velocidades de flujo, gran volumen total de flujo sanguíneo, gran aumento de la resistencia en el flujo y variabilidad del espectro a patrón Doppler. A mayor vascularización arterial, mayor succión, el flujo laminar puede desprender células tumorales y aumentar la posibilidad de metástasis (5) (6) (7) (8) (9). Su uso antes de la biopsia puede orientar de acuerdo a la vascularización presente, al uso de vasoconstrictores para disminuir la posibilidad de sangramiento.

Más frecuentemente, el uso del ultrasonido como guía para biopsias (BAG) de lesiones visibles en dicho estudio siendo la técnica ideal. Es muy similar a la técnica referida para la PAAF, aunque el mayor calibre de la aguja obliga a utilizar anestesia local. La guía por ecografía es más deseable que la estereotáxica y ya que no utiliza radiaciones ionizantes, es más eficaz en el abordaje de lesiones en cualquier localización, permite el control en tiempo real de la aguja y es más cómoda para la paciente. Otro factor a favor es desde el punto de vista económico, siendo de menor costo que el de la estereotaxia. Como la PAAF, es una técnica que prácticamente carece de complicaciones, siendo posible incluso realizarla en pacientes en tratamiento con anticoagulantes. La complicación más habitual es la producción de hematomas, generalmente de pequeño tamaño.

La elastografía es una técnica de medición de las características elásticas del tejido utilizando equipos de ultrasonidos convencionales, se fundamenta

en determinar la dureza de una lesión, mientras más dura sea, más posibilidades de ser maligna y, por el contrario mientras menor sea su dureza aumenta la posibilidad de benignidad, aunque como sabemos las características morfológicas son indispensables. La elastografía, junto con el estudio ecográfico convencional, aumenta la precisión diagnóstica. Esta es el estudio de las características elásticas del tejido y que se fundamenta en determinar la consistencia de las lesiones, menor dureza mayor probabilidad de ser un hallazgo benigno; mientras que lo inverso, en caso de malignidad, puede ser observado en escala de grises reportándose el hallazgo en la diferencia de tamaño entre el modo B, siendo de menor o igual tamaño en la lesión benigna y mayor tamaño en la maligna. Por otro lado, a color, este último oscila entre el violeta y el rojo; el primero, lesiones blandas con alto porcentaje de benignidad y el segundo la escala de color de las lesiones duras sospechosas de malignidad va depender de la casa comercial (10) (11) (12) (13).

Otras técnicas con equipos de alta resolución y sondas especiales están en la palestra. Un ejemplo de ello es la técnica innovadora del ecosonograma automatizado global de la mama, que no dependiente del operador y utiliza la tecnología de ultrasonido en 3D, los volúmenes se muestran en cortes de proyección coronal de 2 mm de espesor utilizando un *software* de reconocimiento de patrones que permite el análisis rápido e intuitivo de la anatomía y la patología de la mama. Los algoritmos inteligentes, tales como la ecualización tisular, la compensación de la sombra del pezón, la detección de los bordes mamarios y la detección de la pared del tórax, proporcionan imágenes de calidad altamente reproducibles (14).

Uso de sondas especiales de alta resolución para ecosonograma intraoperatorio en lesiones mínimas visibles al ecosonograma, son de gran ayuda al cirujano para la resección de las mismas y con gran margen de seguridad.

Indicaciones

Las características actuales del ultrasonido nos permiten ampliar las indicaciones originales de su uso:

1. Mamas jóvenes, mujeres embarazadas, mujeres con mamografías de alta densidad.
2. Diferenciación de lesiones sólidas de quísticas, vistas en mamografías.
3. Seguimiento de lesiones quísticas post-punción-aspiración.

4. Caracterización de las paredes quísticas.
5. Estudio de ductos.
6. Evaluación y tratamiento de complicaciones post-operatorias.
7. Evaluación de asimetrías mamarias visibles en la mamografía.
8. Evaluación y guía para citología de linfonodos axilares.
9. Localización preoperatoria de lesiones vistas a en la mamografía y corroboradas en el ultrasonido, toma de biopsia y colocación de agujas o arpones.
10. Guía durante el acto quirúrgico en pacientes con lesiones mínimas visibles al ultrasonido, para resección de las mismas con gran margen de seguridad.
11. Indispensable en el seguimiento de pacientes con tratamiento preservador, posterior a la mamografía, para evaluar el lecho quirúrgico y la densidad mamaria.
12. En paciente tratados por Ca. Localmente avanzado la evaluación de la respuesta posterior a quimioterapia neo-adyuvante.

Anatomía y fisiología ecográfica

En las diferentes etapas de la vida de la mujer su cuerpo tiene muy importantes cambios anatómicos y fisiológicos, los cuales involucran de manera significativa la glándula mamaria, siendo importante conocerlos para la correcta indicación e interpretación del estudio ultrasónico.

La mama está compuesta por una variedad de tejidos que se modifican con la edad, influencias hormonales, cambios estructurales y características individuales. Por lo general, la glándula mamaria de la mujer joven está constituida fundamentalmente por tejido glandular, conectivo y en menor proporción por tejido adiposo. Con la evolución e involución glandular hay sustitución del parénquima por tejido graso. Hay que tomar en cuenta todas las variables para la correcta interpretación de los hallazgos. Es importante recordar que el tejido adiposo de la mama es hipoeoico a diferencia del resto del cuerpo que es refringente, dato importante para la evaluación de lesiones sólidas en mamas adiposas.

En los cortes sagitales y transversales, de la superficie a la profundidad observaremos los siguientes elementos anatómicos y sus características ecográficas (ver figuras 1, 2, 3, 4, 5 y 6).



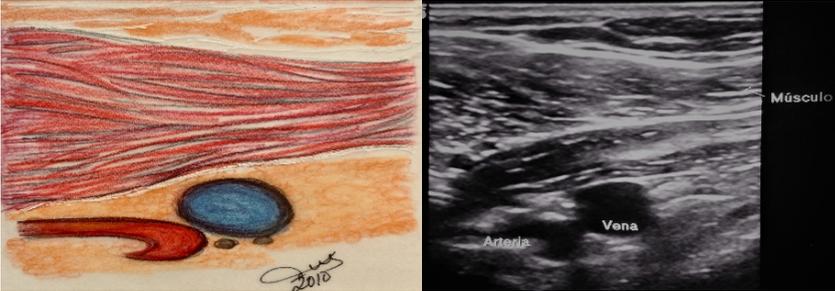
Figuras 1. Se observa en el corte realizado en sentido longitudinal a nivel del cuadrante superoexterno, de la superficie a la profundidad: piel, tejido subcutáneo, parénquima y en la parte más profunda los haces del músculo pectoral mayor.



Figuras 2. En sentido transverso, en el lado interno de la glándula podemos visualizar en la parte profunda los haces musculares y dos imágenes ovales, definidas por detrás del músculo, hipocóicas, que representan el corte transverso de las costillas. La glándula mamaria tiene su menor espesor en esta zona.



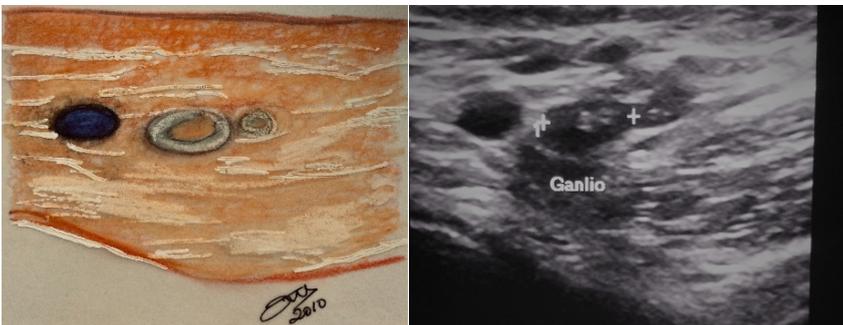
Figuras 3. En la parte media de la glándula se observa de la superficie a la profundidad: piel, subcutáneo, parénquima, haces musculares y la sombra de la costilla en corte longitudinal.



Figuras 4. A nivel axilar se distingue el músculo pectoral mayor y, por detrás del mismo, inmersos en la grasa, se visualizan los vasos arteriales y venosos. En ocasiones hay diferenciación y podemos observar ganglios linfáticos.



Figuras 5. En la región centromamaria, el pezón es de espesor mayor al resto de la piel, que en ocasiones proyecta una sombra acústica que hace difícil la visualización posterior, siendo necesario maniobras con el transductor para observar los trayectos ductales. Este está representado por imágenes lineales anecioicas o hipoecoicas, a veces nodulares, dependiendo del corte, no sobrepasando los 2 mm en condiciones normales.



Figuras 6. A nivel axilar, inmersos en el tejido graso, resaltan imágenes ovales, de finidas, hipoecoicas con centro refringente representando los ganglios.

Piel: Se observa como una imagen lineal refringente con un espesor no mayor a 2 mm. Esta medida es en la areola.

Pezón: Está representado como una imagen hipoecoica, en ocasiones produce una sombra acústica marcada que impide la visualización adecuada de la región retroareolar. Para su evaluación se requiere compresión de grado variable.

Tejido celular subcutáneo: Se observa como una imagen hipoecoica de diferente espesor. Dependiendo del contenido adiposo de la glándula, suele estar atravesado por finas imágenes lineales ligeramente curvas que representan los ligamentos de Cooper, más visibles en paciente jóvenes.

Fascia superficial: Línea refringente que delimita suavemente el subcutáneo del tejido mamario. Se observa con detalle en mujeres jóvenes y se hace laxa en las mujeres adultas y postmenopáusicas. Los ligamentos de Cooper parten de ella.

Parénquima glandular y tejido conectivo: El gran componente está descrito por imágenes micronodulares hipoecoicas no mayores a 1 o 2 mm inmersas dentro de áreas refringentes e hipoecoicas que representan al tejido conectivo y adiposo, siendo en mayor o menor grado este componente de acuerdo a la edad genital y a la evolución de la propia glándula (embarazos, lactancia, menopausia).

Tejido adiposo: Se observa como imágenes lobuladas hipoecoicas que están infiltrando el tejido glandular.

Tejido adiposo retromamario: Imagen lineal hipoecoica de mayor o menor espesor de acuerdo al contenido adiposo de la glándula, fácilmente diferenciable en pacientes con abundante tejido glandular.

Conductos galactóforos: Visibles en las regiones retroareolares como imágenes tubulares anecoicas, con diámetros no mayores a 2 mm a nivel del seno lactífero, en algunos casos puede haber finos ecos en su interior de contener secreción espesa.

Fascia profunda y aponeurosis superficial del pectoral mayor: Difícil de separar ecográficamente entre ellas en condiciones normales, son refringentes y están en la parte más profunda de la mama, bordea la pared torácica.

Músculo pectoral mayor: Es hipoecoico con finas líneas curvas refringentes.

Costillas: Depende del corte; si es sagital, se observarán redondeadas e hipoeoicas y si es transversal, como una línea refringente y posterior área sonolúcida. Es importante esta evaluación en especial a nivel paraesternal donde el espesor del tejido glandular es menor y podemos interpretar erróneamente los hallazgos.

Región axilar: La evaluación de esta área nos permitirá observar el componente vascular tanto venoso como arterial y en caso de la patología mamaria, las características ganglionares nos pueden permitir sospechar la presencia de ganglios de aspecto metastásico. El ganglio normal es isoecoico con respecto a la grasa circundante y en oportunidades el hilio se visualiza ecogénico. Los ganglios metastásicos son hipoeoicos y sus contornos pueden estar poco definidos.

Región paraesternal: La unión condroesternal se visualiza como imágenes redondeadas, hipoeoicas, que representan cortes transversos de los cartílagos costales, separadas por imágenes de aspecto muscular hipoeoicas. Si la paciente es portadora de una lesión maligna de cuadrantes internos es aconsejable la investigación entre los espacios intercostales del posible aumento de tamaño de los ganglios que acompañan a la mamaria interna. Estos, en condiciones normales, no se visualizan.

Análisis de los hallazgos

Como todo estudio imagenológico, el ultrasonido debe ser analizado de manera sistemática. Previamente a la realización del mismo, se debe practicar una anamnesis de la paciente que incluya motivo de consulta, estado genital, etapa del ciclo menstrual, ingesta hormonal, antecedentes personales y familiares de riesgo y un examen físico regional. Evaluación de la mamografía de contar la paciente con ella.

De no haber ningún hallazgo al examen físico, es importante saber si la paciente refiere algún cambio en sus mamas. Para ello, se debe realizar un marcaje en piel y en el momento de la exploración insistir en su búsqueda. Se debe preguntar si su hallazgo es permanente o es de reciente aparición, ya que hay variantes anatómicas individuales. Tranquilizar la paciente de no existir alteraciones patológicas, o informarle de manera clara y concisa los cambios existentes, de estar presentes.

La correlación debe realizarse en conjunto con el examen físico y las mamografías, observando si estas han involucionado en el tiempo o hay

cambios evolutivos que se traduzcan en el ultrasonido como alteraciones, siendo necesario en ocasiones recurrir a otros métodos diagnósticos.

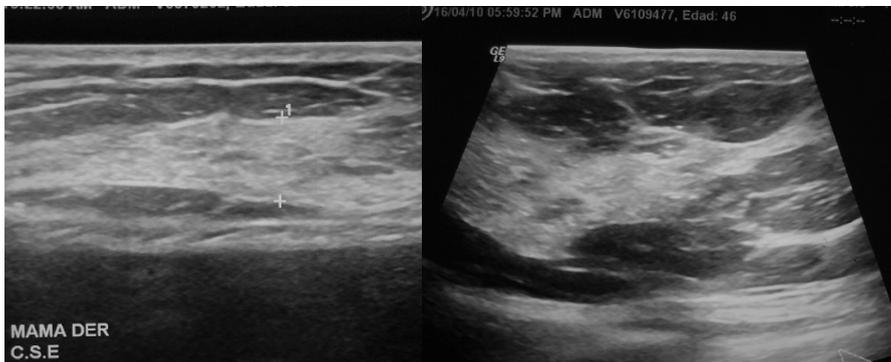
De manera general, debemos evaluar la composición del tejido mamario, la amplia variabilidad que puede representar el tejido mamario normal en la mamografía también se observa en las imágenes ecográficas, así como la densidad mamaria disminuye la sensibilidad de la mamografía para visualizar lesiones pequeñas, la ecoestructura heterogénea de la mama puede incidir en la sensibilidad de la ecografía. Podemos definirlos:

1a Ecoestructura adiposa homogénea: Lóbulos grasos y tractos finos de ecogenicidad uniforme constituyen la mayor parte del tejido.



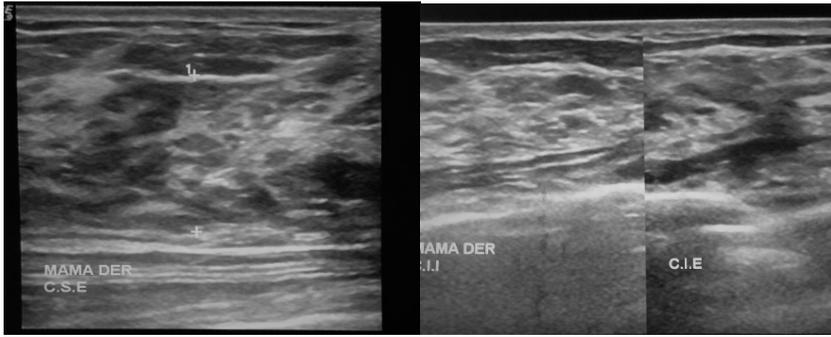
1a Ecoestructura predominantemente adiposa.

2b Ecoestructura fibroglandular homogénea: Se observa un grueso sector del parénquima fibroglandular representado por una ecogenicidad homogénea debajo de una línea delgada hipoecoica de lobulillos grasos (subcutáneo).



2b Ecoestructura fibroglandular homogénea.

3c *Ecoestructura heterogénea*: Puede ser focal o difusa, visualizándose áreas hiper e hipoeoicas, en algunos casos sombras en la interfase entre los lobulillos grasos el parénquima, pudiendo complicar esta apariencia la sensibilidad ecográfica.



3c Ecoestructura heterogénea.

¿Qué debemos describir en cada uno de los hallazgos?

La forma: redondeada, oval, irregular. Orientación: paralela o no paralela en relación a la piel. El contorno: liso, lobulado, microlobulado, angulado, irregular, infiltrante. Los bordes: definidos, mal definidos. La estructura interna es homogénea o no. La ecogenicidad: anecoica, hipoeoica, isoecoica, hiperecoica o mixta. La transmisión del sonido: es reforzado, atenuado, sin cambios o mixta. El tamaño en milímetros, midiendo tres dimensiones. Cuando es factible realizar el estudio de vascularización, es muy útil para el diagnóstico diferencial.

Frecuentemente en estudios rutinarios de pacientes jóvenes en que no está indicada la mamografía por la edad, uno de los hallazgos más frecuentes en el momento de la exploración es la observación de lesiones únicas, rara vez múltiples, redondeadas u ovales, eje mayor paralelo a la piel, eco-mixta, homogénea, bien definida, de contornos lisos o lobulados, pueden presentar discreto reforzamiento posterior, generalmente la transmisión del sonido es normal, si presenta calcificaciones dependiendo del tamaño de estas pueden presentar sombra acústica de diferentes tamaños, al explorar la vascularización generalmente se observa por fuera del cambio, siendo estos hallazgos característicos de una lesión sólida de características probablemente benignas, planteándose el diagnóstico de fibroadenoma (ver figura 7), puede estar presente en pacientes adultas y postmenopáusicas, en estas pacientes pueden observarse estos cambios menos frecuentemente.



Figura 7. Se observa en los distintos cortes realizados un nódulo ecomixto, definido, el cual no altera el tejido circundante, característico de un nódulo solido de características benignas

La glándula mamaria involuciona infiltrándose de tejido graso adquiriendo este en ocasiones una configuración nodular, ecográficamente presentan similares características a las descritas para cambios benignos observados en mujeres jóvenes y es la correlación con la mamografía, que nos orientará diagnóstico diferencial entre el fibroadenoma, lipoma u otras entidades menos frecuentes (ver figuras 8a y 8b).



Figura 8a.



Figura 8a.

Figura 8b.

Figuras 8a y 8b. En pacientes adultas con un patrón glandular de cambio fibroquístico se pueden observar también nódulos ecomixtos, definidos, característicos de fibroadenomas.

Ecográficamente también es difícil asegurar el diagnóstico de benigno o maligno en lesiones sólidas circunscritas, ya que en ocasiones (10 %) hay carcinomas mamarios que se presentan como lesiones sólidas de bordes definidos (ver figura 9).

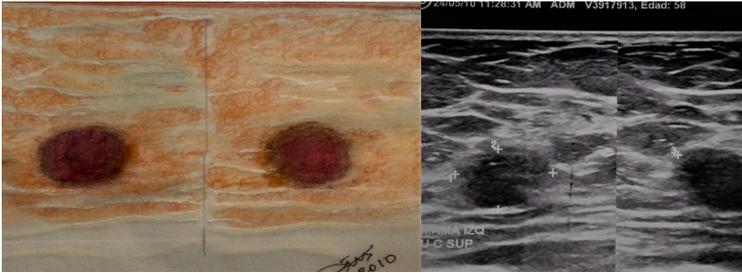


Figura 9. Pacientes postmenopausicas en donde se observa un nódulo ecomixto de contornos desdibujados, algunos finamente irregulares, por sus características debemos sospechar de una lesion proliferativa tipo carcinoma circunscrito.

En pacientes adultas en estado genital activo y postmenopáusicas podemos encontrar imágenes nodulares múltiples, rara vez únicas, anecoicas, redondas u ovals (si están a baja tensión), bien definidas, en ocasiones pueden existir ecos internos libres, fácilmente movilizables desde el exterior y que representan un contenido líquido espeso, los diámetros son variables, presentan reforzamiento posterior, contornos lisos, bordes definidos, frecuentemente su pared interna es lisa (ver figura 10). Sin embargo, pueden presentar tabiques parciales o completos, finos y sin vascularización. Es poco frecuente la presencia de excrescencias, si están presentes se debe describir la base de implantación, si hay engrosamiento de la pared parcial o total (ver figura 11), el tamaño y las características de la vascularización (si estuviera presente), en caso de poder explorarla. Estos signos son característicos de las lesiones quísticas.

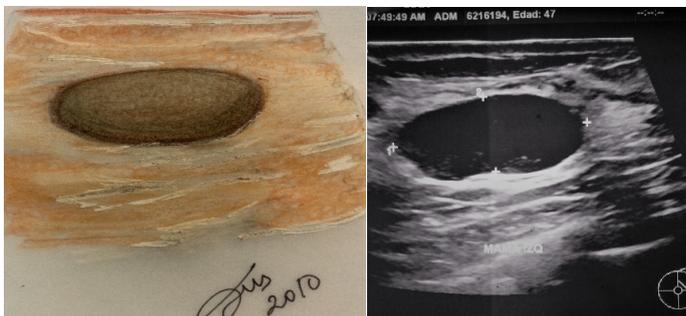


Figura 10. Se observa un nódulo anecoico, bien definido de paredes lisas, característico de un quiste simple.



Figura 11. Se deben observar las paredes y descartar la presencia de excrescencias, en este caso se visualiza una pared gruesa en una imagen anecoica sin otras características relevantes. Tiene como antecedentes múltiples punciones con aspiración de contenido.

Los hallazgos anteriores pueden estar solitarios o acompañados de un incremento de la ecogenicidad general de la glándula por aumento de la fibrosis, siendo estos los signos ecográficos los cambios fibroquísticos (ver figura 12a). Sin embargo, podemos encontrar cerca del componente quístico zonas de alteración que debe alertarnos a la presencia de una alteración proliferativa atípica, si no hay antecedentes quirúrgicos en dicha zona (ver figura 12b).



Figura 12a

Figura 12b

Figura 12a. En el cuadrante inferoexterno se observan múltiples imágenes anecoicas de diferentes diámetros, paredes finas, con tendencia a agruparse, característico de la condición fibroquística.

Figura 12b. En unión de cuadrantes externos en la misma paciente, a la derecha de la imagen se observa cercana a las imágenes quísticas una imagen hipoeica de contornos infiltrantes. Se debe descartar por clínica, antecedentes de cirugías y la imagen mamográfica, la presencia de una lesión proliferativa atípica.

Los hallazgos descritos deben estar correlacionados con la clínica y la mamografía. Puede haber congestión mamaria, aumento de la turgencia en etapa premenstrual, nódulos palpables o sin hallazgos de importancia al examen físico. La mamografía nos dará aumento de la densidad y la presencia o no de nódulos.

En pacientes, con mamografías densas o con hallazgos mamográficos de sospecha, podemos encontrar a la exploración ecográfica una imagen hipoeoica, irregular, frecuentemente con eje de orientación vertical (ver figura 13). Sin embargo, hay tumores que pueden presentar el eje de orientación horizontal.

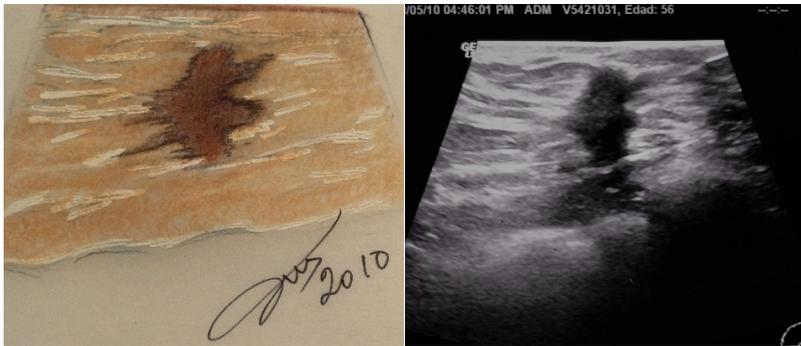


Figura 13. Se observa imagen hipoeoica de bordes infiltrantes y el eje vertical mayor, alta sospecha de malignidad.

Los bordes pueden ser microlobulados, angulados, espiculados, infiltrantes. En ocasiones presentan sombra acústica; sin embargo, pueden tener poca o ninguna atenuación. Hay ecos heterogéneos en su interior (ver figura 14).

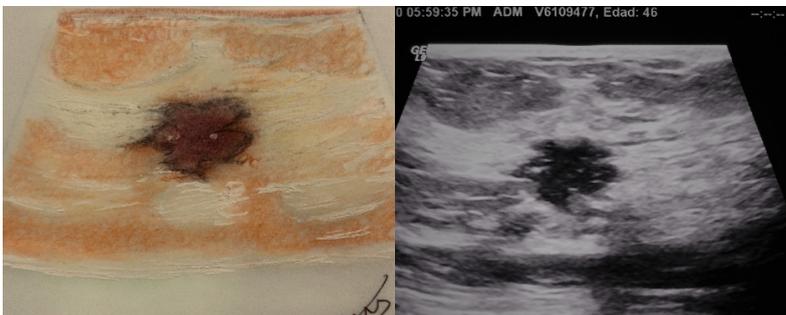


Figura 14. Imagen ecomixta de contornos lobulados e infiltrantes y ecos heterogéneos. En su interior no predomina el eje vertical; sin embargo, sus características son de alta sospecha.

No presentan compresibilidad, movilidad poca o ninguna. El estudio de la vascularización nos puede aportar alteración o no, lo cual es importante para el valor pronóstico (ver figura 15).

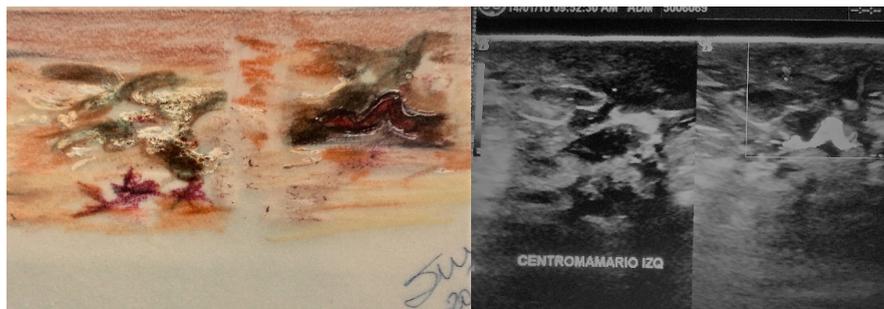


Figura 15. Se observa una alteración retroareolar con engrosamiento y retracción del pezón. Con la resolución de los equipos actuales se visualizan calcificaciones y el estudio vascular muestra alteración del patrón hacia la zona alterada.

Si hay alteración en los tegumentos debemos describirlos.

Estudio de la axila: los ganglios linfáticos sanos son, la mayoría de las veces, isoecoicos en relación con la grasa circundante, por lo cual es difícil distinguirlos por ecografía. Cuando clínicamente palpamos los ganglios axilares y estos son observados en la exploración ecográfica estamos ante una adenopatía reactiva.

La adenopatía reactiva benigna, tiene etiologías múltiples y presentan las siguientes características ecográficas: la forma es oval y sus bordes definidos y lisos (ver figura 16).



Figura 16. Ganglio aumentado de tamaño, pero conservando sus contornos y ubicación del hilo.

Hilio central ecogénico (sitio de entrada del pedículo vascular), debe ser estudiado por Doppler color, ante hallazgos de sospecha.

Los ganglios metastásicos pueden alcanzar un gran tamaño y presentar contornos lisos y definidos. Su forma externa puede ser lobulada e irregular. El hilio es homogéneo e hipoeoico y constituye un punto de referencia, se observa desplazado a medida que aumenta el compromiso ganglionar y puede observarse alteración de la cortico medular (ver figuras 17a y 17b), ya que las metástasis avanzan de la periferia al centro, es poco frecuente lo contrario (5).

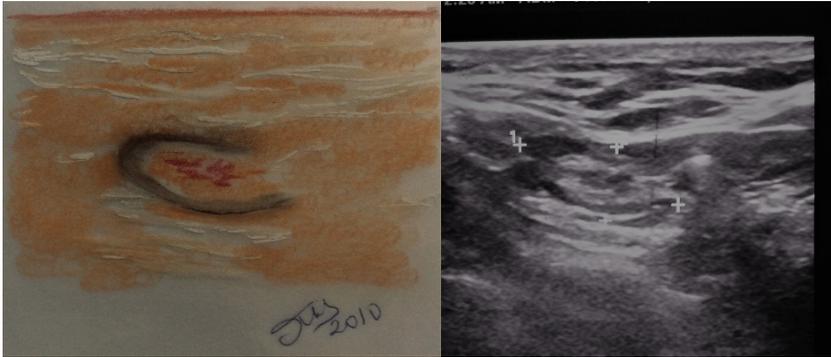


Figura 17a. Ganglio aumentado de tamaño. Obsérvese que hay alteración en la relación cortico-medular; hay desplazamiento del centro medular, el mismo ha disminuido su ecogenicidad, puede sospecharse, si la clínica y estudios por imagen así lo sugieren, la infiltración ganglionar por metástasis.

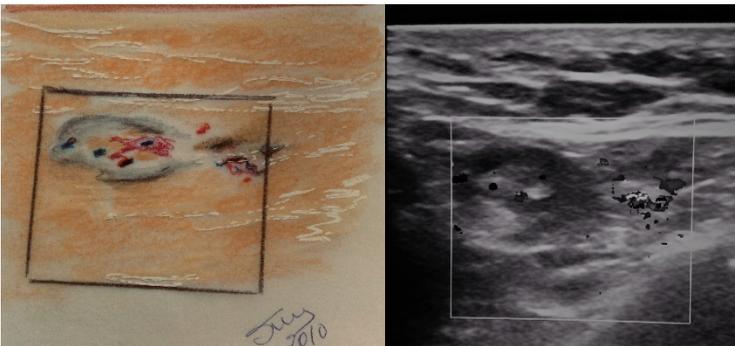


Figura 17b. Se estudia la vascularización con Doppler, evidenciándose alteración de los trayectos vasculares y desplazamiento periférico de los mismos.

En las mastitis puerperales y otros procesos inflamatorios hay indicación de ecografía, tanto en su fase aguda, como crónica. Los cambios pueden

ser generalizados o localizados en el área retroareolar u otra ubicación en la glándula. Para su diagnóstico son importantes los antecedentes traumáticos y quirúrgicos, como posible origen de procesos infecciosos. Hallazgos ecográficos: al inicio de la mastitis aguda el parénquima glandular es hipoeicoico generalizado, pero las estructuras se definen, cuando comienza la formación de colección el centro se hace cada vez más hipoeicoico, al formarse el absceso observaremos una lesión focal de bordes más o menos definidos, con ecos internos, puede existir reforzamiento posterior. La vascularización está alterada pero no es confiable para realizar diagnóstico diferencial con el cáncer inflamatorio; si la respuesta al tratamiento médico es tórpida se impone el estudio histológico para establecer el diagnóstico diferencial.

Hallazgos post-quirúrgicos

El estudio de pacientes con intervenciones quirúrgicas de la mama por patología propia de la glándula o por estética presenta cambios ecográficos que deben ser analizados con detenimiento y correlacionarlo con la información clínica. El uso del ultrasonido en la evaluación pre y postoperatoria de pacientes a los que se le va a realizar reconstrucción con colgajos miocutáneos, es de gran utilidad; por ejemplo, en la evaluación de la pared abdominal (rectos anteriores) o del dorsal ancho.

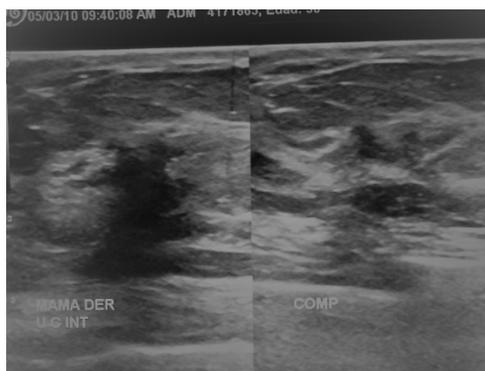


Figura 18. Se observa, en la unión de cuadrantes internos, una imagen hipoeicoica irregular la cual se modifica francamente desapareciendo la sombra acústica a la compresión de la misma. Dicha sombra está presente en una zona quirúrgica, se deben correlacionar todos los hallazgos con los antecedentes y la clínica.

Las cicatrices pueden ser observadas ecográficamente como una imagen hipoeicoica, de bordes mal definidos y con sombra acústica, que se modifican a la compresión con el transductor, casi siempre desaparece la sombra

acústica (ver figura 18). Hoy en día, con equipos de última generación, se puede utilizar el método de elastografía, que nos representará en distintos colores la comprensibilidad de la imagen y su modificación al realizarla, lo cual es importante para el diagnóstico diferencial de recidiva o cicatriz en pacientes con cáncer tratados con cirugía preservadora. El defecto lineal debe estudiarse en diferentes planos y seguirlo en el tiempo, ya que tiende a mejorar o desaparecer con el transcurrir de los años.

Se pueden encontrar hematomas o seromas en evaluaciones post-operatorias recientes (ver figura 19) en algunos casos en pacientes con tratamiento oncológico preservador, el seroma puede hacerse crónico y los hallazgos persistir. La ecografía es útil para seguimiento y tratamiento de estas complicaciones. En caso de que haya necrosis grasa y granulomas a cuerpo extraño la imagen tiende a constituir un nódulo hipoeicoico y el diagnóstico de recidiva puede plantearse.

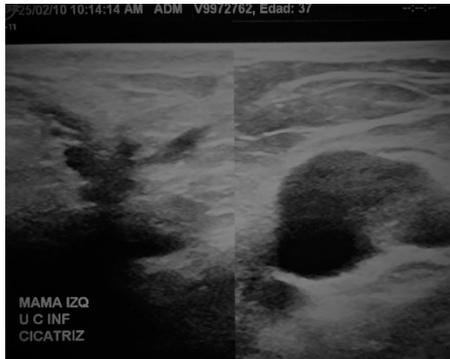


Figura 19. Paciente en postoperatorio complicado. Al realizar el estudio cercano a la cicatriz operatoria, se observa imagen definida anecoica con ecos internos en relación con colección, comprobada con punción-aspiración.

En intervenciones para colocación de implantes, ya sea estético o en reconstrucción post-mastectomía, se debe evaluar el contorno de la prótesis, el cual generalmente es liso y en ocasiones puede ser suavemente ondulado. Su ubicación retropectoral (ver figura 20) o retromamaria.

Si hay pliegues o la evidencia de extravasación del contenido intracapsular o extracapsular (ver figuras 21a y 21b). La evaluación del parénquima y de los hallazgos es similar que en los pacientes sin prótesis. La ruptura de las prótesis en ocasiones es confusa y antes de operar a la paciente se aconseja la realización de resonancia magnética (6).



Figura 20. Obsérvese en el barrido realizado de las fibras musculares están por delante del contorno del implante, la pared se visualiza ligeramente ondulada. La ubicación retropectoral es la más usada en la actualidad.

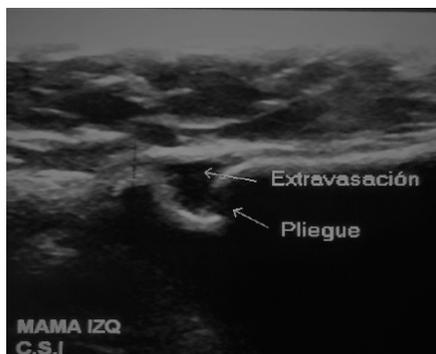


Figura 21a. Obsérvese la presencia de alteración de la superficie del implante, hay un pliegue observándose en el receso del mismo imagen anecoica que indica extravasación.

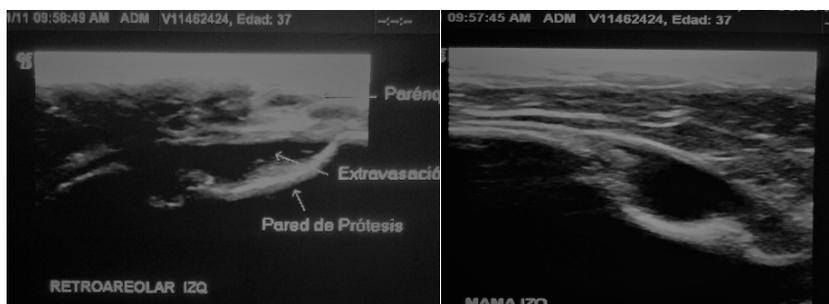


Figura 21b. El signo de extravasación es más claro por delante del implante. Tenemos una imagen ecolucida que lo bordea, siendo de diferentes diámetros, signo de extravasación intracapsular, el parénquima no esta alterado.

En el seguimiento de pacientes con mastectomía radical se les debe realizar el estudio ecográfico de la mama residual y de la pared torácica postquirúrgica con las áreas de drenaje linfático. En pacientes con tratamiento preservador es de suma importancia el análisis de los cambios y su seguimiento, para ser capaces de diagnosticar posibles recidivas de manera temprana.

El reporte de los hallazgos debe ser claro, con una descripción de las características: forma, contornos, bordes, estructura interna, ecogenicidad en relación al parénquima, transmisión del sonido, tamaño en milímetros del cambio, orientación del eje mayor, ubicación por cuadrantes y radios, profundidad en relación a la piel, movilidad, compresibilidad, vascularización (eco-Doppler), presencia de calcificaciones (hoy en día con los equipos de alta resolución podemos observarlas aunque no caracterizarlas).

Las conclusiones deben llevar de ser posible los criterios BI-RADS del Colegio Americano de Radiología del año 2013 (8). La finalidad es al igual que en la mamografía, tratar de uniformar la lexicología e integrar los informes para que el reporte del estudio sea claro y lograr que los especialistas den diagnósticos y conductas de acuerdo a los hallazgos de cada método.

También debemos incluir en el informe ultrasonográfico el patrón de la ecotextura glandular, la descripción de los hallazgos y las posibles conductas. Se describen tres tipos de ecotexturas:

1. Ecotextura homogénea adiposa, compuesta por lóbulos de tejido adiposo.
2. Ecotextura homogénea fibroglandular, mamas homogéneamente ecogénicas, por predominio de tejido fibroglandular.
3. Ecotextura heterogénea, mamas con un componente mixto de tejido adiposo y fibroglandular.

En cada uno de estos patrones se nos dificultará el diagnóstico ecográfico de acuerdo al tipo de lesión observado. Por ejemplo, en el primer patrón, que es predominantemente tejido graso, las lesiones sólidas pueden ser difíciles de observar, no así las imágenes quísticas. En el patrón heterogéneo será difícil de diferenciar cambios patológicos, de estructuras normales; por ejemplo, lóbulos de grasa de lesiones sólidas y en el patrón homogéneamente ecogénico, las lesiones sólidas serán fácilmente observadas.

Clasificación de BI-RADS del Colegio Americano de Radiología del año 2013 (7) (15) (16)

Tanto en ecografía como en RM, la quinta edición realmente es la segunda, ya que ambas modalidades no se contemplaron hasta la cuarta. En esta edición, el léxico ecográfico se ha simplificado, facilitando su utilización en la práctica. Las modificaciones de mayor relevancia están relacionadas con la inclusión de un nuevo apartado sobre consideraciones especiales, la simplificación en la descripción de los hallazgos, la introducción de características asociadas y los cambios en casos especiales.

Consideraciones generales: Comprende una revisión práctica de la anatomía ecográfica, los factores relacionados con la calidad de imagen, marcado y medida de las lesiones, así como recomendaciones para el informe y la recogida de imágenes de hallazgos no relevantes (quistes, ganglios linfáticos intramamarios y nódulos benignos múltiples bilaterales).

Composición del tejido: Como ya se comentó, se recomienda su utilización únicamente en ecografía de cribado. Incluye tres tipos que se describen por letras: ecotextura de fondo homogénea grasa (a), homogénea-fibroglanular (b) y heterogénea (c).

Nódulos: El número de características se reduce a forma, orientación, margen, patrón ecogénico y características posteriores, de las que la “forma”, las tres primeras se consideran como válidas en la diferenciación benigno/maligno. Los descriptores de límite de la lesión de la cuarta edición se incluyen en margen en la quinta (el margen circunscrito engloba la interfase abrupta y el no circunscrito-indistinto el anillo/halo ecogénico). Otro cambio significativo es la sustitución del patrón ecogénico quiste complejo por nódulo con patrón ecogénico mixto quístico y sólido.

Características asociadas: Es un nuevo grupo que comprende los mismos descriptores de tejido circundante de nódulos de la cuarta edición, junto con vascularización y evaluación de elasticidad. La ventaja de considerar estos descriptores en un grupo independiente es la posibilidad de describir los hallazgos de forma aislada; por ejemplo, la distorsión arquitectural sin nódulo, o los cambios en ductos como las lesiones intraductales. La “vascularización” y la “evaluación de la elasticidad” en elastografía son consideradas características secundarias no definitorias del grado de sospecha y, en el caso de la “evaluación de la elasticidad”, se justifica su introducción por la

disponibilidad de la técnica y su utilización en la práctica, lo que no implica que se considere como validada en el diagnóstico de patología mamaria.

Casos especiales: Comprenden los de la cuarta junto con nuevos hallazgos como: cuerpos extraños, incluyendo prótesis, quiste simple, anomalías vasculares, colecciones líquidas posquirúrgicas y necrosis grasa. También incluyen una descripción exhaustiva de las características ecográficas de las adenopatías.

De manera esquemática y para facilidad su manejo tenemos las siguientes categorías:

0. Es necesario aclarar el diagnóstico por otro método de imagen.
1. Sin anomalías: hallazgo normal, sin focos, distorsión arquitectónica o alteraciones en tegumentos. Control de rutina.
2. Hallazgos benignos: quistes, ganglios linfáticos, implantes mamarios, control de cicatrices, control de fibroadenomas que están estables. Control periódico de rutina.
3. Probablemente Benigno: fibroadenomas bien delimitados y orientados paralelos a la piel, quistes complicados, microquistes en racimos. Control ultrasonográfico en 6, 12, 24 y 36 meses
4. Nódulos sólidos con márgenes no circunscritos, eje vertical más alto, atenuación posterior, calcificaciones en su interior, hiperecogenicidad en sus márgenes, patrón ductal en su periferia o ramificado, forma redondeada muy hipocóico (descartar quiste con contenido espeso). Recomendaciones: biopsia o punción y correlación citopatológica.
5. Altamente sospechoso de malignidad: criterios típicos de malignidad. Se impone la biopsia percutánea o quirúrgica.
6. Malignidad confirmada por biopsia. Instituir tratamiento apropiado. Evaluación de respuesta.

Bibliografía

1. Wild JJ, Reid JM. Further pilot echographic studies of the histologic structure of tumors of teme living intact human breast. Am J. Pathol. 1952;(28): p. 839.
2. Kobayashi T. Gray-scale echography for breast Cáncer. Radiology. 1977;(122): p. 207.

3. Teixidor HS, Kazam E. Combined mamographic-sonographic evaluation of breast masses. *AJR Am J. Roentgenol.* 1977;(128): p. 409.
4. Pavic D, Koomen M, Kuzmiak C, Pisano ED. Ultrasound in the Management of Breast Disease. *Curr Womens Health Rep.* 2003;(3): p. 156-164.
5. Helmut M. *Ecografía Mamaria: Ediciones Journal*; 2008.
6. Helmut M. *Ecografía Mamaria: Ediciones Journal*; 2008.
7. Helmut M. *Ecografía Mamaria: Ediciones Journal*; 2008.
8. Vera Aguillar SB, Maranhão N. *Mama Diagnóstico por imagen Mamografía Ultrasonografía, Resonancia Magnética: Editorial Almoca*; 2009.
9. Aguilera P. *Diplomado de Ultrasonografía Medica.* 2017.
10. Gómez Bermúdez V, González Alonso MJ, Ariza García R. *Imagen Diagnostica.* 2010;(1): p. 47-50.
11. Ganau S, Camps J, Sentis M. La elastografía, una nueva herramienta para el estudio de las lesiones mamarias. *Revista Senología y Patología mamaria.* 2009;(22).
12. Barr RG. Sonographic breast elastography. A primer. *J Ultrasound Med.* 2012;(31): p. 773-783.
13. Camps H J, Sentis M. Elastosonografía Mamaria. *Revista Chilena de Radiología.* 2008; 14(3): p. 122-127.
14. Brem RF, Tabár L, et al. Assessing Improvement in Detection of Breast Cancer with Three-dimensional Automated Breast US in Women with Dense Breast Tissue: The SomoInsight Study. *Radiology.* 2015 March; 274(3): p. 663-673.
15. *ACR BI-RADS atlas Breast Imaging Reporting and Data System American College of Radiology.* 2013.
16. Torres Tabanera M. Novedades de la 5ta. Edición del sistema breast imaging reporting and data system (BI-RADS) del Colegio Americano de Radiología. *Revista de Senología y Patología Mamaria.* 2016 Enero-Marzo; 29(1): p. 1-48.

CAPÍTULO VIII
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR
DE MAMAS (RMN DE MAMAS)

ANALISA CAREDDU

Introducción

La resonancia magnética nuclear (RMN) de mamas ha resultado ser en la última década una herramienta adicional valiosa para el diagnóstico de la patología mamaria. La única modalidad imagenológica probada para la pesquisa del cáncer de mama es la mamografía, es el único método probado capaz de reducir la tasa de mortalidad por esta patología. Sin embargo, tiene aún algunas limitaciones, una de ellas está en relación con la “radiodensidad” del tejido fibroglandular que puede dificultar la visualización de nódulos. Esta limitación de la mamografía ha estimulado el estudio de otros métodos de imágenes como el ultrasonido, aceptado como método complementario de primera línea. Más recientemente se ha desarrollado la RMN de mamas.



Figura 1. Mamografía en única proyección Lateral Ampliada demuestra varios focos de Calcificaciones pleomórficas en relación con extenso CA *in situ*.

La base fundamental del diagnóstico de la patología mamaria está conformada por la mamografía, el ultrasonido mamario y las biopsias percutáneas. La RMN de mamas se considera —en algunos casos específicos— una herramienta diagnóstica adyuvante en pacientes con cáncer de mamas, y en

la actualidad también está aceptado su uso como método de pesquisa en la población de *alto riesgo* (riesgo mayor de 25 %).

Todos los métodos diagnósticos imagenológicos tienen su potencial, así como riesgos y beneficios, relacionados con la tasa de falsos positivos y tasa de falsos negativos. En consecuencia, según el caso, varía su sensibilidad o especificidad. La evaluación imagenológica convencional de la mama incluye mamografía y ultrasonido (US) mamario complementario. Este binomio permite la detección de aproximadamente el 85 % de los cánceres mamarios y constituye la estrategia diagnóstica aceptada para el diagnóstico del cáncer de mama. Las anomalías detectadas por dichos métodos, cuando son sospechosas, pueden ser investigadas desde el punto de vista histopatológico mediante biopsias percutáneas. Sin embargo, a pesar de la utilidad diagnóstica de dichos métodos, en ocasiones no se puede establecer el diagnóstico preciso, como en uno de los siguientes casos:

1. Anormalidad palpable sin anomalía imagenológica.
2. Cánceres de intervalo no diagnosticados en las imágenes previas.
3. Determinación exacta de la extensión de un tumor, multifocalidad y/o multicentricidad.
4. Pacientes con metástasis axilar o a distancia de un cáncer de mama sin alteraciones en mamografía ni en ultrasonido mamario.
5. Invasión a la pared torácica no diagnosticada.
6. Inadecuada determinación del tamaño de voluminosos tumores que serán tratados con quimioterapia neoadyuvante.

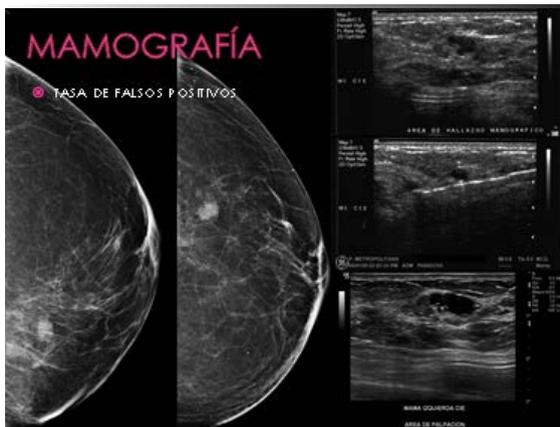


Figura 2. Nódulo sospechoso de malignidad en el CIE de Mama izquierda, visible en proyecciones mamográficas CC y Lateral. US revela imagen de ecogenicidad mixta con calcificaciones parietales. La biopsia reveló lesión papilar.

Especialmente en los casos anteriormente señalados, la RMN de mamas tiene una alta sensibilidad y es sin duda alguna, un método diagnóstico efectivo para detectar, diagnosticar y determinar el estadio del cáncer de mama, aun cuando los métodos convencionales han sido negativos.

Breve historia

La mama fue uno de los primeros órganos evaluados con RMN para la detección del cáncer de mama (Mansfield, 1979). La mama también fue el primer órgano en el cual se detectó en varias series imagenológicas, neovascularidad en tumores invasivos posterior a la inyección de medio de contraste. A principios de la década de los años ochenta las secuencias utilizadas no permitían la adecuada diferenciación de algunos tumores malignos de otros benignos. Fue en el año 1989, cuando Kaiser combinó secuencias gradiente de eco 2D utilizando una bobina especial de mama, y creó la técnica dinámica posterior a la inyección del contraste. Posteriormente se incluyeron secuencias con alta resolución espacial y temporal, y como consecuencia en la actualidad la sensibilidad de la RMN de mama para carcinoma infiltrante de mama es aproximadamente 100 % y la especificidad también se ha incrementado en forma significativa.

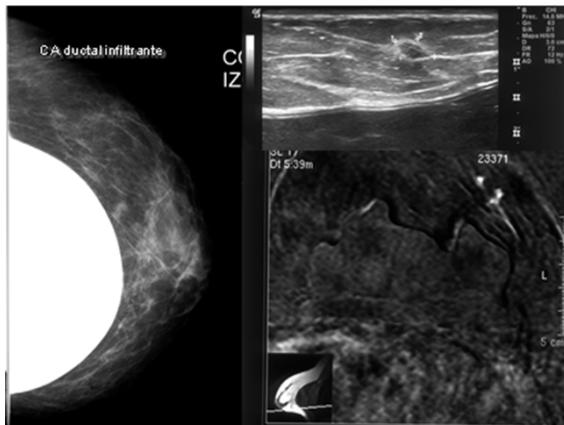


Figura3. En *mama izquierda*, CIE, en proyección CC, prótesis prepectoral y diminuto nódulo no visible en estudio inmediato anterior, sospechoso de malignidad. US, arriba a la derecha, demuestra la naturaleza sólida, es hipoeoico rodeado de halo ecogénico. La RMN, abajo a la derecha, revela tres diminutos nódulos con captación intensa, y adicionalmente extensión ductal en sentido posterior.

En RMN de mamas los avances, especialmente de los últimos años, nos han permitido disponer de protocolos de trabajo, criterios de interpretación léxico para el adecuado reporte del informe, en donde se incluyan aspectos morfológicos, cinéticos y dinámicos.

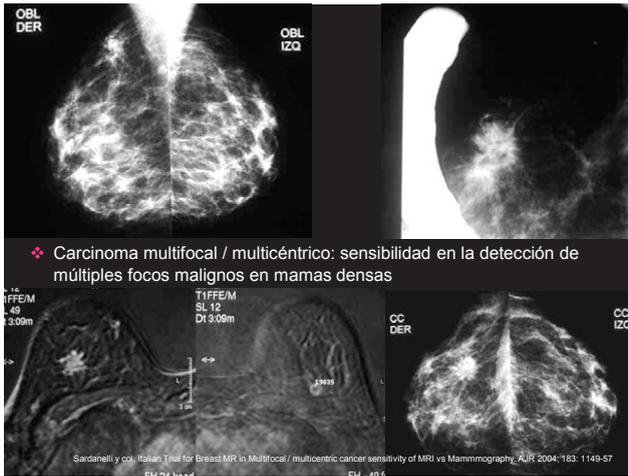


Figura 4. Estudio mamográfico diagnóstico revela nódulos sospechosos de malignidad en *mama derecha*, CSEXT, se confirma en US, el cual no se muestra. La RMN demuestra además un segundo foco de aspecto sospechoso en *mama izquierda*, CSEXT., se confirmó mediante la investigación histopatológica su naturaleza maligna.

La adecuada selección de las pacientes es fundamental. Se deben respetar las indicaciones de la RMN, y de igual o incluso mayor importancia, se deben conocer cuáles no son indicaciones de la RMN.

RMN diagnóstica
Indicaciones Actuales:

- ❖ Caracterización de lesiones (mammografía y/o ultrasonido dudoso, anomalía palpable, mamas "densas")
- ❖ Pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal o lobulillar infiltrante (especialmente cuando se considere cirugía preservadora)
- ❖ Medir la respuesta al tratamiento en pacientes con enfermedad localmente avanzada tratadas con quimioterapia neoadyuvante
- ❖ Identificar el tumor primario en pacientes con metástasis a ganglios axilares (CA. Oculto)
- ❖ Determinar la extensión local de un tumor en pacientes con diagnóstico reciente de Cáncer de mama.
- ❖ Detectar la presencia de enfermedad residual después de una tumorectomía.
- ❖ Establecer el diagnóstico diferencial entre cicatriz y recurrencia tumoral en el sitio de la tumorectomía (útil en la evaluación de los colgajos)

Figura 5.

RMN de mama en pesquisa de cáncer de mama

Se dispone de evidencia en RMN de mama de pesquisa desde que la Sociedad Americana de Cáncer (ACS) formuló las normas (ACS Guidelines for breast MRI). La primera revisión fue en el año 2003, posteriormente se hizo una actualización en el año 2007 y más recientemente en 2010. La RMN de pesquisa se recomienda en mujeres con alto riesgo, aproximadamente del 20 al 25 %, incluyendo pacientes con historia familiar de cáncer de mama o de cáncer de ovario y mujeres tratadas con enfermedad de Hodgkin. Existen subgrupos de riesgo en los que la data disponible es insuficiente para recomendar la pesquisa con RMN de mama, incluyendo las mujeres con historia personal de cáncer de mama, carcinoma *in situ*, hiperplasia atípica, y pacientes con mamas de predominio fibroglandular (mamas “densas”).

RMN de mama diagnóstica en pacientes con cáncer de mama

Años de investigación fueron necesarios para determinar que la combinación de mamografía, ultrasonido y biopsias percutáneas constituyen la base del diagnóstico del cáncer de mama. La mamografía ha demostrado reducción de la tasa de mortalidad por cáncer de mama, y a pesar de ser el método de elección para establecer la pesquisa, tiene, como todos los métodos diagnósticos, sus limitaciones. Para disminuir las limitaciones se aceptó el uso del ultrasonido como método complementario en pacientes con mamas de predominio fibroglandular (“mamas densas”), aun en ausencia de hallazgo palpatorio o mamográfico. Irremediablemente el uso del ultrasonido puede conllevar a un número de estudios falsos positivos, requiriéndose en ocasiones de la biopsia percutánea para demostrar la naturaleza benigna de un nódulo sólido. En la actualidad se dispone más de que de la Resonancia Magnética Nuclear de mamas, y está aceptado su uso como método diagnóstico, adyuvante a la mamografía y al ultrasonido, especialmente en las pacientes con cáncer de mama.

La *interpretacion* de las alteraciones mamarias debe incluir el conocimiento del potencial y de las limitaciones de cada método. Si el uso de la RMN es eficiente, sería el *uso racional*. Si por el contrario, el uso es excesivo, lo denominaremos *uso indebido*.

En el *uso indebido* incluiremos aspectos fundamentales como *riesgos, desventajas y limitaciones*:

- Cuáles no son indicaciones de la RMN.
- Cuál es verdaderamente el papel que tiene la RMN en la resolución de “casos problemas”, y qué se entiende por “caso problema”.
- Cuándo considerar la RMN para la evaluación de pacientes con alteraciones probablemente benignas.
- Su poca utilidad para la determinación del estado ganglionar en pacientes con cáncer.
- Aunque es una herramienta muy útil para evaluar la respuesta a la quimioterapia en pacientes con carcinoma localmente avanzado, debe practicarse solo si se dispone del estudio de RMN previo al tratamiento; en caso contrario, conduciría a error.

No es necesario que se practiquen todos los métodos diagnósticos en todos los casos. *No es necesario* que las lesiones o alteraciones mamarias se puedan identificar en todos los métodos diagnósticos; por ejemplo, grupos de microcalcificaciones pleomórficas visibles en estudios mamográficos relacionables con CDIS (carcinoma ductal *in situ* de bajo grado) pueden no tener representación ultrasonográfica ni en RMN.

Para su fácil entendimiento los presentaremos a modo de lista:

1. *Hardware*:
 - Equipo de 1,5 Tesla y bobina bilateral para mama.
2. *Software*:
 - Protocolo de trabajo, secuencias.
 - Resolución temporal y espacial.
3. Programación de la cita:
 - Indicación de la RMN.
 - Si se trata de un estudio electivo, programarlo según fecha de última regla.
 - Solicitarle a la paciente valores séricos de creatinina (el gadolinio que se administra a 0,1 mmol por kilogramo. Puede producir fibrosis nefrogénica y está contraindicado en pacientes con alteración de la función renal glomerular).
 - Historia clínica, serie mamográfica previa. *Estudios de optima calidad técnica*; ultrasonidos previos, *alta resolución*; resultados

cito/histopatológicos previos (PAAF, biopsias percutáneas); procedimientos previos (galactografía, cirugía, quimioterapia neoadyuvante, radioterapia).

4. Postprocesamiento de la imagen de RMN: análisis de las dos mamas, documentación de la adecuada inyección del medio de contraste por vía endovenosa, determinación de artefactos, imágenes con sustracción, colocación correcta del ROI (región de interés).
5. Informe de la RMN: integración de imágenes, mamografía, ultrasonido y RMN; única conclusión diagnóstica; única recomendación; utilizar criterios estandarizados. Categoría BI-RADS por RMN.

A continuación, se detallan las indicaciones con sus ventajas, y las contraindicaciones con sus riesgos:

1. *Determinación del estadio preoperatorio del cáncer de mama:* Constituye la indicación más importante. La sensibilidad de la RMN en casos de carcinoma invasivo es mayor que la mamografía y el ultrasonido.
 - Provee información exacta sobre el tamaño del tumor y su extensión (determinación del componente intraductal).
 - Permite determinar en propiedad la posibilidad de multifocalidad, multicentricidad o bilateralidad.

Uso indebido:

- En los casos sospechosos de malignidad o altamente sospechosos de malignidad no debe practicarse la RMN si no se dispone de la confirmación histopatológica.
- En pacientes con mamas de predominio absoluto de tejido adiposo, con diagnóstico reciente de CA de mama puede no estar indicada.
- En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama la RMN no debe utilizarse para determinar el estado ganglionar (determinación de N), puede conducir a falsos positivos (el aspecto imagenológico en RMN de los ganglios reactivos, no metastásicos y los metastásicos puede ser similar).

La información adicional suministrada por la RMN puede cambiar el tratamiento quirúrgico en 14 % de los casos; sin embargo, entre 3 y 5% de los casos puede extenderse innecesariamente la cirugía, por resultados falsos positivos.

2. *Evaluación de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, en casos de carcinoma localmente avanzado:* Constituye otra de las indicaciones fundamentales de la RMN, ya que la medición de la respuesta a dicho tratamiento puede estar limitada desde el punto de vista clínico, mamográfico y/o ultrasonográfico, mientras que la RMN provee información sobre tamaño y vascularización del tumor. La respuesta se mide en: reducción del tamaño del tumor, aplanamiento de la curva inicial de captación de contraste y disminución de la captación máxima de contraste.

- La RMN debe practicarse antes de iniciar la quimioterapia.
- Después del segundo ciclo, si hay respuesta, repetirlo después del cuarto ciclo. Si no hay respuesta, considerar cambio de esquema de quimioterapia.

Uso indebido: Si no se dispone del estudio de RMN previo a la quimioterapia, no evaluar la respuesta mediante dicho método. Si no se dispone de la RMN previa al tratamiento, es preferible evaluarla mediante determinación volumétrica con ultrasonido. De lo contrario, la información sinistrada por la RMN conducirá a error.

3. *Carcinoma oculto:* En caso de metástasis ganglionar o metástasis ósea, pulmonar, hepática o cerebral histológicamente relacionada como de probable origen mamario, la mamografía es el método de elección para establecer el diagnóstico y el ultrasonido es el método complementario de primera línea. Sin embargo, en ocasiones no es posible identificar el tumor intramamario mediante dichos métodos. La RMN tiene una alta tasa de éxito para demostrar el tumor primario de mama.

Uso indebido: Si la mamografía no es de óptima calidad, incluyendo factores técnicos y de posicionamiento, no debe practicarse el estudio de RMN. Lo que está indicado es repetir el estudio mamográfico. De igual forma sucede con el ultrasonido, se considerará como “sin alteraciones” solo si fue practicado por un médico especialista y con equipos de alta resolución que incluyan las nuevas técnicas, tales como armónicos codificados.

4. Otras indicaciones aceptadas de la RMN incluyen —solo cuando exista duda diagnóstica con los métodos convencionales—:

- Diferenciación entre cicatriz y recurrencia tumoral.
- Evaluación imagenológica adyuvante a la mamografía y al ultrasonido en pacientes con cirugía mamaria con reconstrucción con colgajo y/o colocación de prótesis.
- Determinación de tumor residual posterior a cirugía.

- Evaluación de “casos problemas”, cuando no exista concordancia entre los diferentes métodos diagnósticos convencionales y/o el resultado histopatológico.

La RMN de mama es un método diagnóstico aceptado, de gran utilidad, solo cuando el uso que se haga de la misma sea el adecuado. En todo caso, es indispensable individualizar a la paciente, evaluar riesgos y beneficios y decidir la conducta más apropiada.

La RMN de mama tiene una alta sensibilidad (mayor de 96 %) para la detección del cáncer de mama invasivo (CA ductal infiltrante); sin embargo, para el carcinoma ductal *in situ* (CDIS), la sensibilidad varía entre un 40-100 %.

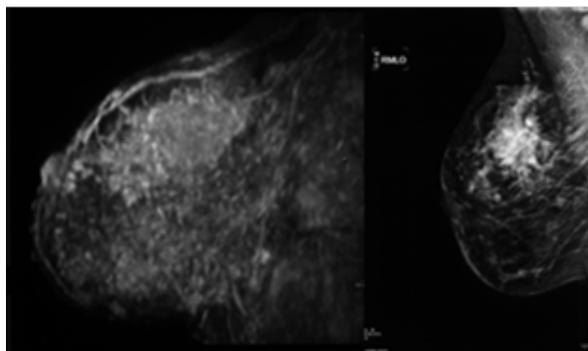


Figura 6. RMN. Corte sagital con reconstrucción MIP y mamografía en única proyección MLO revelan en *mama derecha*, CSEXT, extenso CA *in situ*.

La especificidad de la RMN de mama es variable: en la mayoría de los trabajos oscila entre un 50-70 %. El tejido mamario normal puede captar contraste en forma asimétrica o nodular, principalmente en pacientes pre-menopáusicas. Esta captación representa una limitación de la RMN y produce un incremento de la tasa de falsos positivos. Cuando el estudio de RMN se planifica y se practica entre los días 7-20 del ciclo menstrual, la captación del parénquima mamario normal puede ser menor en este período.

Las lesiones mamarias benignas, como el fibroadenoma y el papiloma, así como cambios proliferativos y no proliferativos, también pueden dar falsos positivos, ocasionando un aumento en el número de controles semestrales o —inclusive— generando biopsias por RMN. Para que la tasa de falsos positivos no sea inaceptablemente alta, es necesario correlacionar los hallazgos de la RMN con los de mamografía y ultrasonido, que deben ser técnicamente perfectos.

RMN de mama. Recomendaciones para su realización: Además de cumplir con los aspectos técnicos anteriormente señalados en este capítulo es necesario determinar si existen contraindicaciones.



Figura 7. Equipo de RMN de 1,5 Tesla.

Las contraindicaciones absolutas son:

1. Alteración de la función glomerular que contraindique el uso del gadolínico.
2. Presencia de marcapaso cardíaco.
3. Algunos tipos de válvulas cardíacas.
4. Clips quirúrgicos, cardíacos o cerebrales, cuando el material no es compatible con el resonador.
5. Implantes cocleares.
6. Historia de alergia al contraste paramagnético (infrecuente).

La claustrofobia es una contraindicación relativa y, en ese caso, cuando sea imperativo el uso de la RMN puede practicarse el estudio con sedación oral evaluando en detalle, riesgos y beneficios.

Indicaciones: La RMN está indicada en casos específicos en poblaciones de *alto riesgo* como método de pesquisa en el resto de la población se recomienda su uso como método diagnóstico.

Las indicaciones más frecuentes son las siguientes:

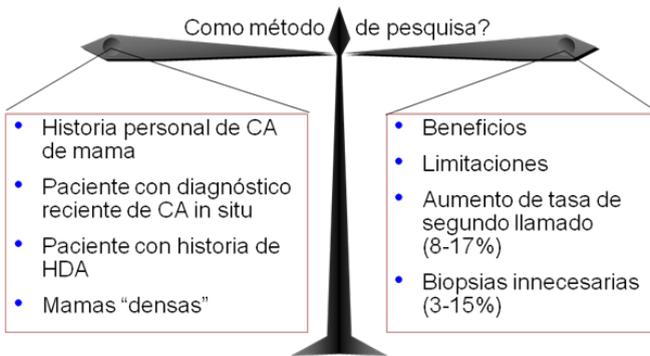
- Caracterización de lesiones (mamografía y/o ultrasonido dudoso, anomalía palpable, mamas “densas”).
- Pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal o lobulillar infiltrante (especialmente cuando se considere cirugía preservadora).

- Medir la respuesta al tratamiento en pacientes con enfermedad localmente avanzada tratadas con quimioterapia neoadyuvante.
- Identificar el tumor primario en pacientes con metástasis a ganglios axilares (CA oculto).
- Determinar la extensión local de un tumor en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama.
- Detectar la presencia de enfermedad residual después de una tumorectomía.
- Establecer el diagnóstico diferencial entre cicatriz y recurrencia tumoral en el sitio de la tumorectomía (útil en la evaluación de los colgajos).

RMN como método de pesquisa en pacientes de *alto riesgo*:

- Riesgo de 20-25 % o más.
- Historia familiar de CA de mama
- Historia familiar de CA de ovario
- Pacientes tratadas por Enfermedad de Hodgkin.

En pacientes con riesgo moderado es necesario evaluar los riesgos, limitaciones y beneficios de la RMN.



Am Cancer Society 2007. Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography

Figura 8. RMN como método de pesquisa en pacientes con riesgo moderado. Evaluar riesgos y beneficios.

En la actualidad, no hay duda de la importancia de la RMN de mama en pacientes con cáncer de mama; sin embargo, en las pacientes con patología benigna no se recomienda su uso si desde el punto de vista mamográfico y ultrasonográfico no existen dudas diagnósticas.

A continuación, se detallan los *criterios diagnósticos* útiles para establecer el diagnóstico diferencial entre las alteraciones benignas y las malignas.

Cuadro 1. *Evaluación precontraste.* Secuencias T1 y T2.

Sustrato	Señal T1	Señal T2	Alteración
Agua	Intermedia	Aumentada	Quiste
Aceite, grasa	Aumentada	Intermedia	Quiste lipídico, lipoma, hilio graso de ganglio axilar, hematoma reciente.
Sangre aguda	Disminuida	Disminuida	Hematoma agudo
Sangre “vieja”	Aumentada	Aumentada	Hematoma subagudo
Calcificación	Disminuida	Disminuida	Fibroadenoma, necrosis grasa
Fragmento metálico	Ausente	Ausente	Cuerpo extraño

El fibroadenoma, que constituye el nódulo sólido más frecuente y que requiere en ocasiones de la confirmación histopatológica, tiene una representación variable en el estudio de RMN. Cuando la presentación es típica, y es hipointenso en las secuencias T1 precontraste y no se demuestra captación del medio de contraste paramagnético puede ser controlado en forma periódica sin ser imperativa la confirmación histopatológica.

Una patología benigna frecuente es el quiste mamario. En mamografía los nódulos quísticos y sólidos benignos pueden tener una apariencia radiológica similar. Es el ultrasonido mamario el método que permite la caracterización como sólido o quístico, en este último caso se trata de estructuras anecogénicas bien definidas, con acentuado reforzamiento acústico posterior; sin embargo, algunos quistes complicados, hemorrágicos o con signos inflamatorios asociados pueden ser difíciles de caracterizar y pueden plantear dudas diagnósticas. La RMN puede ser útil para establecer el diagnóstico, y puede diferirse la investigación cito/histopatológica.

Para establecer el diagnóstico diferencial entre tumores benignos y malignos es necesario no solo el análisis morfológico, sino el cinético. La diferenciación no se puede establecer sin la administración del medio de contraste.

En las secuencias T1, precontraste se debe caracterizar la alteración desde el punto de vista morfológico (forma y márgenes), las secuencias T2 permiten en conjunto con las secuencias T1 la caracterización tisular y por último en las secuencias postcontraste se analiza el patrón de captación y se establece el análisis cinético y dinámico.

Morfología

1. Forma:
 - 1.1. Redonda
 - 1.2. Ovalada
 - 1.3. Poligonal
 - 1.4. Lineal
 - 1.5. Ramificada
 - 1.6. Espiculada
2. Márgenes:
 - 2.1. Bien definidos
 - 2.2. Mal definidos
3. Patrón de captación del contraste:
 - 3.1. Homogéneo
 - 3.2. Heterogéneo
 - 3.3. Septado
 - 3.4. Periférico o en anillo.
4. Análisis cinético. Se refiere a la distribución temporal del medio de contraste durante un estudio:
 - 4.1. Centrífugo, más frecuente en lesiones benignas
 - 4.2. Sin cambios, inespecífico
 - 4.3. Centrípeto, más frecuente en cáncer de mama.

Análisis dinámico

Incremento inicial de la intensidad de señal. El análisis dinámico se refiere a cómo se interpreta la captación de contraste de una región con respecto al tiempo.

Existen dos fases, la *inicial* (1 a 3 minutos después de la administración del contraste, fase *postinicial* (3 a 8 minutos después de la administración de contraste), tal como se demuestra en las siguientes figuras.

Diagrama para la determinación del incremento inicial de la señal.

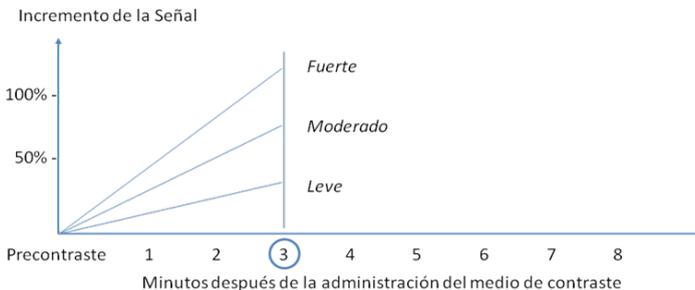
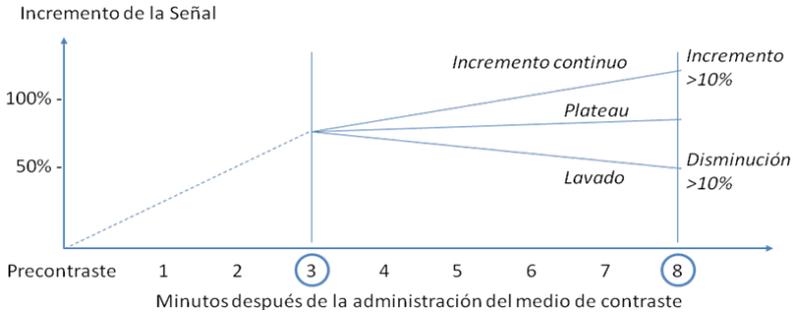


Diagrama para la determinación del comportamiento postinicial de la señal.



Los criterios de malignidad, morfológicos y dinámicos, que permiten establecer el diagnóstico diferencial con lesiones benignas se detallan en el siguiente cuadro 2:

Cuadro 2

Criterio	Sospecha de malignidad	No específico
Forma	Ramificado, espiculado	Redondeado
Márgenes	Pocos definidos	Bien definidos
Patrón	Captación en forma de anillo	Heterogéneo
Cinética	Centrípeto	Sin cambios
Dinámica (inicial)	Fuerte incremento	Incremento moderado
Dinámica (postinicial)	Lavado	Plateau o meseta

RMN de mama en patología benigna: Los *fibroadenomas* que contienen abundante tejido epitelial pueden producir falsos positivos en RMN. Es imprescindible correlacionar estos hallazgos con mamografía y ultrasonido. Son más frecuentes en pacientes jóvenes. La morfología de estos tumores benignos, así como el comportamiento dinámico es similar en el caso de fibroadenomas juveniles y gigantes.

En cambios fibroquísticos, la captación del medio de contraste está en relación con el grado de adenosis, pero no con el grado de proliferación, por ello no es posible mediante RMN evaluar el grado del cambio fibroquístico ni el riesgo de transformación maligna. La captación del medio de contraste en condición fibroquística varía dependiendo del ciclo menstrual y en pacientes que reciben terapia de reemplazo hormonal.

En *los quistes inflamados,* la captación en anillo de la pared aumentada de grosor debe ser denominada “captación de la pared” (y no captación en

anillo) para no confundirlo con un proceso de naturaleza maligna. El centro del quiste inflamado no presenta captación o “signo de la cueva”.

En *cicatriz radial*, la morfología de la alteración por resonancia y el comportamiento dinámico puede producir un falso positivo, y considerarse una alteración sospechosa de malignidad. El diagnóstico imagenológico de cicatriz radial es difícil y con frecuencia es necesario proceder con la investigación histopatológica para establecer el diagnóstico diferencial con carcinoma escirroso.

RMN en pacientes con cáncer de mama. Casos específicos: En algunos casos adecuadamente seleccionados, la RMN de mama puede ser esencial como método complementario, especialmente en pacientes con cáncer de mama y en algunos casos denominados “problemas”, o “dudosos”. Las indicaciones de la RMN son múltiples, pero es particularmente útil, en la evaluación de pacientes con mamas “densas” y diagnóstico reciente de carcinoma ductal o lobulillar infiltrante si se está considerando cirugía preservadora (sensibilidad 95 %) y es indispensable en aquellos casos de pacientes con cáncer de mama cuando no exista concordancia entre los hallazgos mamográficos, ecográficos y clínicos.

Estudios controlados randomizados han demostrado igual supervivencia en pacientes con cáncer de mama en estadio precoz tratadas con tratamiento preservador más radioterapia y las tratadas con mastectomía. La RMN de mama ha sido aceptada como método diagnóstico para detectar focos adicionales de cáncer no visibles en los métodos convencionales. Se estima un incremento en la detección de cáncer con RMN en aproximadamente un 16 %. Existe evidencia científica de que la RMN de mama cambia la decisión terapéutica; sin embargo, todavía no existe evidencia de que mejore el pronóstico.

En la actualidad, no se recomienda *el uso de rutina de la RMN de mama en el período preoperatorio en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama*. Se requiere evaluar riesgos y beneficios, reducir la tasa de falsos positivos y evitar cirugías innecesarias. Se necesitan más estudios randomizados controlados para evaluar los efectos clínicos, psicológicos y efectos a largo plazo de la RMN de mama.

Los beneficios aceptados de la RMN son la posibilidad de determinar el volumen del tumor, su comportamiento cinético y su perfusión vascular.

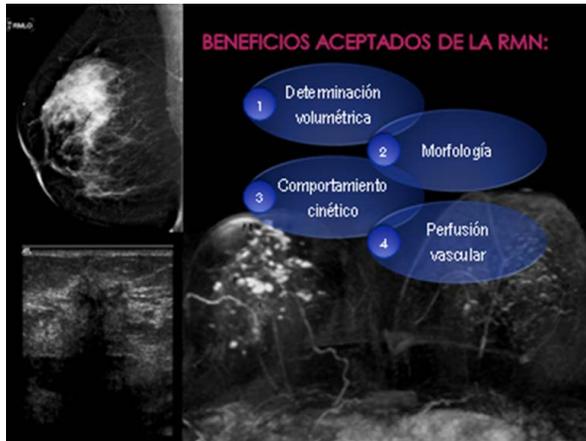


Figura 9.



Fig. 10

La RMN no está indicada en pacientes con hallazgos mamográficos y ecográficos sospechosos o altamente sospechosos, que no tengan confirmación histopatológica. Para mejorar la especificidad y disminuir el número de falsos positivos no debe utilizarse la RMN en algunos casos detallados a continuación:

1. No está indicada para caracterizar calcificaciones pleomórficas sospechosas de malignidad.
2. No está indicada en casos confirmados de carcinoma ductal *in situ* de bajo grado. Solo está indicada en los casos de CDIS de alto grado para determinar el estadio preoperatorio del tumor.

3. No está indicada para determinar afectación ganglionar, no se visualizan micrometástasis, puede conducir a falsos positivos por captación sospechosa en ganglios con reacción inflamatoria no metastásicos. El ultrasonido es el método de elección para evaluar las vías de drenaje linfático.
4. La información adicional suministrada por la RMN en pacientes con cáncer de mama modifica la decisión terapéutica en un 14 % de los casos; sin embargo, hasta en un 3 % puede extenderse la cirugía innecesariamente, es por ello que en la actualidad no se recomienda y no está indicada la RMN para determinar el estadio preoperatorio del cáncer de mama, si el tejido es de predominio adiposo absoluto.

Recomendaciones: La RMN debe ser técnicamente perfecta con óptima calidad de imagen; sin embargo, *los factores técnicos por sí solos* no afectan la detección del cáncer de mamas, es por ello que debe ser interpretada por el médico radiólogo especialista en el diagnóstico de la patología mamaria quien debe recibir un entrenamiento especial, debe utilizar la terminología aceptada e integrar los hallazgos de RMN con los de los otros métodos convencionales (mamografía y ultrasonido mamario).

Los equipos actuales tienen una mesa para biopsia, y para la acreditación de la RMN debe disponerse de la misma. Mientras todos los centros de RMN actualizan la tecnología y hasta tanto no se disponga de la mesa de biopsia está aceptado el uso del ultrasonido de segunda evaluación (*second look ultrasound*) para observar una alteración ecográfica que se corresponda con la visualizada en RMN y proceder con la biopsia con guía ecográfica. Se requiere de una técnica ecográfica óptima, de equipos de alta resolución y de mucha experiencia, ya que las alteraciones ecográficas pueden ser sutiles, imperceptibles. En aquellos casos que no se logre la visualización por US de segunda evaluación y la alteración sea sospechosa deberá practicarse una planimetría para proceder con la resección quirúrgica, con fines histopatológicos. A fin de evitar el sobretratamiento se ha planteado una interrogante: “¿Los pequeños focos de cánceres multicéntricos visibles solo con RMN podrían ser tratados con radioterapia?”. Se requiere de otros estudios randomizados y controlados para responder a esta pregunta.

La paciente debe estar informada de los beneficios de la RMN (posibilidad de detectar otros focos de malignidad) y de los riesgos (elevado costo, posibilidad de que se requiera de un control semestral por RMN, posible biopsia, posible re-evaluación mamográfica o ecográfica y, finalmente, posible cirugía).

Para finalizar, la RMN de mama es particularmente útil en:

1. Evaluación de pacientes con carcinoma oculto (sensibilidad 98 %, especificidad 65 %).
2. Evaluación de la respuesta a la quimioterapia neo adyuvante, basada en la disminución del volumen del tumor y variación de su vascularización.
3. Seguimiento imagenológico post-reconstrucción mamaria con prótesis o colgajo, combinado con mamografía que tiene un valor diagnóstico limitado en estos casos y que solo se utilizaría para descartar la presencia de micro calcificaciones en las partes visibles de la mama. La RMN puede descartar recurrencia tumoral antes de que existan hallazgos clínicos.

Metodología recomendada: En Nuestro Centro deben respetarse las siguientes recomendaciones antes de indicar un estudio de RMN.

Debe individualizarse a la paciente:

1. Toda paciente —dependiendo de su edad— debe disponer de un estudio mamográfico y/o ecográfico *de óptima calidad y de alta resolución*.
2. Debe disponerse de toda la serie mamográfica y/o ecográfica previa.
3. En los casos con biopsias previas, debe disponerse del resultado histopatológico.
4. Si se trata de una alteración sospechosa o altamente sospechosa de malignidad, primero debe procederse con la biopsia percutánea.
5. Deben respetarse las indicaciones de la RMN. Utilizarla cuando sea imperativo.
6. No indicarla como método de pesquisa en pacientes jóvenes con mamas densas, sin riesgo.

Es necesario enfatizar que todos los métodos de imágenes tienen riesgos y beneficios, en mamografía debemos disminuir la tasa de falsos positivos, disminuir el número de segundas llamadas y optimizar la calidad técnica de algunos estudios. En ultrasonido debemos disminuir el número de biopsias innecesarias de nódulos benignos. En resonancia magnética de mamas debemos disminuir la tasa de falsos positivos. No sobreestimar el tamaño del tumor. No retrasar el tratamiento quirúrgico de las pacientes con cáncer de mama en las cuales la RMN no está indicada. Debemos aumentar la especificidad estableciendo la adecuada correlación con los hallazgos mamográficos y/o ecográficos.

No existe ninguna duda de la utilidad de la RMN *como método diagnóstico* en pacientes con cáncer de mama infiltrante. El compromiso de nosotros los médicos radiólogos es interpretar los diferentes métodos con absoluto conocimiento de su potencial. La data disponible con respecto a RMN es amplia, después de una extensa revisión y con atención a las *publicaciones* más recientes (años 2009 y 2010) resumiré las conclusiones que se derivan de las *mismas*:

1. Se han producido significativos avances tecnológicos en RMN de mama.
2. Se ha alcanzado consenso en el uso de la RMN como pesquisa en pacientes de *alto riesgo*.
3. Tiene indicaciones formales como método diagnóstico adyuvante a los métodos de imágenes convencionales, especialmente en casos específicos, adecuadamente seleccionados de pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama.
4. Es necesario disminuir los costos de la RMN, disminuir el número de falsos positivos, se requiere de la interpretación por parte de médicos radiólogos especialistas, es indispensable la integración con los otros métodos de imágenes.
5. La RMN no sustituye a la mamografía, ni de pesquisa ni diagnóstica.
6. Las decisiones quirúrgicas en pacientes con cáncer de mama no solo deben basarse en el estudio de RMN.
7. En pacientes con carcinoma oculto la RMN puede determinar la localización del tumor intramamario hasta aproximadamente el 60 % de los casos.

En pesquisa de cáncer de mama, cuando ya no existía duda de la utilidad de la mamografía anual a partir de los 40 años, actualmente las recomendaciones del Task Force contradicen a las de la ACS (Sociedad Americana de Cáncer). Definitivamente que las decisiones de pesquisa de cáncer de mama son complejas, porque reúnen aspectos sociales, políticos y económicos.

Para Ferris M. Hall la mamografía será reemplazada por la RMN de mama como método de elección para la pesquisa del cáncer de mama. Para otros, como Daniel Kopans, la RMN es una herramienta útil de segundo nivel, considera precoz llegar a una conclusión final y que es necesario un mayor número de estudios randomizados. Yo, en lo personal, comparto esta última visión.

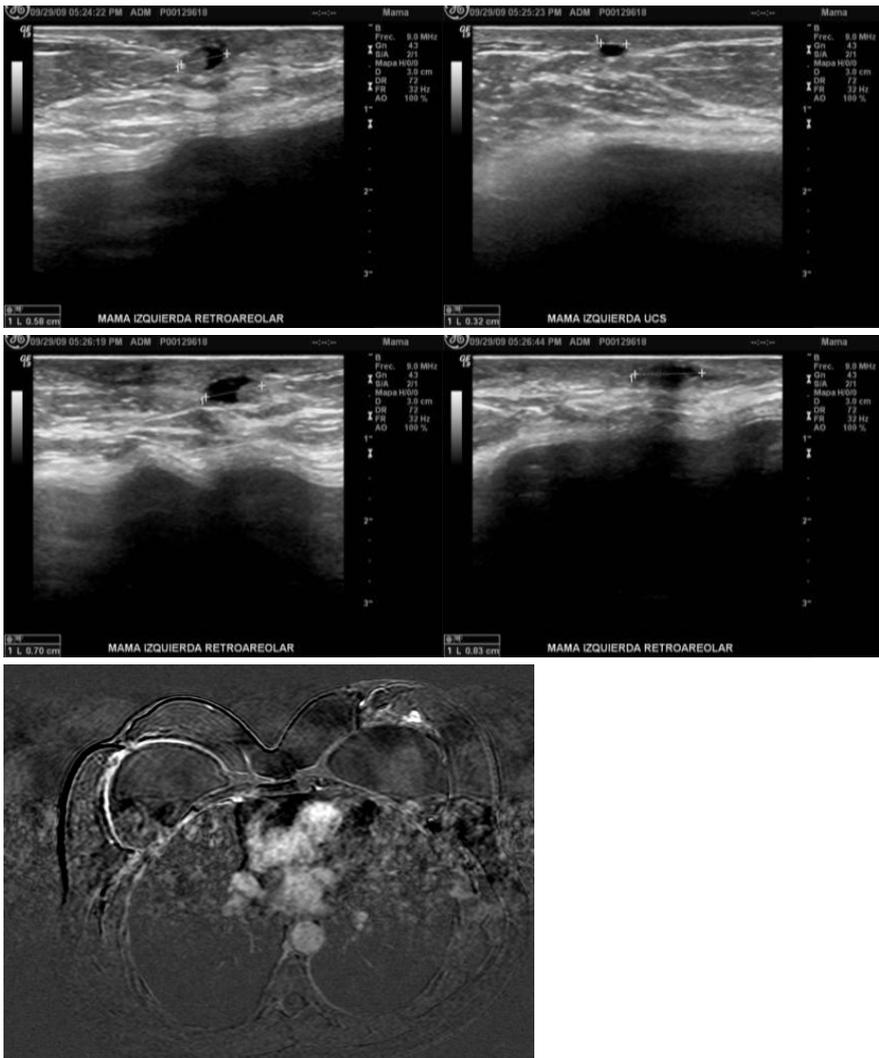
Anexos. Casos:

Paciente femenina de 48 años de edad. Antecedente de cirugía oncológica en ambas mamas por carcinoma ductal infiltrante.

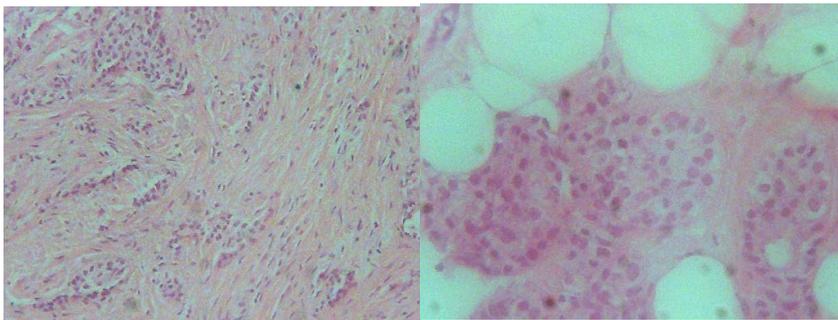
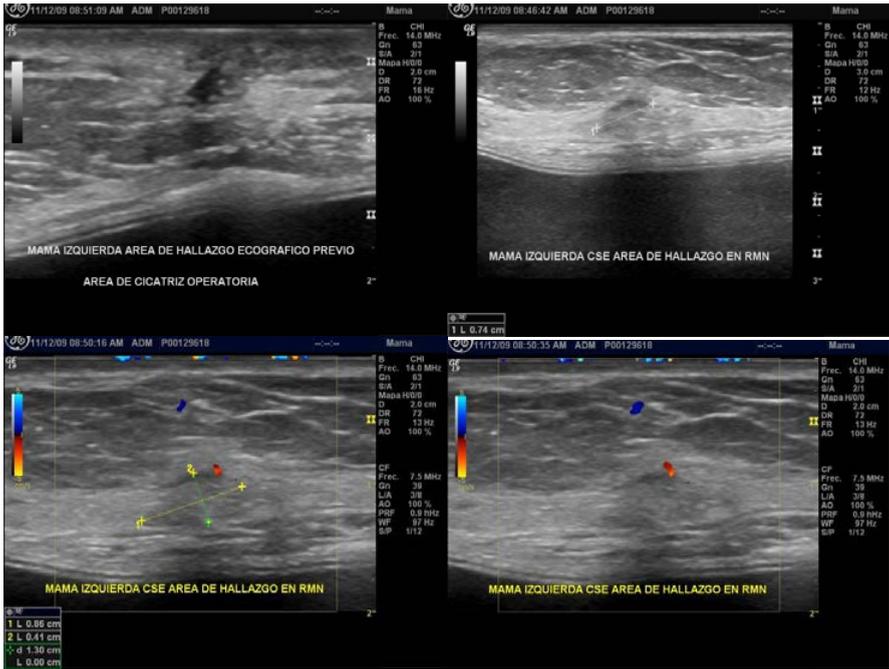
Mamografía Bilateral Diagnóstica: Prótesis retropectoral bilateral y modificaciones postquirúrgicas bilaterales, sin evidencia de nódulos ni calcificaciones sospechosas de malignidad.



Ultrasonido inicial: pequeñas lesiones focales quísticas y otras de ecogenicidad mixta, probables quistes lipídicos.



RMN: En *mama izquierda*, región centromamaria, inmediatamente por delante de la prótesis, nódulo hipercaptante, sospechoso desde el punto de vista cinético y dinámico.



Ultrasonido de segunda evaluación guiado por los hallazgos de RMN, demuestra imagen heterogénea, discretamente ecogénica, pseudonodular, hipervascularizada. Concordante con el hallazgo de RMN por su tamaño, forma y ubicación.

La biopsia percutánea con guía ecográfica demostró carcinoma ductal infiltrante.

Referencias

1. McCaffery KJ, Jansen J. Preoperative MRI for women with newly diagnosed breast cancer. *Breast* 2010 Feb; 19 (1): 10-2.
2. Munot K, Dall B, Achuthan R. et al. Role of magnetic imaging in the diagnosis and single-stage surgical resection of invasive lobular carcinoma of the breast. *Br J Surg* 2002 Oct; 89 (10): 1296-301.
3. Solin LJ. Pre-operative breast MRI is not recommended for all patients with newly diagnosed breast cancer. *Breast* 2010 Feb; 19 (1): 7-9.
4. Sardanelli F. Overview of the role of pre-operative breast MRI in the absence of evidence on patient outcomes. *Breast* 2010 Feb; 19 (1): 3-6.
5. Schlossbauer T, Reiser M. et al. Importance of mammography, sonography and MRI for surveillance of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Radiologe* 2010 Oct 6.
6. Heywang-Köbrunner et al. Contrast enhanced MRI of the breast, accuracy, value controversies, solutions. *European Journal of Radiology*. Vol 24. Issue 2. Pag 94 – 108. February 1997.
7. Berg Wendie et al. Diagnostic accuracy of mammography, clinical examination, US and MR imaging in preoperative assessment of breast cancer. *Radiology*, volume 233, Number 3, December 2004.
8. Morris et al. MRI and breast cancer: role in detection, diagnosis and staging. *Oncology*. Vol 32. N° 12. Nov. 2007.
9. Dean Forbes. New guidelines emphasize use of breast MRI to supplement standard imaging. *Fred Hutchinson Cancer Research Center*. Feb. 2009.
10. Houssami et al. A cancer J Clinicians. Vol 59, 290-302, Sept.2009.
11. Kuhl CK et al. *Radiologe* Apr; 48 (4): 358-66, 2008.
12. Ferris M. Hall. *Radiología* 2008; 247: 597-601.
13. Kopans, D. *Radiology*. 2008; 249: 719-720.

CAPÍTULO IX
GAMMAGRAFÍA MAMARIA

AISA MANZO

El carcinoma de mama es un importante problema de salud para las mujeres. Es el segundo cáncer más frecuente en mujeres en el hemisferio occidental —después del cáncer de pulmón— y su incidencia está aumentando con una tasa ajustada por edad de 106 a 110 por cada 100.000 mujeres (1) (2).

Las estadísticas actuales muestran que aproximadamente 1 de cada 9 mujeres desarrollará cáncer de mama invasivo durante su vida. En Venezuela (3), para el año 2007, se presentaron 3.549 casos, con 1.449 muertes por cáncer de mama (ver gráfico 1).



Gráfico 1. Fuente: Estadísticas Ministerio del Poder Popular para la Salud.

En el cáncer de mama el pronóstico depende del estadio y es importante su detección temprana, esto se ha logrado gracias al uso de la mamografía tanto como método de pesquisa como en el diagnóstico en mujeres con le-

siones palpables. La mamografía es un procedimiento diagnóstico accesible, relativamente económico y una herramienta excelente para la detección del cáncer de mama. La mamografía convencional es el método de elección para la evaluación de grandes poblaciones con una alta sensibilidad, entre el 80 y 90 %, pero tiene una baja especificidad (15 a 30 %) (4), esto trae como consecuencia que una gran cantidad de lesiones sospechosas requieran realizar una biopsia para establecer el diagnóstico.

Muchos estudios han demostrado que la mamografía es el método más eficaz y es superior a la exploración física por sí sola para la detección precoz del cáncer de mama (5) (6) (7). Su amplia disponibilidad y uso han dado lugar a un diagnóstico más temprano y hasta un 25 % a 30 % de reducción en el riesgo relativo de morir por cáncer de mama en mujeres mayores de 50 años de edad (8).

A pesar de las ventajas de esta técnica, tiene algunas limitaciones en la práctica clínica (9) (10) (11). Aunque la mamografía tiene una sensibilidad relativamente alta, como ya se mencionó, alrededor de 85 % a 90 %, especialmente en las pacientes con mamas grasas, pero es menos fiable para la detección de lesiones en pacientes con mamas densas, o en presencia de displasia severa, en pacientes con implantes mamarios, o en pacientes evaluadas después de cirugía o de radioterapia, con una tasa de falsos negativos del 25 % al 30 % (10) (12). La gran desventaja de la mamografía es su baja especificidad y bajo valor predictivo positivo del 10 % y el 35 % respectivamente, en los cánceres no palpables. La mamografía no siempre puede diferenciar con precisión lesiones benignas de las malignas, en consecuencia, muchas biopsias resultan benignas. Otras técnicas de imagen complementarias, como el ultrasonido mamario (US), la tomografía computarizada (CT) o la resonancia magnética (RM), buscan mejorar la sensibilidad y la especificidad de la mamografía en el diagnóstico de cáncer de mama (13); sin embargo, estas técnicas no pueden sustituir a la mamografía como una herramienta en la detección de cáncer de mama debido a su sensibilidad relativamente baja y su especificidad variable. Estos procedimientos complementarios, por lo general se utilizan en situaciones clínicas muy específicas. Por lo tanto, es necesario el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico fiables para complementar las modalidades de diagnóstico existentes.

La medicina nuclear también ha participado en la detección de cáncer de mama desde 1946 con el uso de ^{32}P -fósforo. Se han usado diferentes radiofármacos (14), tales como el ^{201}Tl talio, el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi, el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin —usados en la obtención de imágenes de perfusión miocárdica—,

el ^{99m}Tc -metilendifosfonato y más recientemente el ^{18}F -fluordesoxiglucosa (^{18}F -FDG) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21). El ^{201}Tl tiene una elevada precisión diagnóstica en la detección de cáncer de mama, pero presenta algunas limitaciones relacionadas con las características físicas del radiofármaco, como el período de semidesintegración que es relativamente largo (73 horas) y la energía de los fotones emitidos, la cual no es ideal para ser detectados por la gammacámara. Por otra parte, la captación normal de ^{201}Tl en el miocardio, el hígado y los músculos, pueden limitar su uso para la localización del cáncer de mama próximo a estas estructuras. Los agentes marcados con ^{99m}Tc son mejores, ya que el su periodo de semidesintegración es corto (6 horas) y su energía ideal para ser detectado por las gammacámaras (140 KeV).

A principios de 1990 se comenzó a utilizar el ^{99m}Tc -sestamibi para evaluación de algunos tumores. Los primeros casos de detección de cáncer de mama con ^{99m}Tc -sestamibi fueron descritos en 1992 por Aktolun y colb. (22). Los mecanismos de captación celular del ^{99m}Tc -sestamibi por las células neoplásicas son objeto de continua investigación. Chiu y colb. (23) han demostrado que el ^{99m}Tc -sestamibi es un catión lipofílico pequeño retenido en el citoplasma y las mitocondrias de fibroblastos de ratón cultivadas y que su absorción y retención se produce en respuesta a los potenciales eléctricos generados a través de la membrana de la célula y de las mitocondrias. La captación es impulsada por un potencial de membrana negativo y hasta el 90 % de la actividad del radiotrazador se encuentra en las mitocondrias. Esta absorción es dependiente de energía.

Piwnica-Worms y colb. (24), observaron que el ^{99m}Tc -sestamibi es un sustrato de la glicoproteína P transmembrana (Pgp-170) que está presente en las células que sobre-expresan el gen de resistencia a múltiples drogas (MDR1) y actúa como una bomba de protección por extrusión. Esta observación es de interés clínico porque la gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi permite la visualización *in vivo* del nivel de expresión del MDR1, pudiendo representar un factor importante en la evaluación de los pacientes en quimioterapia (25) (26). Los estudios realizados en humanos demostraron que en los tumores con altos niveles de Pgp, el “lavado” del ^{99m}Tc -sestamibi fue significativamente más rápido que en el grupo de control o en el grupo sin Pgp. La inducción de resistencia a múltiples fármacos es un proceso rápido y una mayor resistencia se asocia con una reducción intracelular de la acumulación de ^{99m}Tc -sestamibi. Varios factores están involucrados en el nivel de captación del ^{99m}Tc -sestamibi en cáncer de mama. Papantoniou y colb. (27) realizaron un estudio para evaluar la relación entre el tipo histológico

y el grado del tumor con la captación y lavado de ^{99m}Tc -sestamibi. Ellos demostraron que la captación de ^{99m}Tc -sestamibi fue significativamente mayor en los carcinomas ductales que en los carcinomas lobulillares, esto tanto en las imágenes precoces como en las imágenes tardías. Los tumores con grado histológico II muestran también un lavado mucho más rápido (menor valor de los índices de retención), que los grado III.

La gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi no requiere ninguna preparación específica. Debido a la posibilidad de captación no específica de ^{99m}Tc -sestamibi, la gammagrafía debe realizarse antes o por lo menos de 7 a 10 días después de una aspiración con aguja fina, de 4 a 6 semanas después de una biopsia de mama y por lo menos 2 a 3 meses después de la cirugía de mama o la radioterapia. No está claro cuál es la mejor fase del ciclo menstrual para realizar la cintimamografía. Diversas modalidades de imagen se han propuesto para mejorar la precisión diagnóstica de la prueba.

El estudio se puede realizar con la paciente en posición supina estándar o en posición prona, con la mama péndula, en una mesa especial con orificios laterales o con un cojín de espuma (con una abertura semicircular lateral) que se coloca sobre la mesa de imagen, esta posición proporciona mejor separación del tejido de la mama, del miocardio y el hígado, los órganos que presentan muy alta captación de ^{99m}Tc -sestamibi y pueden enmascarar la actividad en la mama. La posición prona también permitirá la evaluación de tejido mamario profundo adyacente a la pared torácica. La distancia entre el detector y la mama también se minimiza; sin embargo, las imágenes en decúbito supino pueden ser útiles sobre todo para una mejor localización del tumor primario, especialmente aquellos localizados en los cuadrantes internos y también para visualizar axilas y posible compromiso de los linfáticos de la cadena mamaria interna. Por lo tanto, una combinación de imágenes es preferible. Si es necesario se pueden obtener vistas adicionales, como oblicuas anterior o posterior. La dosis estándar de ^{99m}Tc -sestamibi es de aproximadamente 20 a 25 mCi (740-925 MBq). La inyección intravenosa debe realizarse en forma de bolo en una vena antecubital, en el brazo del lado opuesto donde se sepa o se sospeche la lesión de la mama para evitar falsos positivos en los ganglios linfáticos de la axila del mismo lado. Si se sospechan lesiones bilaterales, o si el paciente ha tenido una mastectomía previa, la inyección se puede realizar en una vena dorsal del pie.

Las imágenes pueden ser planares (ver figura 1a, 1b, 1c) o tomográficas (SPECT, Tomografía por Emisión de Fotón Único por sus siglas en inglés), generalmente se realizan en forma precoz (20 minutos post-inyección) y

tardías (60 minutos), incluso se ha descrito que pudiera existir una alta exactitud diagnóstica en imágenes tan precoces como las obtenidas entre 5 y 15 minutos después de la inyección del radiotrazador. Por otra parte, la imagen muy tardía puede resultar en un falso negativo si hay un aumento de lavado ^{99m}Tc -sestamibi en un cáncer primario de mama que expresan el gen MDR1. Sin embargo, si se evalúa quimiorresistencia, la adquisición de imágenes se debe realizar en distintos intervalos de tiempo. Paz y colb. (28) estudiaron 322 mujeres utilizando adquisiciones precoces (5-10 minutos después de la inyección) y tardías (90-120 minutos post inyección intravenosa). Los investigadores compararon la fase temprana del estudio con la combinación de fases precoz y tardía (doble fase).



Figura 1a. Mama derecha.



Figura 1b. Mama izquierda.



Figura 1c. Proyección anterior.

Figura 1. Cintimamografía

Demostraron que, en general, la gammagrafía de primera fase tuvo una sensibilidad del 94,9 % y una especificidad del 80,2 % en la detección de cáncer de mama, mientras que gammagrafía de doble fase tuvo una sensibilidad del 89,8% y una especificidad del 94,3 %. Ambos métodos tuvieron una sensibilidad del 100 % para los tumores mayores de 1 cm.

El uso de imágenes SPECT de rutina para la detección del cáncer de mama sigue siendo un tema de debate en la literatura de medicina nuclear. Aunque el SPECT puede proporcionar una mejor resolución de contraste, la localización exacta y la caracterización de la lesión puede ser a veces más difícil de obtener. Algunos estudios (29), comparando gammagrafía planar y SPECT con ^{99m}Tc -sestamibi en treinta y cuatro pacientes, mostraron que la sensibilidad para detectar el cáncer de mama o compromiso axilar fue similar para planar y SPECT, pero la especificidad se redujo en comparación con el SPECT. La agudeza del SPECT es mayor que la de las imágenes planares, especialmente en la detección de lesiones pequeñas (T1b) (30).

Palmedo y colb. (31) demostraron que la imagen planar fue ligeramente más sensible y específica que la del SPECT para la detección del cáncer de mama, por lo que el uso rutinario del SPECT no se recomienda, solo sería útil cuando las imágenes planares no son concluyentes (especialmente cuando una lesión está cercana al corazón o en la parte superior del hígado en la imagen planar), para caracterizar mejor las lesiones multicéntricas o multifocales, o en la detección de metástasis axilares, donde la sensibilidad es alta (80 %), comparando con la imagen planar (62%). En los casos en que una paciente tenga más de tres ganglios axilares metastásicos la sensibilidad del SPECT es 93,3 % vs. 80 % la planar, en comparación con las pacientes con menos de tres ganglios axilares metastásicos (50 % SPECT vs. 16,7 % planar) (32). En una serie de ciento setenta y cinco pacientes, Spanu y colb. (33) demostraron una alta sensibilidad y agudeza para el SPECT (93 % y 92 %) en comparación con las imágenes planares (52,3 % y 76,7 %), especialmente en lesiones palpables (100 % vs 82,6 %) que en las no palpables (90,5 % vs 41,3 %) y si existían más de tres ganglios metastásicos (93,2 % vs. 68,2 %) a diferencia de pacientes con menos de tres ganglios comprometidos (92,8 % vs. 35,75 %). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas en todos los casos, excepto en los ganglios palpables. Los falsos negativos del SPECT incluyen ganglios no palpables y ganglios menores de 10 mm (rango entre 3-6 mm), con compromiso parcial del ganglio o micro-metástasis. Hay datos que confirman (34) un alto valor predictivo positivo para las imágenes de SPECT (85,7 %) en ganglios metastásicos palpables, lo cual tiene valor para que el cirujano realice el vaciamiento ganglionar axilar.

Otra modalidad que ha demostrado importancia en la valoración de la axila y del número de ganglios comprometidos, es el uso de la técnica SPECT con el colimador puntiforme (*pin hole*), el cual aumenta la resolución del estudio constituyendo un factor pronóstico para seleccionar a las pacientes que van a quimioterapia adyuvante. Comparando un estudio de SPECT convencional, con un estudio SPECT con *pin hole*, Spanu y colb. (35) demostraron mayor sensibilidad que con el SPECT convencional (100 % vs. 96,2 %) (ver figura 2). La gammagrafía mamaria complementa la evaluación del compromiso ganglionar de la axila; sin embargo, esta no sustituye a la biopsia del ganglio centinela cuando la paciente tiene axila clínicamente negativa, más aún cuando se evalúa por ultrasonido y se confirma la negatividad si el US es sugestivo de infiltración se recomienda la PAAF dirigida, pudiendo complementarse la evaluación con el SPECT con *pin hole* (36).

Las indicaciones clínicas de la cintimamografía son:

- Mamografías no concluyentes.
- Mamas densas.
- Anomalías palpables que no son bien caracterizadas en la mamografía.
- Primario desconocido con metástasis axilares de adenocarcinoma.
- Implantes mamarios.
- Distorsión del parénquima mamario.
- Evaluación de enfermedad multicéntrica.
- Distorsión arquitectural de la mama.
- Monitoreo de respuesta a terapia neoadyuvante.

Múltiples estudios se han publicado en la literatura apoyando el uso de la cintimamografía. En un ensayo clínico multicéntrico realizado en más de treinta instituciones de Norteamérica y con la participación de 673 pacientes femeninas (37), la sensibilidad diagnóstica global fue de 80 % y la especificidad fue del 81 % en la detección de cáncer de mama. La sensibilidad y la especificidad para la detección de lesiones palpables fue de 95 % y 74 % respectivamente y la sensibilidad y la especificidad de las lesiones no palpables fueron 72 % y 86 % respectivamente.

Los resultados de la evaluación prospectiva (38) sobre el uso de gammagrafía con ^{99m}Tc-sestamibi en 1.243 pacientes, han demostrado que es un procedimiento diagnóstico preciso y puede ser un complemento útil a la mamografía para la detección de cáncer de mama. En este trabajo, 503 mujeres (40 %) eran posmenopáusicas y 69 (6 %) perimenopáusicas. La densidad de las mamas fue calificada como densas en 381 (30 %), normal en 970 (78 %) y grasas en 381 (30 %). De las 1.243 mujeres en el estudio, 417 (33 %) tenían una masa palpable en la exploración física y los resultados mamográficos reportados usando el sistema de datos BIRADS, fueron clasificados de la siguiente manera: 16 % BIRADS 5, 12 % BIRADS 4, 16 BIRADS 3 %, y el restante 56 % BIRADS 2 y 1. De las 201 lesiones malignas, la gammagrafía identificó correctamente como positivos 186 (93 %). Había 1.042 mujeres sin lesiones malignas, de las cuales la gammagrafía identificó correctamente 906 (87 %). De un total de 322 cintimamografías positivas 186 (58 %) demostraron ser verdaderos positivos. Las cintimamografías verdaderas negativas se observaron en 906 de 921 (98 %). Por lo tanto, la sensibilidad y especificidad de la gammagrafía mamaria para la detección de cáncer de mama fue de 93 % y 87 %, respectivamente. El valor predictivo positivo fue del 58 % y el valor predictivo negativo del 98 % con una exactitud diagnóstica del 88 %.

Aunque el ^{99m}Tc -sestamibi es más ávidamente concentrado en el cáncer de mama, un aumento de la captación del radiotrazador también puede ser detectado en diversos tipos de enfermedades benignas de la mama, como la enfermedad fibroquística (ver figura 2).

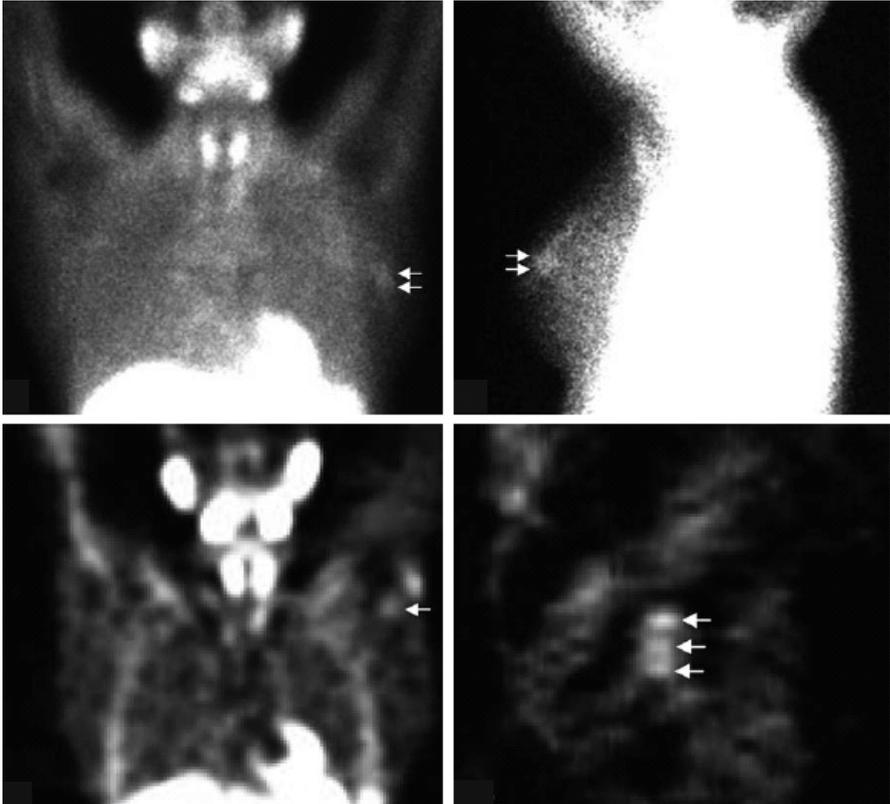


Figura 2. Paciente con carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda T1c. El tumor es visible en la cintimamografía planar (A, proyección anterior y B proyección lateral), no se demuestra hipercaptación del radiofármaco en axila; sin embargo, en la imagen de SPECT (C) se evidencia compromiso axilar, sin definirse el número de ganglios, lo que sí es posible en la imagen de SPECT con *pin hole* (D), donde se muestran 3 ganglios metastásicos, lo cual se correlaciona con la anatomía patológica de la pieza quirúrgica.

Contrariamente a la mayoría de las enfermedades benignas de la mama, en el cáncer de mama primario la captación suele ser mucho más focalizada, aunque hay algunas excepciones tales como el cáncer inflamatorio que son más difusas (ver figura 3).

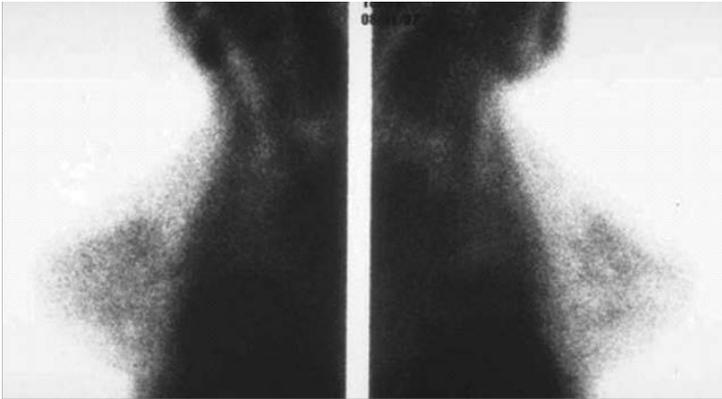


Figura 3. Captación difusa, bilateral, de baja intensidad en enfermedad fibroquística.

Las lesiones malignas tienen por lo general contornos relativamente bien delineados y son casi siempre unilaterales (ver figura 4) La intensidad de captación del ^{99m}Tc -sestamibi varía de leve a muy intenso dependiendo de varios factores, tales como el tamaño, tipo, ubicación y factores hormonales.

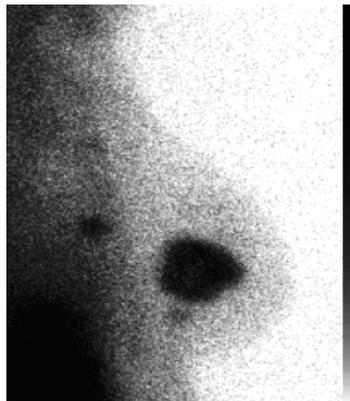


Figura 4. Ca inflamatorio, con lesiones satélites.

Las principales causas de falsos positivos en los estudios con ^{99m}Tc -sestamibi para el cáncer de mama son la enfermedad fibroquística, los fibroadenomas, la papilomatosis, las hiperplasias focales atípicas, el tumor Filodes benigno, la ectasia ductal con hiperplasia, los granulomas a cuerpo extraño, la adenitis esclerosante, el papiloma intraductal, etc.

Tiling y colb. (39) compararon cintimamografía con imágenes de MR pre y post-contraste en cincuenta y seis pacientes con sospecha de cáncer de mama. Aunque la RM mostró una sensibilidad un poco mejor que la gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi (91 % versus 88 % respectivamente), su especificidad era más baja (52 % vs. 83 %), especialmente en pacientes con hallazgos mamográficos indeterminados. Boné y colb. (40) compararon la exactitud diagnóstica de la imagen planar de la gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi con la imagen dinámica la RM con contraste sobre la base de los resultados histopatológicos obtenidos en noventa pacientes. Ellos mostraron que la RM tuvo una sensibilidad más alta (94 % vs. 82 %, $P = 0,008$), pero una menor especificidad (47 % vs. 75 %) que la gammagrafía mamaria.

Los ganglios linfáticos axilares son los principales sitios regionales de drenaje de la mama. El compromiso de ganglios linfáticos axilares se ha demostrado que es uno de los factores pronósticos más importantes para determinar la sobrevida en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, casi todas las pacientes con lesiones invasivas y muchas con cáncer no invasivo serán objeto de una disección axilar una vez que el diagnóstico de cáncer de mama se ha hecho. Aunque la disección axilar proporciona importante información del pronóstico e identifica los subgrupos de pacientes para la terapia adyuvante, es controversial ya que acompaña de morbilidad no despreciable; es por ello que contar con una técnica no invasiva que permita detectar el cáncer de mama que se ha diseminado a los ganglios linfáticos de la axila podría permitir una mejor selección de pacientes para la disección axilar. Distintos procedimientos de imagen con radionucleidos como la linfogammagrafía axilar, el ^{18}F -FDG PET o SPECT y más recientemente la técnica del ganglio centinela con linfogammagrafía usando una sonda gamma intraoperatoria, se han propuesto para evaluar la afectación metastásica de los ganglios linfáticos axilares (41) (42). En una revisión de la literatura (43), las imágenes mamarias con ^{99m}Tc -sestamibi tienen una sensibilidad y una especificidad del 77 % y 89 % respectivamente, así como un valor predictivo positivo de 86 % y un valor predictivo negativo de 84 % en la detección de ganglios linfáticos axilares metastásicos en pacientes con cáncer de mama.

En un estudio prospectivo realizado en cien pacientes consecutivos con cáncer de mama, Taillefer y colb. mostraron que la sensibilidad de la gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi en la detección de metástasis de ganglios linfáticos axilares fue del 79,2 % (38/48), la especificidad fue del 84,6 % (44/52) y los valores predictivos positivo y negativo fueron del 82,6 %

(38/46) y 81,5 % respectivamente, no había correlación entre el número de ganglios positivos detectados por gammagrafía y el número de ganglios que se encontraron positivos histológicamente para metástasis. Esto no es un hallazgo sorprendente, ya que la mayoría de los ganglios linfáticos tienen un volumen pequeño, están cerca unos de otros y la gammacámara tiene una resolución espacial limitada. La sensibilidad promedio es del 76 %, la especificidad del 88 %, el valor predictivo positivo del 83 %, el valor predictivo negativo del 81 %, para una precisión diagnóstica global del 81 % (33) (44) (45).

Dada la limitada sensibilidad de la gammagrafía mamaria en la detección del cáncer de mama en lesiones menores de 10 mm, todos los investigadores coinciden en que este procedimiento no debe ser usado y no está indicado como prueba de despistaje en pacientes asintomáticos, por lo que no debe considerarse como un procedimiento que sustituya la mamografía cuando esta no es diagnóstica o en casos en los cuales son difíciles de interpretar. Diferentes subgrupos selectos de pacientes que pueden beneficiarse de gammagrafía se han identificado por muchos investigadores, que pueden resumirse de la siguiente manera.

Pacientes con tejido mamario denso en la mamografía

Se ha demostrado que la densidad del tejido mamario es un factor importante de limitación de la sensibilidad de la mamografía. La detección del cáncer de mama es más difícil debido a que la atenuación es similar a la del tejido glandular denso y fibroso. A menos que la lesión se superponga o quede delimitada por la grasa (en lugar de tejido glandular), el cáncer de mama no es fácilmente visualizado. Se estima que aproximadamente el 25 % de las mujeres tienen un tejido mamario denso, que es más común entre las mujeres jóvenes, pero puede ser visto en cualquier grupo de edad. No es de extrañar una menor sensibilidad de la mamografía en pacientes de 40 a 49 años (con el tejido mamario más denso) en comparación con las mujeres de edad (por lo general con las mamas grasas). A diferencia de la mamografía, la gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi ha demostrado ser independiente de la densidad de la mama o de las distorsiones estructurales y la sensibilidad para la detección del cáncer de mama no se ve afectada por la densidad del tejido mamario. Por lo tanto, no es sorprendente encontrar que la gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi fue más precisa que la mamografía con una mejor sensibilidad y especificidad en mujeres con mamas densas en

la mamografía. Los pacientes con un nódulo palpable de mama que no es detectado en la mamografía y que muestran tejido mamario denso pueden beneficiarse de una gammagrafía.

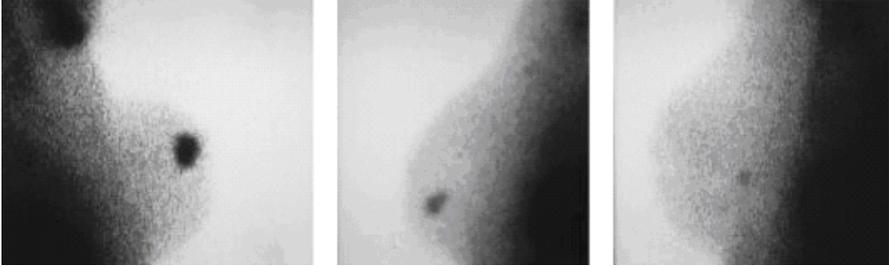


Figura 5. Diferentes grados de captación del sestamibi en pacientes con Ca ductal infiltrante.

Por otra parte, una masa palpable que no concentre ^{99m}Tc -sestamibi es probable que sea benigna porque la sensibilidad de la gammagrafía es muy alta cuando la lesión mide más de 10 mm (que suele ser el caso de lesiones palpables).

Khalkhali y colb. (46) informaron los resultados de un estudio prospectivo multicéntrico realizado en 558 mujeres en 42 centros de América del Norte. Los análisis se basaron en las 580 mamas con alguna anormalidad. De las 580 mamas, 276 eran densas. Las propiedades de diagnóstico para la gammagrafía de mama en comparación con el tejido mamario denso o graso, fueron muy similares (no hay diferencia estadística significativa), con una sensibilidad de 72 % vs. 70 %, una especificidad del 80 % vs. 78%, un valor predictivo positivo del 72 % y 68 %, un valor predictivo negativo del 81 % y 81 % y una precisión del 77 % y 75 % respectivamente. Este estudio concluye que la precisión diagnóstica de gammagrafía mamaria con ^{99m}Tc -sestamibi no se ve afectada por la densidad mamaria. Esta es una observación importante desde el punto de vista clínico. En este estudio, había 45 pacientes con mamas densas, con una masa palpable, pero los hallazgos mamográficos eran negativos. La gammagrafía fue positiva para tres y equívoca de una de las seis mamas. La tasa de falsos negativos de la gammagrafía mamaria fue del 7 % en comparación con 13 % para la mamografía.



Figura 6. Gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi en una paciente con cáncer de mama, con mamas densas y dos focos primarios en la mama derecha. Solo la lesión más grande había sido detectada en la mamografía.

Lumachi y colb. (47) evaluaron la utilidad de gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi y de la mamografía en 87 pacientes premenopáusicas con lesiones sospechosas (<2 cm). La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión diagnóstica de la mamografía y gammagrafía fueron 81 % y 81 %, 60% y 93 %, 91 % y 98 %, 39 % vs 50 % y 77 % vs 83 %, respectivamente. Los pacientes con mamografía falsos negativos eran más jóvenes que aquellas con tumores detectados correctamente, mientras que la sensibilidad de la gammagrafía mamaria fue independiente (P ns =) de la edad y también de la densidad de la mama.

Pacientes con distorsión de la arquitectura de la mama

En las pacientes con distorsión de la arquitectura del tejido de la mama posterior a una cirugía previa, a radioterapia, a quimioterapia o a la biopsia, los hallazgos mamográficos serán mucho menos específicos que la de una mama “virgen”. Las cicatrices causadas por estos tratamientos en la mama harán que la evaluación mamográfica sea más difícil e incierta. La cintigammagrafía no se ve afectada por los cambios morfológicos del tejido de la mama, sino por los cambios metabólicos. Por lo tanto, la gammagrafía mamaria puede ser más específica que la mamografía en pacientes con distorsiones de arquitectura de la mama. También puede ser útil para determinar la presencia de la enfermedad recurrente en estas circunstancias.

Pacientes con implantes mamarios

Los hallazgos mamográficos son a veces difíciles de evaluar en pacientes con implantes mamarios. Sin embargo, la gammagrafía no se ve afectada por la atenuación del implante. El implante es visto como un defecto fotopé-nico que, de hecho, mejora la calidad general del procedimiento ya que hay muy poca actividad detectada en la proyección del implante, lo que facilita la detección de lesiones mamarias (ver figura 7). Por lo tanto, la gammagrafía mamaria está indicada cuando la mamografía es difícil o no diagnóstica en pacientes con implantes mamarios.

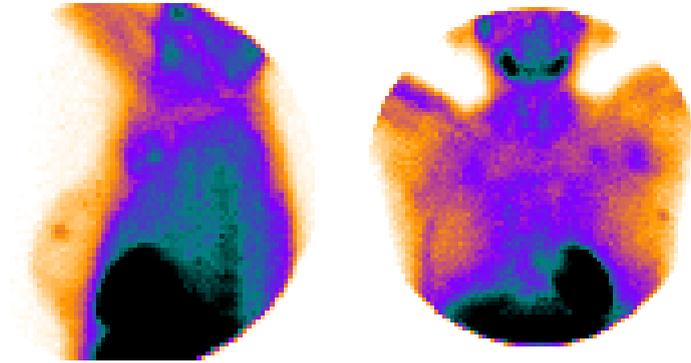


Figura 7 A. Prótesis mamaria izquierda, Proyección lateral izquierda: Lesión MIBI Captante no evidente en mamografía y RM. Proyección anterior: Plastrón adenomegálico en axila izquierda.



Figura 7 B. Cintimamografía normal en paciente con prótesis mamaria derecha.

Pacientes con masa palpable y mamografía normal o equívoca

No es infrecuente que una masa palpable en la mama sea difícil de evaluar en la mamografía, especialmente en pacientes con mamas densas y con cambios fibroquísticos, por lo que en algunos casos se les planteara la necesidad de realizar una biopsia o un seguimiento estricto, sin embargo, realizando la cintimamografía inmediatamente después de la mamografía, en lugar de esperar un período de 6 a 12 meses, se puede orientar y resolver el diagnóstico, ya que si la gammagrafía es positiva, será importante obtener un resultado histopatológico tan pronto como sea posible. Esto también reduciría el nivel de ansiedad del paciente.

Valoración de la enfermedad multifocal de la mama

Las pacientes que están programadas para una cirugía preservadora de mama pero tienen una mamografía dudosa en cuanto a la presencia de enfermedad multifocal, se pueden beneficiar de una gammagrafía, porque no se ve afectada por la densidad o el tipo de tejido mamario, se puede demostrar la presencia de uno o más focos de captación, pudiendo cambiar el tipo de cirugía. También es posible descubrir un cáncer de mama contralateral.

Evaluación de las pacientes con alto riesgo para el cáncer de mama

Se ha demostrado que hay algunos factores que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Estos incluyen antecedentes familiares de cáncer de mama, la predisposición genética (BRCA1, BRCA2, el síndrome de Li Fraumeni), la radiación secundaria de mama, la atipia histológica y los anticonceptivos hormonales. Aunque la gammagrafía no se puede utilizar como prueba de despistaje para la detección del cáncer de mama, en pacientes de alto riesgo con tejido mamario denso, por ejemplo, podría ser una excepción. Debido a que la mamografía y la ecografía no siempre pueden ser eficaces para estos pacientes como un procedimiento de detección, puede ser interesante seguir a estos pacientes con gammagrafía mamaria, técnica de imagen que no depende de la densidad del tejido mamario como se ha indicado anteriormente. Sin embargo, esta situación requiere de trabajos prospectivos para demostrar costo/beneficio.

Evaluación de la respuesta del tumor a la quimioterapia

Como se expuso anteriormente, ^{99m}Tc -sestamibi es un sustrato de transporte de la glicoproteína-P que es responsable de la resistencia a múltiples fármacos. Se ha demostrado que la captación de ^{99m}Tc -sestamibi puede reducirse de forma significativa en las células tumorales que sobreexpresan el gen MDR1. Por lo tanto, la gammagrafía mamaria puede suministrar imágenes funcionales para la evaluación de la susceptibilidad de un cáncer de mama a los agentes quimioterapéuticos. Muchos estudios han evaluado el papel de la gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi en pacientes sometidos a quimioterapia por cáncer de mama, especialmente para predecir la respuesta o la falta de respuesta a agentes quimioterapéuticos.

La quimioterapia neoadyuvante es cada vez más utilizada en el tratamiento de pacientes con carcinoma de mama avanzado y en el cáncer inflamatorio, seguido de un tratamiento quirúrgico. El objetivo principal de este enfoque consiste en aumentar la resecabilidad del tumor, para permitir la terapia conservadora de la mama. La intensidad y la duración óptima de la quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama localmente avanzados siguen siendo controvertidos, en parte debido a la dificultad de evaluar su respuesta al tratamiento. Los estudios han demostrado diferencias significativas entre la evaluación clínica de la respuesta a la quimioterapia y la evaluación patológica (48). La mamografía no siempre es confiable, por lo que un procedimiento de imagen en condiciones de evaluar cuantitativamente la cantidad de enfermedad residual viable en el curso de la quimioterapia se traduciría en la posibilidad de tratar con eficacia hasta alcanzar la respuesta máxima posible. Este método de exploración no invasivo también sería útil en la planificación del momento óptimo de la terapia quirúrgica después de la quimioterapia.

Mankoff y colb. (49) Evaluaron prospectivamente 32 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante para cáncer de mama localmente avanzado con gammagrafía con ^{99m}Tc -sestamibi antes del tratamiento, a los 2 meses después del tratamiento y cerca de la finalización de la quimioterapia, antes de la cirugía. En pacientes que consiguieron una respuesta completa patológica macroscópica del tumor primario la captación tumoral inicial del ^{99m}Tc -sestamibi en el estudio prequirúrgico era 58% a diferencia de los pacientes con una respuesta patológica parcial ($P < 0,005$) que fue de 18%. Los autores también encontraron que una disminución de más del 40% de la captación en el tiempo, equivalía a respuestas completas con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 89%.

Tiling y colb. (50) compararon PET con ^{18}F -FDG, la gammagrafía planar con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi y el SPECT, en un pequeño grupo de 7 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado antes de iniciar la quimioterapia, después de los primeros 2 ciclos de quimioterapia y después de terminar la quimioterapia antes de la cirugía. Se encontró una correlación altamente significativa entre el valor de captación estándar (SUV) SUV Maximo y el tumor en relación con la gammagrafía con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi en los estudios realizados antes y después de la quimioterapia. Se concluye que las técnicas con radionúclidos fueron métodos útiles para monitorizar la respuesta del tumor a la quimioterapia neoadyuvante.

Cayre y colb. (51) estudiaron 45 pacientes con cáncer de mama primario con mamografía, gammagrafía con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi y la biopsia para el diagnóstico histopatológico antes y después de la terapia neoadyuvante. La expresión de MDR1 y MRP ARNm (proteína de resistencia a múltiples fármacos) se determinaron mediante reacción en cadena de polimerasa de transcripción inversa en las aspiraciones con aguja fina. Sus resultados mostraron que la gammagrafía con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi predijo la reducción del tamaño del tumor medido por ecografía y la respuesta patológica. Una gammagrafía negativa predijo quimiorresistencia con una especificidad del 100% y la captación de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi fue inversamente correlacionada con la expresión de MDR1 ($P < 0,05$) en el carcinoma ductal invasivo. Por lo tanto, concluyeron que una baja captación de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi antes de la quimioterapia neoadyuvante en el carcinoma de mama localmente avanzado se correlaciona directamente a quimiorresistencia.

Como se dijo anteriormente, uno de los principales factores limitantes de gammagrafía es la resolución espacial de la gammacámara estándar. No se han detectado hasta el momento lesiones que midan menos de 5 a 7 mm.

En los últimos años se han utilizado nuevas técnicas de imagen con radionúclidos como el MAMOPET o PEM por sus siglas en inglés, que parece un éxito en mostrar una mejoría significativa en la resolución espacial y en última instancia en la precisión diagnóstica, pero lo cierto es que la mayor parte de los datos clínicos recientemente publicados en gammagrafía con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi todavía se hicieron con procedimientos de imagen “estándar” y equipamiento convencional. Si la cintimamografía va a sobrevivir como una herramienta útil de diagnóstico clínico en la detección del cáncer de mama en un campo de diagnóstico muy competitivo donde nuevas técnicas de imágenes se consideran, tendrá que mejorar, sobre todo, en cuanto al contraste y a la resolución espacial.

En resumen, la gammagrafía mamaria puede ser utilizada cuando la mamografía no es diagnóstica o cuando es difícil de interpretar, para caracterizar mejor el aspecto «funcional» de las distorsiones de arquitectura, para evaluar la multicentricidad de un cáncer de mama, o servir como un procedimiento de diagnóstico complementario en el seguimiento de las pacientes.

Bibliografía

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 1999;(49): p. 33-64.
2. Greenlee RT, Murray T, Bolden S. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin.* 2000;(50): p. 7-33.
3. Gwin JL, Eisenberg BL, Hoffman JP, et al. Incidence of gross and microscopic carcinoma in specimens from patients with breast cancer after re-excision lumpectomy. *Ann Surg.* 1993;(218): p. 729-734.
4. Kopans DB. The positive predictive value of mammography. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;(158): p. 521-526.
5. Pollei SR, Mettler FA, Bartow SA. Occult breast cancer: Prevalence and radiographic detectability. *Radiology.* 1987;(163): p. 459-462.
6. Bassett LW, Liu TH, Giuliano AE. The prevalence of carcinoma in palpable versus impalpable, mammographically detected lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;(157): p. 21-24.
7. Tabar L, Fagerberg CJ, Duffy SW. The Swedish two county trial of mammographic screening for breast cancer: Recent results and calculation of benefit. *J Epidemiol Community Health.* 1989;(43): p. 107-114.
8. Sickles EA. Mammographic features of early breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 1984;(143): p. 461-464.
9. Niloff PH, Sheiner NM. False-negative mammograms in patients with breast cancer. *Can J Surg.* 1981;(24): p. 50-52.
10. Meyer JE, Sonnenfeld MR, Greenes RA. Preoperative localization of clinically occult breast lesions; experience at a referral hospital. *Radiology.* 1988;(169): p. 627-628.
11. Mann BD, Giuliano AE, Bassett LW. Delayed diagnosis of breast cancer as a result of normal mammograms. *Arch Surg.* 1983;(118): p. 23-25.

12. Addler DD, Wahl RL. New methods for imaging the breast: Techniques, Findings and potential. *AJR Am J Roentgenol.* 1995;(164): p. 19-30.
13. Abdel-Dayem HM, Scott AM, Macapinlac HA. Role of ²⁰¹Tl chloride and ^{99m}Tc sestamibi in tumor imaging In *Nuclear Medicine Annual* Freeman L, editor. New York: Raven Press; 1994.
14. Sehweil AM, McKillop JH, Milroy R. Mechanism of ²⁰¹Tl uptake in tumours. *Eur J Nucl Med.* 1989;(15): p. 376-379.
15. Waxman AD, Ramanna L, Memsic LD. Thallium scintigraphy in the evaluation of mass abnormalities of the breast. *J Nucl Med.* 1993;(34): p. 18-23.
16. Taillefer R. Clinical applications of ^{99m}Tc-sestamibi scintimammography. *Semin Breast Dis.* 2002;(5): p. 128-141.
17. DeJong M, Bernard BF, Freeman WA. Comparison of uptake of ^{99m}Tc-MIBI, ^{99m}Tc-Tetrofosmin and ^{99m}Tc-Q12 into human breast cancer line. *Eur J Nucl Med.* 1996;(23): p. 1361-1366.
18. Mansi L, Rambaldi PF, Cuccurullo V. Breast imaging with ^{99m}Tc-tetrofosmin. In Taillefer R, Khalkhali I, Waxman A, Biersack H, editors. *Radionuclide imaging of the breast.* New York: Marcel Dekker; 1998. p. 339-367.
19. Piccolo S, Lastoria S, Mainolio C. Technetium-^{99m}-methylene diphosphonate scintimammography to image primary breast cancer. *J Nucl Med.* 1995;(36): p. 718-724.
20. Piccolo S, Lastoria S, Muto P. Scintimammography (SNM) with ^{99m}Tc-MDP. An overview of the experience at the National Cancer Institute of Napoli Tumori. 1997;(83): p. 515-519.
21. Lastoria S, Piccolo S, Muto P. Breast imaging with ^{99m}Tc-methylene-diphosphonate. In Taillefer R, Khalkhali I, Waxman A, Biersack H, editors. *Radionuclide Imaging of the Breast.* New York: Marcel Dekker; 1998. p. 299-323.
22. Aktolun C, Bayhan H, Kir M. Clinical experience with Tc-^{99m} MIBI imaging in patients with malignant tumors: Preliminary results and comparison with Tl-²⁰¹. *Clin Nucl Med.* 1992;(17): p. 171-176.

23. Chiu ML, Kronange JF, Piwnica-Worms D. Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis (2 methoxyisobutyl isonitrile) technetium in cultured mouse fibroblasts. *J Nucl Med.* 1990;(31): p. 1646-1653.
24. Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M. Functional imaging of multi-drug resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer Res.* 1993;(53): p. 977-984.
25. Cordobes MD, Starzec A, Delmon-Moingeon L. Technetium-99m-sestamibi uptake by human benign and malignant breast tumor cells: Correlation with *mdr* gene expression. *J Nucl Med.* 1996;(37): p. 286-289.
26. Moretti JL, Azaloux H, Boisseron D. Primary breast cancer imaging with technetium-99m sestamibi and its relation with P-glycoprotein overexpression. *Eur J Nucl Med.* 1996;(23): p. 980-986.
27. Papantoniou V, Christodoulidou J, Papadaki E. Uptake and washout of 99mTcV-dimercaptosuccinic acid and 99mTc-sestamibi in the assessment of histological type and grade in breast cancer. *Nuc Med Commun.* 2002;(23): p. 461-467.
28. Paz A, Melloul M, Cytron S. The value of early and double phase 99mTc-99mTc-sestamibi scintimammography in the diagnosis of breast cancer. *Nucl Med Commun.* 2000;(21): p. 341-348.
29. Nagaraj N, Waxman A, Ashok G. Comparison of SPECT and planar Tc-99m sestamibi (MIBI) imaging in patients with carcinoma of the breast. *J Nucl Med.* 1994;(35): p. 229-234.
30. Spanu A, Schillaci O, Meloni GB, et al. The usefulness of 99mTc-tetrofosmin SPECT scintimammography in the detection of small size primary breast carcinomas. *Int J Oncol.* 2002;(21): p. 831-840.
31. Palmedo H, Schomburg A, Grunwald F. Technetium-99m-MIBI scintimammography for suspicious breast lesions. *J Nucl Med.* 1996;(37): p. 626-630.
32. Spanu A, Dettori G, Nuvoli S, et al. 99mTc-tetrofosmin SPET in the detection of both primary breast cancer and axillary lymph node metastasis. *Eur J Nucl Med.* ;(28): p. 1781-1794.
33. Schillaci O, Scopinaro F, Spanu A, et al. Detection of axillary lymph node metastases in breast cancer with Tc-99m tetrofosmin scintigraphy. *Int J Oncol.* 2002;(20): p. 483-487.

34. Spanu A, Tanda F, Dettori G, et al. The role of (99m)Tc-tetrofosmin pinhole-SPECT in breast cancer non palpable axillary lymph node metastases detection. *Q J Nucl Med.*; (47): p. 116–128.
35. Spanu A, Madeddu G. Axillary lymph node status prediction in breast cancer (BC) patients: 99mTc-tetrofosmin axillary pinhole-SPECT (P-SPECT) imaging vs radioguided sentinel lymph node (RSLN) biopsy. *Int J Mol Med.* 2004; 14(1): p. 76.
36. Waxman AD. The role of 99mTc methoxyisobutylisonitrile in imaging breast cancer. *Semin Nucl Med.* 1997;(27): p. 40-54.
37. Sampalis FS, Denis R, Picard D. International prospective evaluation of scintimammography with 99mTc-sestamibi. *Am J surg.* 2003;(185): p. 544-549.
38. Tiling R, Khalkhali I, Sommer H. Role of technetium-99m sestamibi scintimammography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the evaluation of indeterminate mammograms. *Eur J Nucl Med.* 1997;(24): p. 1121-1129.
39. Boné B, Kristoffersen Wiberg M, Szabo BK. Comparison of 99mTc-sestamibi scintimammography and dynamic MR imaging as adjuncts to mammography in the diagnosis of breast cancer. *Acta Radiol.* 2003;(44): p. 28.
40. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA.* 1996;(276): p. 1818-1822.
41. Vargas HI, Vargas MP, Khalkhali I. Breast lymphoscintigraphy and sentinel node biopsy. *Semin Breast Dis.* 2002;(5): p. 156-172.
42. Taillefer R. Breast scintigraphy. In Ell PJ, Ghambir SS, editors. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment.* 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 2004. p. 175-194.
43. Taillefer R, Robidoux A, Lambert R. Technetium-99m-sestamibi prone scintimammography to detect primary breast cancer and axillary lymph node involvement. *J Nucl Med.* 1995;(36): p. 1758-1765.
44. Schillaci O, Scopinaro F, Danieli R, et al. Technetium-99m sestamibi imaging in the detection of axillary lymph node involvement in patients with breast cancer. *Anticancer Res.* 1997; 17(1): p. 1607–1610.

45. Perre CI, Rutter JE, Vos PF. Technetium-99m-sestamibi uptake in axillary lymph node metastases in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 1997;(23): p. 142-144.
46. Khalkhali I, Baum JK, Villanueva-Meyer J. 99mTc-sestamibi breast imaging for the examination of patients with dense and fatty breasts: multicenter study. *Radiology.* 2002;(222): p. 149-155.
47. Lumachi F, Ferretti G, Povolato M. Accuracy of technetium-99m sestamibi scintimammography and X-ray mammography in premenopausal women with suspected breast cancer. *Eur J Nuc Med.* 2001;(28): p. 1776-1780.
48. Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res.* 1986;(46): p. 2578-2581.
49. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR. Monitoring the response of patients with locally advanced breast carcinoma to neoadjuvant chemotherapy using technetium-99m-sestamibi scintimammography. *Cancer.* 1999;(85): p. 2410-2423.
50. Tiling R, Linke R, Untch M. 18F-FDG PET and 99mTc-sestamibi scintimammography for monitoring breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: A comparative study. *Eur J Nucl Med.* 2001;(28): p. 711-720.
51. Cayre A, Cachin F, Maublant J. Single static view 99mTc-sestamibi scintimammography predicts response to neoadjuvant chemotherapy and is related to MDR expression. *Int J Oncol.* 2002;(20): p. 1049-1055.

CAPÍTULO X
MAMO PET

AISA MANZO

Por largo tiempo las imágenes médicas se basaron en la exploración morfológica, la mamografía, el ultrasonido (US), la tomografía computada (CT) y la resonancia magnética (RM) nos muestran estructura. Sin embargo, el funcionamiento de los tejidos tiene sus bases químicas y las enfermedades constituyen errores en la química, por tanto, estas se inician a nivel molecular, los cambios estructurales son secundarios y pueden ser difíciles de detectar o nunca manifestarse. Es por ello que cada vez es más frecuente oír el término “imagenología molecular”, la cual es definida como la caracterización y medición de los procesos biológicos a nivel celular y molecular en los seres vivos, empleando técnicas de imagen mínimamente invasivas. El término implica la convergencia en un nuevo paradigma de imagen entre múltiples modalidades de captura de imágenes, la bioquímica y la informática. La imagenología molecular permite detectar cambios minúsculos en las células que indican el inicio de una enfermedad. La idea es que los fármacos se etiqueten con marcadores radiactivos visibles en el equipo de imagenología, creando un efecto de microscopio con el que se puede ver el interior del cuerpo humano.

La imagenología molecular combina la investigación basada en genes y proteínas con nuevos fármacos diagnósticos que detectan con precisión las células enfermas. Términos como “nanociencias”, “nanotecnologías”, “nanopartículas”, “nanomedicina”, son cada vez más frecuentes. Ellos hacen referencia al nanómetro, que es la unidad de longitud que equivale al intervalo ocupado por una decena de átomos de tamaño medio. Todos ellos designan enfoques de estudio y de manipulación de la materia, tanto viva como inanimada, a escala atómica. Esos enfoques aparecen como revolucionarios en las ciencias y la tecnología, cuyas aplicaciones cambiarán radicalmente nuestra vida cotidiana y sin lugar a dudas también cambiará a la medicina, ya que aunque hoy se comprende que la mayoría de las enfermedades se deben a cambios estructurales en las moléculas de las células, ya vivimos en la era del diagnóstico molecular.

El poder visualizar cambios en una estructura morfológica con técnicas como el CT o la RM, está en el orden micromolar (10^{-6} mol/litro, es decir 0.000.001), con una sensibilidad menor de 1 mg de tejido y una resolución menor de 1mm. Sin embargo, cuando hablamos de técnicas funcionales como la tomografía por emisión de positrones (PET), esta detección está en el orden picomolar (10^{-12} mol/litro, es decir 0.000 000 000 001), con una sensibilidad de 0.000.000.001 mg de tejido y una resolución de 5 mm (1) (2).

La forma sigue a la función; por lo tanto, si unimos morfología y función obtenemos algo más que uno más uno, función con imagen PET y anatomía con imagen CT equivale a mayor exactitud en la localización de las lesiones, con una detección en el orden de 0.000.000.001 mg de tejido, como ya mencionamos. La técnica del PET-CT se basa en la administración endovenosa (EV) de glucosa radiomarcada ^{18}F -FDG y su detección en sitios de alta concentración patológica, como en los tumores y en las metástasis, que tienen mayor actividad metabólica (alto consumo de glucosa) y se dividen con mayor rapidez que los tejidos normales (hipercelularidad). El ^{18}F -FDG es un análogo de la glucosa que entra a la célula gracias a los transportadores de glucosa GLUT 1, es captado y fosforilado igual que la glucosa; sin embargo, en las células malignas existen niveles más elevados de transportadores de glucosa en la membrana, los niveles de actividad de la hexocinasa (hexocinasa II) también están aumentados y los niveles de glucosa-6 fosfatasa son bajos. Todos estos mecanismos contribuyen a que aumente la captación intracelular de la glucosa, esta es fosforilada y luego sometida a glucólisis en caso de glucosa normal; no obstante, en las células neoplásicas la glucosa radiomarcada fosforilada no puede difundir al exterior de la célula, no siendo metabolizada y permaneciendo atrapada en la célula. Este isótopo radiactivo (^{18}F) es un emisor de positrones, el cual es producido en un ciclotrón y tiene un periodo de semidesintegración de 110 minutos, lo que limita y encarece la técnica. El equipo PET-CT detecta la aniquilación de los positrones que forman dos fotones gamma de 511 KeV cada uno, emitidos en la misma dirección pero en sentidos opuestos. Posterior a la administración EV del radiofármaco, se distribuye por todo el cuerpo, produciéndose la captación celular y la fosforilación, mientras se elimina la actividad de fondo. La principal vía de excreción es la renal y de menor importancia la intestinal. El tiempo óptimo para obtener las imágenes es 60 minutos post-inyección, observándose captación fisiológica en cerebro y corazón, así como excreción renal (3).

Las principales indicaciones para la realización de un estudio de PET-CT en oncología son:

- Diagnóstico de malignidad.
- Determinación de extensión de enfermedad.
- Detección de recaídas.
- Diagnóstico de persistencia tumoral.
- Valoración temprana de respuesta al tratamiento.
- Búsqueda de tumor primario desconocido.
- Determinación de zonas para biopsia.
- Diagnóstico de tumores sincrónicos.
- Ayuda en la planificación de radioterapia.

En cáncer de mama su uso provee información adicional en escenarios seleccionados cuando las imágenes convencionales son indeterminadas o de utilidad limitada.

En la mayoría de las guías clínicas para estadificación del cáncer de mama y en la literatura mundial no existen soportes para el uso rutinario del PET-CT en pacientes en estadio I o estadios II tempranos. A pesar de que el PET-CT con ^{18}F -FDG tiene una alta sensibilidad y especificidad para la detección de lesiones malignas en general, la habilidad para demostrar lesiones no palpables, lesiones invasivas pequeñas ($< 1,0$ cm) y lesiones *in situ*, es baja, por lo que no es usado para la detección del cáncer de mama (4).

En un estudio de Kumar y colb. (5), se revisaron ochenta y cinco pacientes con cáncer de mama y demostraron que tumores menores de 10 mm y de bajo grado, fueron responsables de un número significativo de falsos negativos, evidencia sustanciada por múltiples investigadores. En un meta-análisis de trece artículos publicados (6) evaluando el PET-CT/ ^{18}F -FDG y detección de cáncer de mama, la sensibilidad fue de 88 %, la especificidad de 80 %, con resultados falsos negativos de 12 %, por lo que concluyen que esta técnica no tiene ningún rol en la detección de cáncer primario, no es una alternativa a la valoración histológica para establecer o excluir un cáncer de mama primario, ya que está bien establecido que el PET ^{18}F -FDG no es hábil para demostrar consistentemente lesiones pequeñas y de bajo grado.

PET ^{18}F -FDG es complementario a los procedimientos convencionales para la estadificación y no reemplaza la gammagrafía ósea o el CT diagnóstico, pero sí ha sido usado particularmente en la re-estadificación, en la valoración del compromiso ganglionar o a distancia y en la evaluación de respuesta a terapia.

Algunos estudios publicados demuestran captación anormal del 18F-FDG en ganglios axilares metastáticos en pacientes con cáncer de mama (ver tabla 1).

Tabla 1. Resultados de estudios iniciales de PET-FDG en estadificación ganglionar axilar versus resultados de estudio multicéntrico.

Autores y año del estudio	Número de pacientes	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Utech et al. 1996	124	100	75
Avril et al. 1996	51	79	96
Adler et al. 1997	52	95	66
Smith et al. 1998	50	90	97
Crippa et al. 1998	68	85	91
Wahl et al. 2004	308	61	80
(Estudio Multicéntrico)			

(7) (8).

Los resultados de los estudios iniciales sugieren alta sensibilidad y especificidad para enfermedad ganglionar, pero en un estudio multicéntrico publicado en el año 2004, la sensibilidad y especificidad fueron significativamente menores, concluyendo que PET-CT/FDG no es recomendado de rutina para la estadificación ganglionar de la axila en mujeres con cáncer de mama (9).

En algunos estudios comparando PET-CT con la biopsia del ganglio centinela (GC) en pacientes con estadios tempranos de la enfermedad, se demuestra una moderada sensibilidad (entre 20-25 % a 61-84 %) del PET-CT para metástasis ganglionares axilares, particularmente cuando son lesiones pequeñas y aisladas, no siendo suficiente esta evaluación cuando se compara con el mapeo y biopsia del GC, que sí tiene una alta sensibilidad, ya que el PET-CT no es suficiente para excluir presencia de metástasis ganglionares, lo cual requiere evaluación histológica aunque el PET-CT se asocia a una alta especificidad, (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16).

Hay publicaciones que repetidamente demuestran una alta especificidad para demostrar enfermedad ganglionar metastásica, especialmente en pacientes de alto riesgo (ver figura 1); sin embargo, PET-CT no sustituye la evaluación histológica, aunque si puede jugar un importante rol en la valoración de la extensión pre-operatoria de la enfermedad (17) (18) (19).

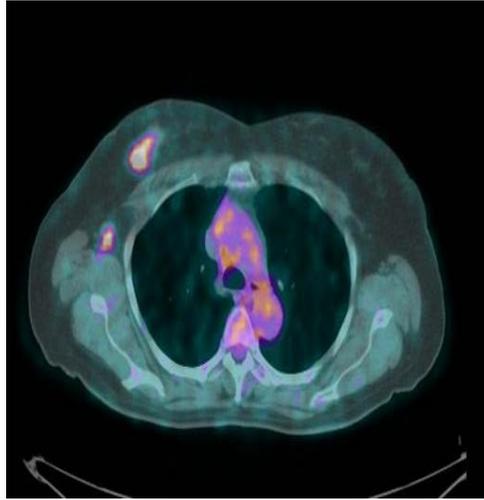


Figura 1. Paciente con alto riesgo para enfermedad ganglionar. El PET-CT muestra captación de la glucosa radiomarcada en el tumor primario y en axila ipsilateral.

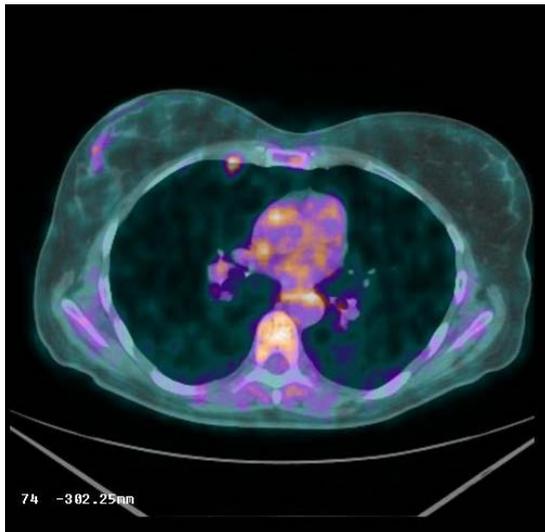


Figura 2. PET-CT muestra compromiso de la cadena mamaria interna en una paciente con cáncer de mama derecho.

Igualmente, en pacientes de alto riesgo el PET-CT puede mostrar enfermedad ganglionar metastásica, el US permite guiar la toma de muestra para su confirmación y el cirujano puede proceder a realizar directamente la disección axilar, en cambio si el PET-CT es negativo, es mandatorio la realización del GC, a fin de decidir el vaciamiento ganglionar axilar.

También el PET-CT puede ayudar a evaluar la extensión locoregional de la enfermedad, incluyendo el compromiso de la cadena mamaria interna (CMI) (ver figuras 2 y 3); que si bien es verdad que no se evalúa histológicamente de rutina, en parte por su relativa inaccesibilidad y significancia clínica incierta, puede ayudar a modificar el tratamiento radiante (20).

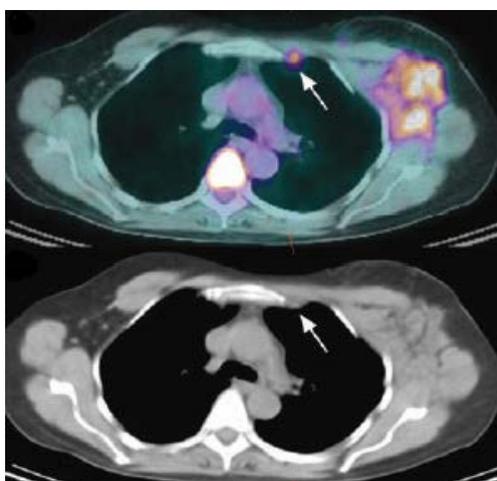


Figura 3. PET-CT muestra compromiso de la cadena mamaria interna en una paciente con cáncer de mama izquierdo y plastrón. ganglionar ipsilateral.

Con respecto a la estadificación sistémica, no se hace de rutina en las pacientes con cáncer de mama precoz, debido a la baja probabilidad de enfermedad a distancia. En las guías prácticas del National Comprehensive Cancer Network, recomiendan de rutina solo la radiografía de tórax para pacientes con estadio clínico I. En pacientes con ganglios positivos estadios II y III, las imágenes recomendadas son el gammagrama óseo y el CT de tórax o abdomen con contraste. PET-CT es recomendado como una opción en pacientes con enfermedad recurrente o estadios IV de la enfermedad, donde ha mostrado una alta sensibilidad y especificidad (17) (21) (22).

Moon y colb. (23) evaluaron PET-CT en cincuenta y siete pacientes con sospecha de recurrencia o enfermedad metastásica y demostraron una

sensibilidad de 93 % y una especificidad de 79 %, ayudando particularmente en la identificación de sitios ocultos de compromiso metastásico, aportando por ello un cambio en las opciones terapéuticas en relación al compromiso demostrado (ver figuras 4, 5, 6 y 7).

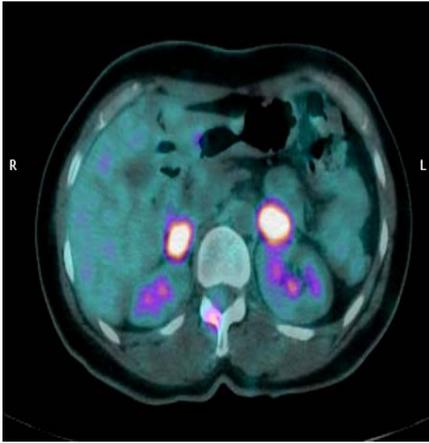


Figura 4.

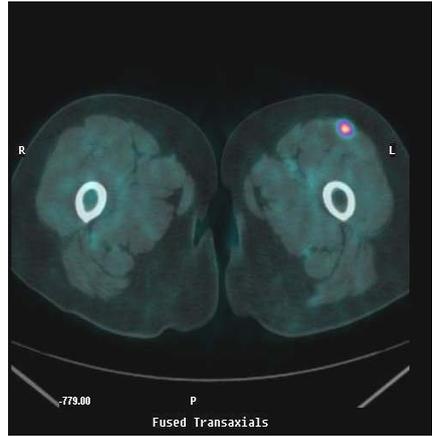


Figura 5.



Figura 6.

Figuras 4, 5 y 6. PET-CT muestra metástasis en glándulas suprarrenales, tejidos blandos y peritoneales.

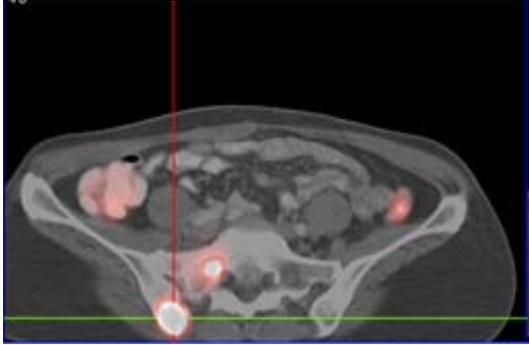


Figura 7. Metástasis óseas (articulaciones sacroilíacas e ilíaco derecho).

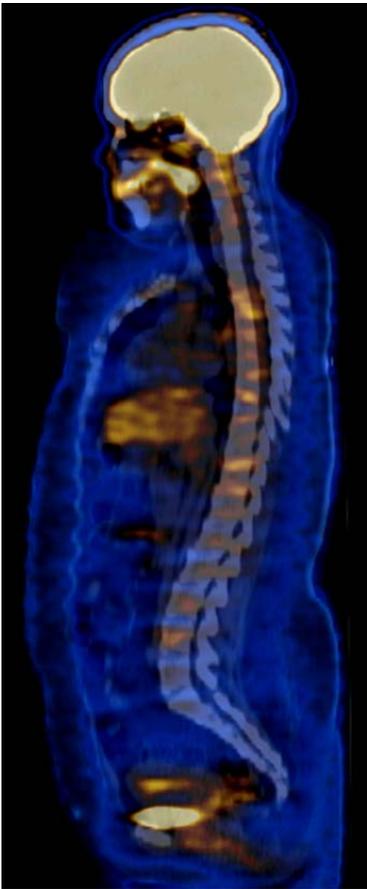


Figura 8. PET-CT que demuestra enfermedad ósea metastásica en columna vertebral.

Eubank y colb. (17) demostraron que PET-CT puede cambiar o afectar el tratamiento por encima de 44 % de las pacientes en quienes se sospechaba que tenían enfermedad locoregional recurrente. En estos casos la estadificación de las pacientes es sumamente importante, ya que las opciones terapéuticas pueden incluir cirugía, radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia, dependiendo de la distribución y características de las lesiones encontradas.

Las metástasis esqueléticas constituyen el sitio más común de enfermedad a distancia, cuyas características son de lesiones líticas, blásticas y más frecuentemente mixtas. El PET FDG es superior que la gammagrafía ósea en la detección de metástasis líticas y metástasis intramedulares; sin embargo, falla frecuentemente en la detección de lesiones blásticas (24) (25) (ver figuras 8 y 9).

Experiencias recientes apoyan el uso de ^{18}F -Fluoride PET-CT para las metástasis blásticas (25) (18), con resultados excelentes cuando se compara con el ^{18}F -FDG.

Uno de los escenarios donde particularmente el PET-CT/FDG puede ser de ayuda es en la re-estadificación de las pacientes con enfermedad recurrente localizada posterior a terapia agresiva, como en el caso de sospecha de enfermedad metastásica mediastinal, lo cual cambia el manejo clínico (ver figura 9). La sensibilidad del PET-CT/FDG es superior al CT en la detección de enfermedad ganglionar de cadena mamaria interna y mediastinal, los cuales son sitios comunes de compromiso en pacientes con enfermedad avanzada recurrente (18) (26).

La información adicional provista por el PET-CT puede cambiar la decisión terapéutica en este complejo grupo de pacientes.

La sensibilidad y agudeza diagnóstica del PET-CT comparado con el CT solo en la re-estadificación de estos pacientes cambia las opciones terapéuticas en el 44 % de los pacientes con sospecha de recurrencia locoregional, demostrando más enfermedad que el CT y evitando procedimientos quirúrgicos a pacientes con compromiso no sospechado (27).

El PET-CT con FDG puede ayudar en la evaluación de pacientes asintomáticas tratadas por cáncer de mama quienes presentan en el seguimiento, elevación de marcadores tumorales. En este escenario clínico, el PET-CT demostró una sensibilidad de 90 %, afectando el manejo clínico de las pacientes en un 51 % de los casos (28).

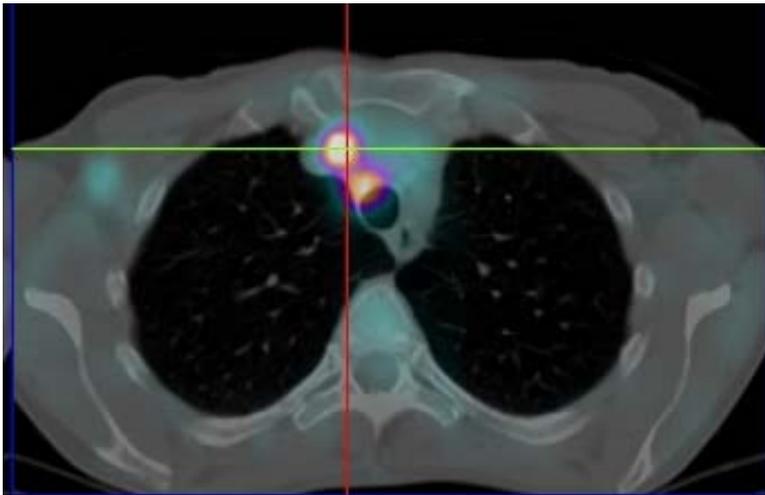


Figura 9. Enfermedad ganglionar mediastinal no sospechada con los métodos diagnósticos convencionales como la CT, con alta intensidad de captación de la glucosa radiomarcada.

El monitoreo de respuesta a terapia es una de las indicaciones formales del PET-CT / FDG. Algunos estudios han demostrado que la extensión de la enfermedad residual después del tratamiento es un factor pronóstico en la sobrevida libre de enfermedad y en la sobrevida global. A los pacientes que se les demuestra respuesta patológica completa, definida como sin tumor residual por estudio anatomopatológico, tienen mayor sobrevida comparado con los pacientes sin respuesta patológica (29) (30) (31) (32) (33).

El PET-CT/FDG se ha utilizado como método para evaluar la respuesta a terapia usando como comparación el estudio histopatológico del espécimen postquirúrgico (34) (35) (36) (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43).

En estos estudios la imagen PET-CT se realiza pre-terapia y 2 o 3 ciclos posterior a la culminación del tratamiento y si se desea evaluar respuesta precoz, después del primer ciclo y luego a la mitad y al terminar la terapia. El estudio pre-terapia sirve como base para definir la extensión de la enfermedad y evaluar futuros cambios en el nivel de captación del FDG. La mayoría de los estudios sugieren realizar el estudio a la mitad del tratamiento y compararlo con el estudio previo. Walh y colb. (42) fueron los primeros en mostrar que la imagen de PET-CT permite diferenciar pacientes respondedoras de las no respondedoras. Demostraron una diferencia cuantitativa significativa entre la captación de FDG antes y dos meses después de la terapia. Estudios subsecuentes demostraron que una disminución de aproximadamente 50 % o más de la captación estandarizada (SUV) es predictivo de buena respuesta a terapia y si la disminución del SUV es menor. Esto es característico de las pacientes no respondedoras (33).

La significancia pronóstico de la disminución del SUV no está bien establecida; sin embargo, Mankoff y colb. (43) demostraron que tienen mayor sobrevida libre de enfermedad las pacientes que presentan mayor disminución del SUV vs. las que el SUV les disminuye poco en los estudios post terapia.

Hay estudios que demuestran que los cambios evidenciados en la captación del FDG en forma temprana con la posible respuesta, predice la subsecuente respuesta patológica (34).

Rousseau y colb. (39) reportaron la eficacia del PET-FDG para evaluar respuesta temprana en sesenta y cuatro pacientes en estadios II y III, a quienes les realizaron el estudio después del primer, segundo, tercer y sexto ciclo de quimioterapia. Usando como valor de base, 60 % de disminución

del FDG, encontraron una sensibilidad de 61 % y una especificidad de 96 % después del primer ciclo y un incremento de la sensibilidad al 89 % y de la especificidad al 95 % después del segundo ciclo. El valor predictivo negativo (VPN) fue de 68 % después del primer ciclo y de 85 % después del segundo ciclo, pero después del tercer ciclo la sensibilidad, la especificidad y el VPN fueron menores.

La evaluación de la respuesta al tratamiento después de la quimioterapia completa también se ha reportado en la literatura, la presencia de captación residual demuestra enfermedad residual; sin embargo, la ausencia de captación del FDG no puede tomarse como un indicador de respuesta completa patológica (33) (34) (35) (36).

Esto es especialmente verdad para la enfermedad ganglionar axilar, donde la sensibilidad para enfermedad microscópica residual es baja. En pacientes con enfermedad voluminosa residual post terapia mostrada por PET-CT, se debe complementar la evaluación imagenología con RM, a fin de definir la extensión de la enfermedad residual (44).

También el PET-FDG puede jugar un papel como marcador de resistencia a la quimioterapia. Cachin y colb. (45) demostraron que cambios en la captación de FDG son pronósticos. La ausencia de captación post terapia es el mayor predictor de sobrevida comparado con las pacientes que muestran enfermedad residual en el PET-CT.

Aparte del ¹⁸F-FDG, se han usado otros radiofármacos como el 18F-fluoroestradiol (46) para obtener imágenes de la expresión de los receptores de estrógeno, pero no tenemos su disponibilidad en el país.

Ya se ha demostrado en varios estudios (47) (48) (49) que el PET-CT convencional en cáncer primario de mama tiene una sensibilidad variable que va de 80 a 100 %, una especificidad de 75 a 100 %, una agudeza de 70 a 97 %, un VPP de 81 a 100 % y un VPN de 52 a 89 %; sin embargo, estos valores incluyen pacientes con lesiones grandes.

Un estudio reciente de Mavi y colb. (50) —quienes valoraron el uso de adquisiciones convencionales en el estudio PET-CT (60 minutos post-inyección) y tardías (120 minutos) y gracias a que las células tumorales continúan su captación en el tiempo, haciéndose más evidentes en forma tardía— se demostró una sensibilidad de 90,1 % para lesiones mayores a 10 mm, 82,7 % para lesiones entre 4 y 10 mm y 76,9 % para carcinomas ductales *in situ* (DCIS), concluyendo que la imagen tardía aumenta los valores de sensibi-

lidad del PET-CT. No obstante, aún se considera crítico el tamaño tumoral para su visualización por PET-CT. Adicionalmente está demostrado que la mamografía de pesquisa es el “gold estándar” para la detección de cáncer de mama y que ha permitido detectar lesiones cada vez más pequeñas, influyendo en la posibilidad de realizar a las pacientes cirugía conservadora, ha mejorado la sobrevida por tres décadas y ha disminuido la mortalidad en un 33 % (51). Tiene una sensibilidad global de 80 % dependiendo del tipo de mama. Para mamas grasas es del 95 %, con un límite de detección de 5 mm, pero para mamas densas la sensibilidad cae al 70 %, con un límite de tamaño de detección de las lesiones entre 10-20 mm. La especificidad es baja, alrededor de 30 %, haciéndose necesario la comprobación histológica de las lesiones sospechosas, además de que puede ser en algunos casos inadecuada para la planificación de la cirugía conservadora, pudiendo demostrarse la presencia de cáncer residual en un 30 % a 60 % de los casos, resultando en una segunda intervención quirúrgica (52). Es por ello que surge como alternativa el Mamo PET o Positron Emisión Mammography (PEM), que es un concepto nuevo y novedoso de la imagen mamaria, usado por primera vez en abril del 2007 (53), constituye a diferencia del PET CT convencional cuerpo entero, una nueva herramienta para el diagnóstico inicial de las lesiones mamarias cada vez de menor tamaño. La gran limitación para el uso del PET CT convencional en el diagnóstico inicial de las pacientes con sospecha de cáncer de mama, lo constituye el tamaño de la lesión, lesiones menores de 2 cm y ubicadas a mayor distancia del detector pudieran no ser vistas, por lo cual se han desarrollado técnicas con mayor resolución, como el Mamo PET. El PEM ofrece una nueva tecnología de alta resolución, específica para partes pequeñas del cuerpo, permitiendo mostrar la captación del FDG con una alta resolución, es un sistema de detección dual, con una matrix densa de cerca de 3.000 cristales de centelleo (2x2x20 mm³), permitiendo obtener una resolución espacial de 1-2 mm (54) (55).

El equipo puede rotar alrededor de la paciente, realizar proyecciones igual que la mamografía, cráneo caudal, oblicuo medio lateral (OML) y hacer compresiones del tejido mamario durante su adquisición, por lo cual se realiza un co-registro entre las dos adquisiciones, lo que permite comparar las imágenes.

Los resultados del primer estudio piloto de PEM en cáncer de mama fueron publicados en el año 2005 (56); de 44 mujeres con el diagnóstico de cáncer de mama, el tumor fue visto en 39 pacientes (ver figura10), en 19 pacientes que tenían cirugía conservadora previa, PEM predijo márgenes

positivos en 75 % de ellas y predijo márgenes negativos en un 100 % de las restantes. Además, detecto cuatro de cinco incidentalomas de mama, tres de los cuales no se veían por los métodos de imagen convencionales. El autor concluyó que esta técnica era una promesa para la detección del cáncer de mama y para asistir a la planificación de la cirugía conservadora.

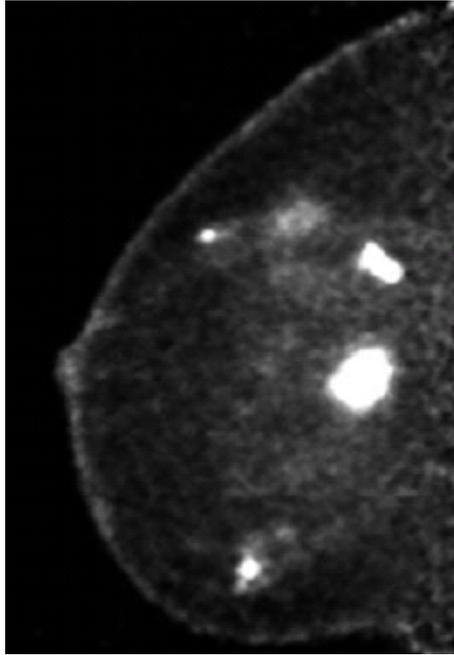


Figura 10. Captación de glucosa radiomarcada en paciente con cáncer de mama derecha, perteneciente al primer estudio multicéntrico (63), proyección OML, demostración de múltiples focos.

En el segundo estudio multicéntrico, publicado en el año 2006 (57), se incluyeron pacientes con cáncer de mama conocido y pacientes con mamografías sospechosas, excluyendo a pacientes diabéticas y se reportó una sensibilidad de detección de cáncer de mama de 91 %, especificidad de 93 %, VPN de 88 % y agudeza de 92 % y en forma importante PEM demostró una agudeza de 91 % para identificar en el preoperatorio los casos de DCIS. En este estudio, 36 de 73 biopsias (49 %) guiadas solo por imagen convencional resultaron benignas; sin embargo, al combinar las imágenes convencionales con el PEM, resultaron pocos falsos positivos. Con un VPP de 95 %, demostrando la gran ventaja de combinar las imágenes anatómicas con las funcionales (ver figuras 11 y 12).

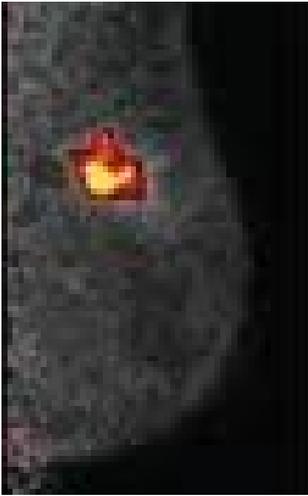


Figura 11.

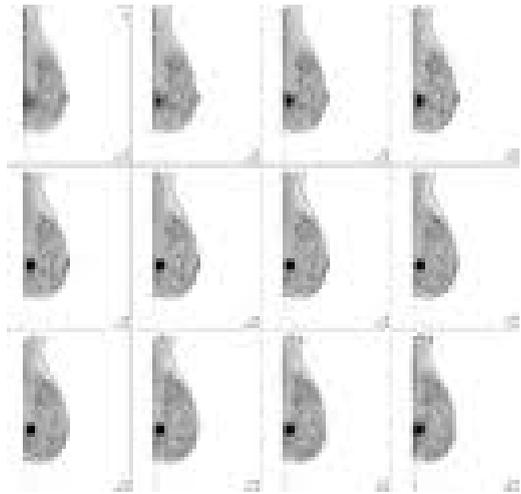


Figura 12.

Figuras 11 y 12. Lesiones mamarias de 2 y 1,5 mm, respectivamente.

La ventaja de esta alta sensibilidad de las imágenes metabólicas en las mujeres con DCIS fue vista solo con PEM y no con RM o PET-CT convencional.

En la tabla 2 se muestran los resultados del estudio comparativo realizado por la Dra. Schilling (58) y presentado en la reunión de la Sociedad de Medicina Nuclear en junio 2007, entre la histopatología, el PEM, el PET cuerpo entero, la RM y la mamografía.

Tabla 2. Estudio comparativo entre PEM RM, PET cuerpo entero, mamografía e histopatología.

	Lesiones detectadas	Papiloma+HDA	HDA
Patología	39 (100%)	2	1
PEM	36 (92,3%)	2	1
PET cuerpo entero	15 (38,5%)	0	0
RM	35 (89,7%)	1	0
Mamografía	28 (71,8%)	0	0
HDA= Hiperplasia Ductal Atípica			

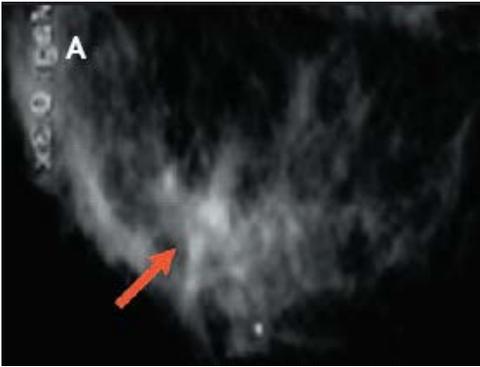


Figura 13a. Mamografía una densidad heterogénea en el parénquima mamario, con una región nodular única a la palpación.

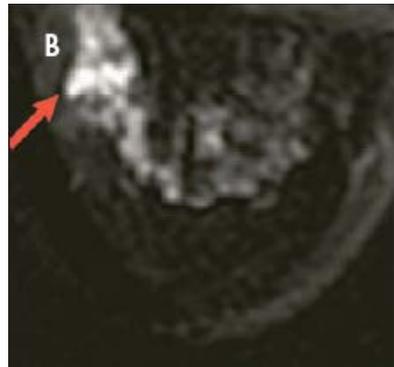


Figura 13b. RM interpretada como “posible foco” único de carcinoma ductal in situ (DCIS).

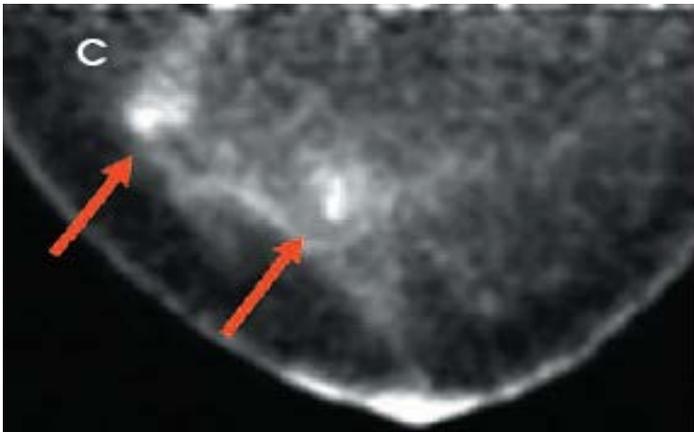


Figura 13c. PEM identificó dos nódulos que captaron la glucosa radiomarcada. Las lesiones fueron comprobadas histológicamente, se trataba de un DCIS.

Figuras 13a, 13b y 13c. Paciente con nódulo mamario se comparan las técnicas mamografía, RM y PEM.

La sensibilidad de detección de lesiones por parte del PEM no se ve afectada por la presencia de mamas densas o por la terapia de remplazo hormonal o por el estado menopáusico, tiene pocos falsos positivos, a diferencia de la RM que tiene alta incidencia de falsos positivos, relacionados con los cambios hormonales que ocurren durante el ciclo menstrual (59).

Esta característica de no afectación de la imagen por cambios hormonales puede jugar un papel significativo en la evaluación preoperatoria de las pacientes con cáncer de mama y como despistaje en pacientes de alto riesgo. En el estudio de la Dra. Schilling, en 208 pacientes evaluadas por PEM, de 189 lesiones malignas, PEM detectó 176. Para una sensibilidad global de 93 %, 15 % eran lesiones *in situ* DCIS y 85 % eran invasoras. PEM detectó 100 % de los cánceres en pacientes con mamas grasas, 93 % en las que tenían mamas densas, 85 % en las que tenían mamas extremadamente densas, 93 % en las que tenían o no historia de terapia de remplazo hormonal, 90 % en premenopáusicas y 94 % en post menopáusicas. Esta técnica se considera ideal en las pacientes que tienen RM con dificultades para su interpretación como en casos de influencia hormonal, mujeres con implantes mamarios, pacientes con cuerpos metálicos o quienes sufren de claustrofobia.

PEM no solo es útil en la visualización de las lesiones mamarias, sino que es capaz de evaluar los ganglios axilares (furas 14a y 14b), donde también se evidencia la ayuda que puede aportar al cirujano en el momento de la mastectomía parcial, ya que evidencia focos no previamente demostrados por los métodos convencionales, disminuyendo así la posibilidad de recaída local.

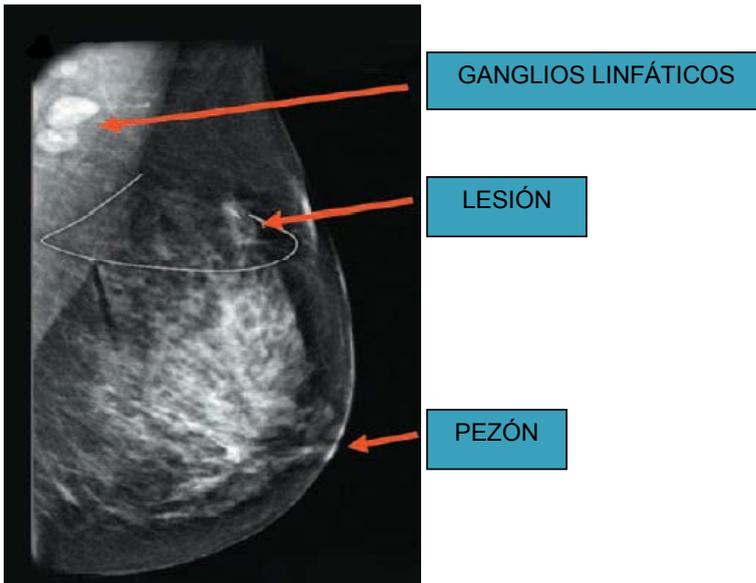


Figura 14a. Mamografía.

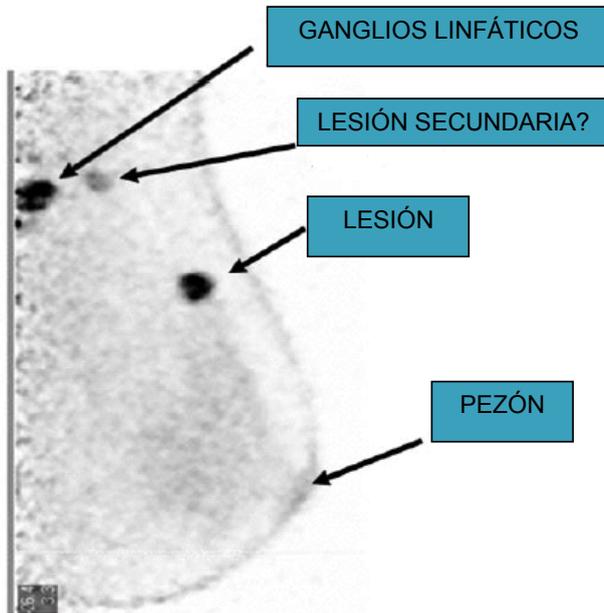


Figura 14b. PEM

Figura 14a. Mamografía. Figura 14b. Imagen PEM. El PEM muestra lesión secundaria no apreciada por la mamografía.

Las imágenes moleculares ya están aquí; sin embargo, está de nuestra parte aprovechar el significativo aporte que proporcionan al diagnóstico de nuestras pacientes.

Bibliografía

1. Boleaga Durán B. Imagenología molecular. Anales de Radiología. 2004;(2): p. 63-64.
2. Weissleder R, Mahmood U. Molecular Imaging. Radiology. 2001;(2019): p. 316-333.
3. Ziessman HA, O'alley JP, Trall JH. Los Requisitos. Medicina Nuclear. 2007;(10): p. 302-245.
4. Rosen L, Eubank W, Mankoff D. FDG PET, PET/CT and Breast Cancer Imaging. RadioGraphics. 2007;(215): p. 229.

5. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnall M, Alavi A. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 98(3): p. 267–274.
6. Samson DJ, Flamm CR, Pisano ED, Aronson N. Should FDG PET be used to decide whether a patient with an abnormal mammogram or breast finding at physical examination should undergo biopsy? *Acad Radiol.* 2002; 9(7): p. 773-783.
7. Utech CI, Young CS, Winter PF. Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry. *Eur J Nucl Med.* 1996; 23(12): p. 1588-1593.
8. Avril N, Dose J, Janicke F, et al. Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol.* 1996; 14(6): p. 1848-1857.
9. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. PET Study Group. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the Staging Breast Cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol.* 2004; 22(2): p. 277-285.
10. Barranger E, Grahek D, Antoine M, Montravers F, Talbot JN, Uzan S. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of axillary lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10(6): p. 622-627.
11. Fehr MK, Hornung R, Varga Z, et al. Axillary staging using positron emission tomography in breast cancer patients qualifying for sentinel lymph node biopsy. *Breast J.* 2004; 10(2): p. 89-93.
12. Gil-Rendo A, Zornoza G, García-Velloso MJ, Regueira FM, Beorlegui C, Cervera M. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with sentinel lymph node biopsy for evaluation of axillary involvement in breast cancer. *Br J Surg.* 2006; 93(6): p. 707-712.
13. Kumar R, Zhuang H, Schnall M, et al. FDG PET positive lymph nodes are highly predictive of metastasis in breast cancer. *Nucl Med Commun.* 2006; 27(3): p. 231-236.
14. Lovrics PJ, Chen V, Coates G, et al. A prospective evaluation of positron emission tomography scanning, sentinel lymph node biopsy, and standard axillary dissection for axillary staging in patients with early stage breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2004; 11(9): p. 846-853.

15. Van der Hoeven JJ, Hoekstra OS, Comans EF, et al. Determinants of diagnostic performance of [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for axillary staging in breast cancer. *Ann Surg.* 2002; 236(5): p. 619-624.
16. Zornoza G, García-Velloso MJ, Sola J, Regueira FM, Pina L, Beorlegui C. 18F-FDG PET complemented with sentinel lymph node biopsy in the detection of axillary involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2004; 30(1): p. 15-19.
17. Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2004; 183(2).
18. Eubank WB, Mankoff DA. Current and future uses of positron emission tomography in breast cancer imaging. *Semin Nucl Med.* 2004; 34(3): p. 11.224-240.
19. Eubank WB, Mankoff DA. Evolving role of positron emission tomography in breast cancer imaging. *Semin Nucl Med.* 2005; 35(2): p. 84-99.
20. Bellon JR, Livingston RB, Eubank EW, et al. Evaluation of the internal mammary lymph nodes by FDG-PET in locally advanced breast cancer (LABC). *Am J Clin Oncol.* 2004; 27(4): p. 407-410.
21. Aboagye EO, Price PM. Use of positron emission tomography in anti-cancer drug development. *Invest New Drugs.* 2003; 21(2): p. 169-181.
22. Kamel EM, Wyss MT, Fehr MK, Von Schulthess GK, Goerres GW. [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence of breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2003; 129(3): p. 147-153.
23. Moon DH, Maddahi J, Silverman DH, Glaspy JA, Phelps ME, Hoh CK. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med.* 1998; 39(3): p. 431-435.
24. Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN. Fogelman Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol.* 1998; 16(10): p. 3375-3379.

25. Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, et al. Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with 18F-fluoride PET/CT and comparison between 18F-fluoride PET and 18F-fluoride PET/ CT. *J Nucl Med.* 2004; 45(2): p. 272-278.
26. Phelps ME, Hoh CK. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med.* 1998; 39(3): p. 431-435.
27. Radan L, Ben-Haim S, Bar-Shalom R, Guralnik L, Israel O. The role of FDG-PET/CT in suspected recurrence of breast cancer. *Cancer.* 2006; 107(11): p. 2545-2551.
28. Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blumenschein GR. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res.* 1986; 46(5): p. 2578-2581.
29. Machiavelli MR, Romero AO, Perez JE, et al. Prognostic significance of pathological response of primary tumor and metastatic axillary lymph. Special Issue nodes after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer J Sci Am.* 1998 October; 4(2): p. 125-131.
30. McCready DR, Hortobagyi GN, Kau SW, Smith TL, Buzdar AU, Balch CM. The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg.* 1989; 124(1): p. 21-25.
31. Valagussa P, Zambetti M, Bonadonna G, Zucali R, Mezzanotte G, Veronesi U. Prognostic factors in locally advanced non inflammatory breast cancer: long-term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 1990; 15(3): p. 137-147.
32. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: 9-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;(30): p. 96-102.
33. Bassa P, Kim EE, Inoue T, et al. Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine- 18-fluorodeoxyglucose in breast cancer. *J Nucl Med.* 1996; 37(6): p. 931-938.

34. Burcombe RJ, Makris A, Pittam M, Lowe J, Emmott J, Wong WL. Evaluation of good clinical response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer using [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Cancer*. 2002; 38(3): p. 375-379.
35. Kim SJ, Kim SK, Lee ES, Ro J, Kang S. Predictive value of [18F]FDG PET for pathological response of breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 2004; 15(9): p. 1352-1357.
36. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, et al. Blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer: relationship to response to therapy. *J Nucl Med*. 2002; 43(4): p. 500-509.
37. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, et al. Changes in blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Nucl Med*. 2003; 44(11): p. 1806-1814.
38. Mankoff DA, Muzi M, Krohn KA. Quantitative positron emission tomography imaging to measure tumor response to therapy: what is the best method? *Mol Imaging Biol*. 2003; 5(5): p. 281-285.
39. Rousseau C, Devillers A, Sagan C, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2006; 24(34): p. 5366-5372.
40. Schelling M, Avril N, Nahrig J, et al. Positron emission tomography using [(18)F]fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000; 18(8): p. 1689-1695.
41. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, et al. Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000; 18(8): p. 1676-1688.
42. Wahl RL, Zasadny K, Helvie M, Hutchins GD, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *J Clin Oncol*. 1993; 11(11): p. 2101-2111.
43. Mankoff DA, Dunnwald LK. Changes in glucose metabolism and blood flow following chemotherapy for breast cancer. *PET Clin North Am*. 2005.

44. Chen X, Moore MO, Lehman CD, et al. Combined use of MRI and PET to monitor response and assess residual disease for locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Acad Radiol.* 2004; 11(10): p. 1115-1124.
45. Cachin F, Prince HM, Hogg A, Ware RE, Hicks RJ. Powerful prognostic stratification by fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2006; 24(19): p. 3026-3031.
46. Linden HM, Stekhova SA, Link JM, et al. Quantitative fluoroestradiol positron emission tomography imaging predicts response to endocrine treatment. *J Clin Oncol.* 2006; 24(18): p. 2793-2799.
47. Wahl RL, Cody RL, Hutchins GD, Mudgett EE. Primary and metastatic breast carcinoma: Initial clinical evaluation with PET with the radio-labeled glucose analogue 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology.* 1991;(179): p. 765-770.
48. Scheidhauer K, Walter C, Seemann MD. FDG PET and other imaging modalities in the primary diagnosis of suspicious breast lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 31(1): p. S70-S79.
49. Scheidhauer K, Schari A, Pietrzyk U, et al. Quantitative [18F]FDG positron emission tomography in primary breast cancer: Clinical relevance and practicability. *Eur J Nucl Med.* 1996;(23): p. 618-623.
50. Mavi A, Urhan M, Yu JQ, et al. Dual time point 18F-FDG PET imaging detects breast cancer with high sensitivity and correlates well with histologic subtypes. *J Nucl Med.* 2006;(47): p. 1440-1446.
51. Mammography Accounting Office. Initial impact of new federal. Washington DC.; Government Accounting Office; 1995. Report No.: GAO/HEHS.
52. Gwin JL, Eisenberg BL, Hoffman JP, et al. Incidence of gross and microscopic carcinoma in specimens from patients with breast cancer after re-excision lumpectomy. *Ann Surg.* 1993;(218): p. 729-734.
53. Ewing JA. UPDATE Advancing Molecular Imaging and Therapy. St. Louis PET Centers. 2009 March/April; 15(2).
54. Lecoq P, Varela J. *Nucl. Instr. and Meth.* 2002. A 486.
55. Varela J. *Nucl. Instr. and Meth.* 2004. these Proceedings.

56. Tafra L, Cheng Z, Uddo J, et al. Pilot clinical trial of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission mammography in the surgical management of breast cancer. *Am J Surg.* 2005;(190): p. 628-632.
57. Berg WA, Weinberg IN, Narayanan D, et al. High-resolution fluoro-deoxyglucose positron emission tomography with compression (“positron emission mammography”) is highly accurate in depicting primary breast cancer. *Breast J.* 2006; 12(4): p. 309-323.
58. Schilling KJ. High-resolution positron emission mammography in breast cancer. *J Nuc Med.* 2007; 48(2): p. 139P.
59. Schilling K. New Mammography Technology Effective in Detecting Breast Cancer. *RSNA.* 2008 December.

CAPÍTULO XI
MANEJO DE LESIONES
NO PALPABLES DE LA MAMA

E. V ACOSTA
F. J PÉREZ
M. V ACOSTA
M. CE MARÍN
T. I LONGOBARDI
C. A RAMÍREZ
M. M ACOSTA
R. C GONZÁLEZ
S. A CONTRERAS
C. R RAVELO¹

¹ Centro Clínico de Estereotaxia (CECLINES), Caracas, Venezuela. Departamento de Cirugía, Departamento de Imagenología, Departamento de Anatomía Patológica.

Quizás uno de los temas más fascinantes dentro de la mastología es el que implica las lesiones no palpables (LNP). Esto es por múltiples razones, una de ellas es que pone a prueba nuestra capacidad de desarrollar la mastología en el contexto de un equipo multidisciplinario, ya que amerita la participación de cirujanos, anatomopatólogos, radiólogos, radioterapeutas y oncólogos médicos. Otra de las razones es que el manejo de este tipo de lesiones nos obliga a utilizar tecnología de punta como lo es la mamografía (digital o analógica de excelente calidad), ultrasonido (US) de alta resolución, imágenes por resonancia magnética (IRM) y en un futuro cercano la tomosíntesis, mamografía por emisión de positrones (PEM por sus siglas en inglés), entre otros (1) (2) (3) (ver figuras 1, 2 y 3).

El uso de la mamografía como el único método de pesquisa que ha logrado disminuir la mortalidad, también nos ha llevado a la detección de lesiones cada vez más pequeñas, de difícil o nula determinación al tacto. El papel de la IRM y el US como métodos de pesquisa aún no se ha determinado, aunque hay autores que han realizado grandes aportes en esta materia (4).

Como ya mencionamos, el uso de la mamografía de excelente calidad en el manejo de las LNP es muy importante. Actualmente contamos con mamografía analógica y digital. La mamografía digital cada vez suma más adeptos alrededor del mundo, ya que son varias sus ventajas con relación a la analógica. El estudio Digital Mammography in Screening Trial (DMIST) demostró que la mamografía digital fue superior a la analógica en lo que respecta al valor predictivo positivo y a la detección de cáncer de mama en un subgrupo de pacientes: jóvenes (≤ 49 años), mamas densas y pacientes pre o perimenopáusicas (5). La mamografía digital también presenta una menor dosis de radiación. Otras tantas ventajas de la mamografía digital son la manipulación de la imagen (post procesamiento), que reduce los costos de archivo, facilidad de recuperación de la imagen y la habilidad de transmitir las imágenes a través de redes electrónicas para que puedan ser vistos a distancia (6).

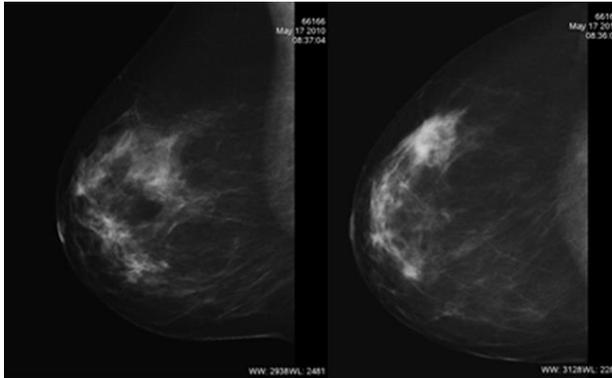


Figura 1. Mamografía digital proyección MLO y CC. Imágenes CECLINES.

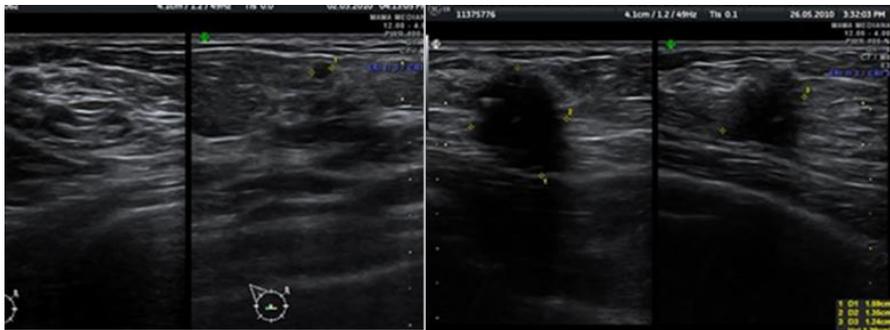


Figura 2. Ultrasonido mamario. Imágenes CECLINES.



Figura 3. De izquierda a derecha proyección MLO de mamografía digital, misma lesión en tomosíntesis (scan de tomosíntesis general electric®) disponible en www.mc.com/uploadedfiles/dbt-as1.pdf

En 1980 el Colegio Americano de Radiología creó un sistema de lectura de mamografía, la Clasificación Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS), para unificar y estandarizar la comunicación

entre todos los especialistas relacionados con la Mastología. Hay siete categorías (ver tabla 1), de las cuales se recomienda confirmación histopatológica para las categorías 4 y 5. También existe clasificación BI-RADS para IRM y US (7) (8).

Tabla 1. La clasificación Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). (7).

CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN
0	Necesita imagenología adicional y/o mamografías previas para su comparación
1	Negativo
2	Hallazgo benigno
3	Probablemente benigno (se recomienda seguimiento a corto plazo)
4(a,b y c)	a.- Lesiones de baja probabilidad de ser malignas b.- Lesiones de sospecha intermedia de malignidad. c.- Lesiones de sospecha intermedia de malignidad.
5	Altamente sugestivo de malignidad
6	Para lesiones ya confirmadas histopatológicamente

La práctica actual de la mastología, en el contexto de un equipo multidisciplinario, nos exige el ser realmente estrictos en nuestro criterio de selección para determinar qué paciente se beneficia de ser llevada a quirófano. Es imperativo saber que la gran mayoría (50-70 %) de las lesiones mamarias son benignas y es por esto que toda paciente debe tener un diagnóstico histopatológico pre operatorio (5). Ante esta aseveración toda paciente con una lesión palpable o no, debe ser sometida a un procedimiento percutáneo preoperatorio para obtención de muestras de tejido y su correspondiente análisis anatomopatológico.

Son tres las modalidades imagenológicas a través de las cuales se pueden realizar biopsias percutáneas, a saber: Biopsia Mamaria Percutánea por Estereotaxia (BMPE), Biopsia Mamaria Percutánea por Ultrasonido (BM-PUS) y Biopsia Mamaria Percutánea por Imágenes de Resonancia Magnética (BMPIRM).

Biopsia Namaria Percutánea por Estereotaxia (BMPE)

Consiste en la localización de una lesión en el volumen mamario basado en un principio de triangulación que determina la profundidad de la lesión en la mama. Los equipos de posicionamiento horizontal (prona) disponibles en la actualidad hacen esto mediante un cálculo de coordenadas polares

(Mammotest-Mammovision Siemens®) o cartesiana (Hologic®), el cual realiza una computadora (9) (10). También existen equipos de posicionamiento vertical de marcas como General Electric®, Siemens® y Giotto®.

La técnica estereotáxica fue inicialmente descrita por Bolmgren y colaboradores en Suecia en 1977, con la utilización de punción-aspiración con aguja fina (11). Su popularidad se debe a Parker y colaboradores, quienes en 1991 describen la realización de biopsias mamarias por estereotaxia con una pistola automática larga de aguja de corte (12). Esta técnica ha evolucionado sustancialmente al pasar los años tanto en el ámbito imagenológico como en los instrumentos para la adquisición de las muestras de tejido. Parker y Burbank publicaron en 1996 la realización de BMPE con la utilización del Mammotome® obteniendo muestras de tejido de mayor tamaño, lo cual cambió drásticamente el manejo de las LNP (13) (14).

Las indicaciones para la realización de biopsia por estereotaxia incluyen LNP, BIRADS® (4) (5), tipo asimetrías de densidad, distorsiones del parénquima o nódulos y microcalcificaciones mejor evidenciadas por mamografía (15) (16).

La adquisición de tejido por estereotaxia ofrece varias ventajas, pero quizás la más importante de todas es el cómo ha cambiado drásticamente el manejo y tratamiento de las LNP. Más aún si tenemos en cuenta que entre el 50-70 % de las imágenes sospechosas, BIRADS® (4) (5), corresponden a lesiones benignas, por lo que el número de pacientes a las que se les obvia la realización de una biopsia quirúrgica es considerable (5) (8) (10). Con el pasar del tiempo y la adquisición de destrezas por parte de los imagenólogos intervencionistas así como el avance de la tecnología, la sensibilidad y el valor predictivo negativo para esta técnica ha ido en aumento, alcanzando valores actualmente del 99% (16).

Con respecto a las contraindicaciones, tenemos que pacientes cuyo peso corporal es mayor a 250 lb (113 Kg), no son candidatas para las mesas pronas, por las restricciones de peso de estas. Otras contraindicaciones son pacientes con patologías de columna vertebral que no toleren la posición decúbito prono, enfermedades extrapiramidales, entre otras. Es necesario discontinuar ciertos medicamentos antes de la realización del procedimiento como lo son: anticoagulantes (al menos 3 días antes), aspirina y AINES (al menos 1 semana antes). Prácticamente ninguna paciente amerita el uso de ansiolíticos para la realización del procedimiento.

Están a disposición dos tipos de equipos: estereotaxia vertical y en decúbito prono (horizontal). El equipo vertical es adaptable a unidades convencionales de mamografía, teniendo la ventaja de su menor costo, poco espacio requerido para su operatividad y es ideal para centros con bajo volumen de procedimientos percutáneos, ya que en el mismo equipo mamográfico se pueden realizar estudios diagnósticos o de pesquisa cuando no se realizan procedimientos intervencionistas. La desventaja del sistema vertical con respecto al prono es la mayor incidencia de eventos vasovagales así como acceder a alteraciones de localización posterior. Los equipos verticales han avanzado en lo que respecta a comodidad de la paciente y tecnología, ya que algunas marcas cuentan con camillas para el posicionamiento decúbito lateral de la paciente y la disponibilidad de imágenes digitales. Los equipos del sistema prono son más costosos, requieren un espacio mayor y hay menos movimiento por parte de la paciente (9) (17).

Actualmente el dispositivo para obtención de muestras de tejido es el de corte y vacío. Este sistema asistido por aspiración-vacío permite la inserción de la aguja una sola vez y muestreo direccional. La principal ventaja de este sistema es la gran cantidad de tejido obtenido en lo que respecta a longitud y muestreo, esto se traduce en resultados histopatológicos más certeros. Hay varios dispositivos en el mercado: Mammotome® (Ethicon Endo-Surgery, Cincinnati, OH), EnCor® (SenoRx, Inc., Aliso Viejo, CA.), Excisión y Colección Automática de Tejido-Suros ATEC® (Hologic: The Women's Company) (17) (ver figura 4).

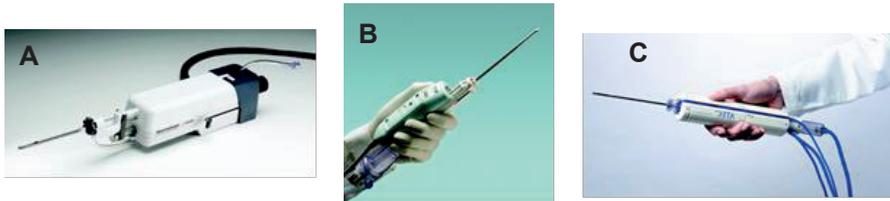


Figura 4. Dispositivos para toma de biopsia asistido por aspiración-vacío. De izquierda a derecha: A. Mammotome®, B. EnCor® y C. Excisión y colección Automática de tejido (ATEC®, de sus siglas en inglés). (16)

El abordaje de la lesión es determinado por la revisión acuciosa de las mamografías que motivaron la toma de biopsia, de esta forma evaluando la proyección que proporciona la mejor visualización de la lesión y la menor distancia desde la piel. La paciente es posicionada y la mama es comprimida

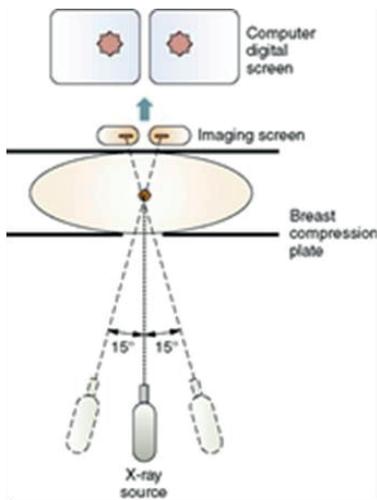


Figura 5. La vista estereotáxica permite la triangulación para calcular la profundidad de la lesión. (16)

contra el receptor de imágenes. Se obtiene una vista o imagen de reconocimiento. Esta imagen provee información sobre la posición de la lesión en el eje de coordenadas X y Y. Posteriormente son obtenidas las imágenes estereó 15° desde la línea media en dirección positiva y negativa. La profundidad de la lesión o el eje de coordenadas Z, es calculado por la computadora según los principios de triangulación (ver figura 5). En este punto es importante determinar si hay suficiente tejido mamario para posicionar la aguja en la lesión sin atravesar la mama y penetrar el receptor de imagen (10) (17).

Una vez que el programa ha determinado las coordenadas tridimensionales la información es transferida desde la computadora hasta la mesa de estereotaxia. La aguja entonces se posiciona automáticamente para el eje de coordenadas X y Y.

El eje de coordenada Z es establecido manualmente por el operador. Se realiza la antisepsia de la piel blanca y se coloca anestesia local. Se procede a realizar una pequeña incisión y el instrumento de recolección es introducido en la posición preferida, próxima a la lesión blanca. Las agujas utilizadas para este sistema van desde 14 hasta 7 gauge (G), variando dependiendo de la marca. Se obtienen imágenes estereotáxicas para corroborar la posición de la aguja. El dispositivo es entonces accionado y se realiza otra imagen estereotáxica para confirmar la correcta posición de la aguja (imagen predisparo). La aspiración es activada, llevando de esta manera el tejido a la apertura de la aguja para la toma de biopsia. Una cuchilla giratoria se acciona y avanza a través de la aguja, seccionando de esta manera el tejido. La cuchilla es retirada para recuperar o extraer la muestra del tejido y la aguja es rotada para adquirir el próximo espécimen en otra área de la lesión. El muestreo con esta tecnología permite una rápida adquisición de múltiples largos cilindros de muestras de tejido de la lesión en estudio y de una forma ambulatoria (10) (17) (ver figura 6 y 7).

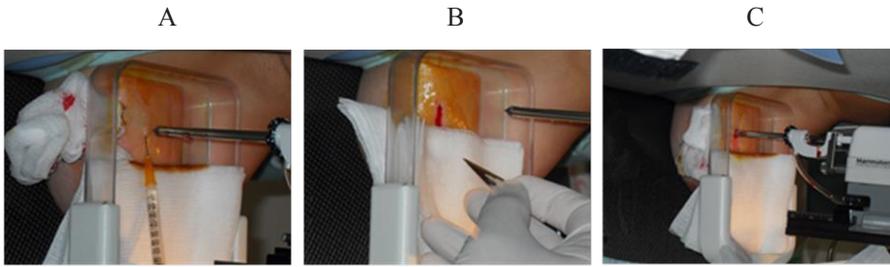


Figura 6. Biopsia mamaria por estereotaxia. A. Colocación de anestesia local. B. Incisión con hojilla de bisturí N° 11. C. Colocación del Mammotome® según cálculo de coordenadas por el software. Imágenes CECLINES.

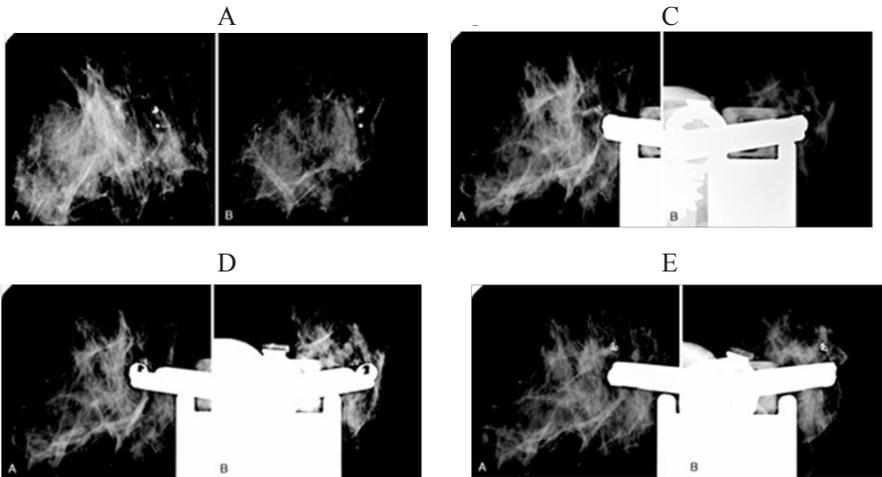


Figura 7. De superior a inferior. A. Imagen estereotáctica. B. Imagen predisparo. C. Imagen post-disparo. D. Imagen de remoción de la imagen que motivó la biopsia y presencia de marca metálica. (16).

Cuando la lesión blanca está conformada o asociada a calcificaciones se realiza una radiografía de los cilindros de tejido para corroborar la presencia de las mismas (ver figura 8). Al terminar el procedimiento, si se remueve la imagen que motivó la biopsia, se debe colocar un marcador en el sitio donde estaba la lesión, que puede ser de un metal inerte. La aguja es retirada y se aplica presión sobre el lecho de la biopsia. La incisión es cerrada con sutura adhesiva (tipo Steri-Trip®). Se debe realizar una mamografía posterior al procedimiento para confirmar que el sitio de la lesión y la marca metálica corresponde a la lesión inicialmente identificada en la mamografía diagnóstica (10) (17).

Las complicaciones son pocas e incluyen hematomas o muy rara infección. Parker y colaboradores reportaron una incidencia de 0,2 % de hematoma o infección que requería tratamiento (16).



Figura 8. Radiografía de cilindros de tejido obtenidos por estereotaxia. Se pueden observar las microcalcificaciones. Imágenes CECLINES.

Uno de los aspectos más importantes en cualquier procedimiento percutáneo para toma de biopsias es la correlación patológica con la imagen inicial que motivó el procedimiento. La mayor limitación de la biopsia percutánea es el error en el muestreo, de manera tal que, si el resultado histopatológico no explica los hallazgos imagenológicos de forma adecuada, el caso es discordante y se debe realizar una nueva biopsia. Además de lo ya comentado hay entidades patológicas que son benignas pero asociadas con subestimación de la enfermedad, aunque es importante señalar que, en centros dedicados al tratamiento de la patología mamaria en el contexto de un equipo multidisciplinario, estos problemas se reducen considerablemente. Entre estas entidades patológicas que ameritan especial atención tenemos: hiperplasia ductal atípica, neoplasia lobular, cicatriz radiada y lesiones papilares (17).

La biopsia mamaria percutánea por estereotaxia es un procedimiento que contribuye en forma determinante en el manejo de las LNP de la mama con la finalidad de reducir el número de biopsias quirúrgicas de diagnóstico. Es ambulatorio, sencillo, rápido, preciso y prácticamente carente de complicaciones.

Biopsia Mamaria Percutánea por Ultrasonido (BMPUS)

Cuando la imagen requiere confirmación histopatológica y tiene buena representación ecográfica se elige la BMPUS, ya que ofrece la ventaja de ser

una imagen en tiempo real y a menor costo (18). No obstante, esto dependerá de la disponibilidad de equipos, entrenamiento y destreza del operador, así como de la colaboración de la paciente. Los procedimientos percutáneos guiados por US no son sencillos y requieren experiencia en cada uno de sus pasos para generar resultados óptimos. El éxito de las biopsias de la mama guiadas por US depende de a) la destreza del operador en acertar la lesión blanco, b) extracción exitosa de la lesión (lo cual depende de la técnica empleada y la naturaleza de la lesión), c) adecuada preparación del espécimen y d) interpretación por un citopatólogo o patólogo experto en cito o histopatología mamaria, respectivamente. Cualquier factor que comprometa alguno de los pasos comentados atenta contra el éxito del procedimiento (19).

El equipo que se va a utilizar debe ser de alta frecuencia con transductores lineales en el rango de 7,5 a 10 MHz (9).

Los procedimientos percutáneos a realizarse por US para el diagnóstico preoperatorio son: punción aspiración con aguja fina (PAAF), biopsia percutánea con aguja de corte (BPAC) y biopsia percutánea con aguja de corte y vacío (BPACV).

La PAAF bajo guía ultrasonográfica tiene también sus limitaciones y fallas. En algunos casos de lesiones sólidas se puede obtener una muestra insuficiente, lo que acarrearía la realización de un segundo pase. De fallar también el segundo pase una BMPAC debe ser realizada acto seguido. Los casos de falsos negativos son raros. Es importante tener en cuenta que la destreza que se debe adquirir para realizar procedimientos percutáneos por US es mayor que aquella necesaria para realizar US convencionales. Falsos negativos pueden ocurrir con tumores paucicelulares y marcadamente desmoplásicos como el carcinoma lobulillar infiltrante (19). Se ha reportado que los carcinomas tubulares se asemejan desde el punto de vista citológico a los fibroadenomas. Resultados falsos positivos son aún más raros. Se han reportado principalmente en casos de lesiones benignas hipercelulares como papilomas, algunos adenomas tubulares e hiperplasia ductal atípica. Los cambios inducidos por radioterapia también pueden confundir con carcinoma recurrente (20) (21).

Se debe enfatizar que un elevado nivel de destreza y conocimiento es también requerido de parte del citopatólogo y que los mejores resultados de la PAAF guiado por US serán alcanzados si entre los imagenólogos dedicados a mama y los citopatólogos existe una línea de comunicación abierta

y se trabaja en equipo (19). Es fundamental que siempre exista una correlación entre la conclusión del estudio anatomopatológico y la imagen que motivó la biopsia.

La BPAC se ha convertido en el método ideal para casi todas las lesiones mamarias usando aguja 14G, reportando sensibilidad de 93-95 % y especificidad desde 95 % hasta 100 % (22) (23) (24). La sensibilidad del procedimiento disminuye con el tamaño de la lesión. Schueller y colaboradores reportaron como tamaño mínimo para el procedimiento en 5 mm para aguja 14G (24). Uno de los problemas que encontramos con la BMPAC es la subestimación de componente invasivo al diagnosticar un CDIS, ya que el mismo oscila alrededor del 36% (24). Este valor mejora considerablemente al usar agujas de corte y vacío (~11 %) (25).

La BPACV se ha utilizado tradicionalmente para la extracción de muestras de imágenes “borderline” y para la escisión de lesiones histopatológicamente benignas como fibroadenomas y algunas lesiones papilares y cicatriciales radiadas. Su certeza diagnóstica es cercana al 100% (18) (22) (23) (26).

En el 2001 publicamos nuestra experiencia en BPACV con agujas de 11G en 88 lesiones de 83 pacientes. Se realizó la escisión completa de la lesión en el 88,6 % de la muestra a predominio de lesiones menores o iguales a 1.5cm en relación a las mayores (68/71=95,8% vs 10/17=58,8% p<0.0003). En 36 lesiones benignas con seguimiento clínico e imagenológico a 11.3 meses (rango 4-24 meses) no encontramos evidencia de malignidad. El estudio anatomopatológico de las biopsias demostró 14 (15,9 %) carcinomas y se evitó la cirugía en 79 (95,2 %) paciente. Reportamos tan solo 1,2 % de complicaciones (Ver Fig. 9 y 10) (27).

Biopsia Mamaria Percutánea por Imágenes de Resonancia Magnética (BMPIRM)

El uso de las IRM en el diagnóstico y manejo del cáncer de mama ha ido en aumento. Muchos autores han descrito la habilidad de esta modalidad imagenológica para detectar lesiones que no son evidenciables a la mamografía, al US y al examen físico (28). Muchas de estas lesiones son de características indeterminadas o con cierta sospecha para malignidad, por lo que ameritan confirmación histopatológica. Los métodos actualmente descritos para la obtención de muestras de tejido por procedimientos percutáneos por IRM son PAAF, BPAC y BPACV (29).

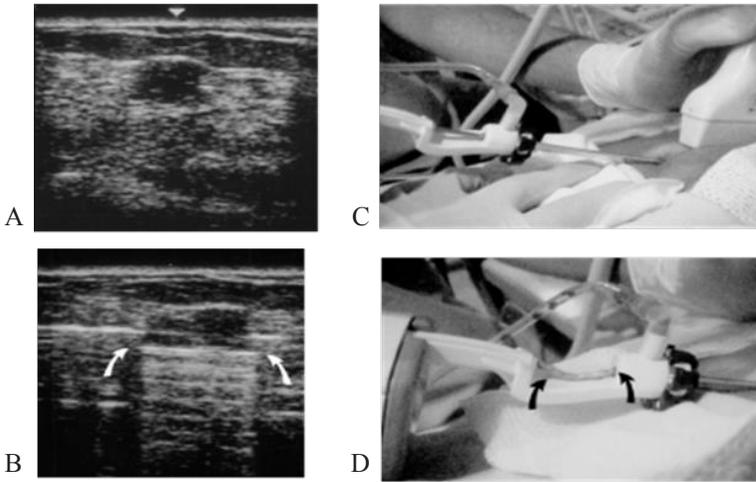


Figura 9. Paciente femenina de 45 años de edad con LNP detectada por mamografía. De izquierda a derecha: A. US demuestra masa sólida de 1.2cm en su diámetro mayor en el cuadrante ínfero interno de mama izquierda. B. Fotografía tomada durante la biopsia con dispositivo de aspiración-vacío de 11G guiado por US. C. US durante biopsia con dispositivo de aspiración-vacío 11G por US con aguja posicionada en área blanco (flecha) caudal en relación a la lesión. D. Fotografía demostrando un espécimen (1/19) durante procedimiento percutáneo. Análisis histológico concluyó fibroadenoma concordante con la imagen que motivó la biopsia. Ausencia de lesión residual a los 13 meses de seguimiento. (25)

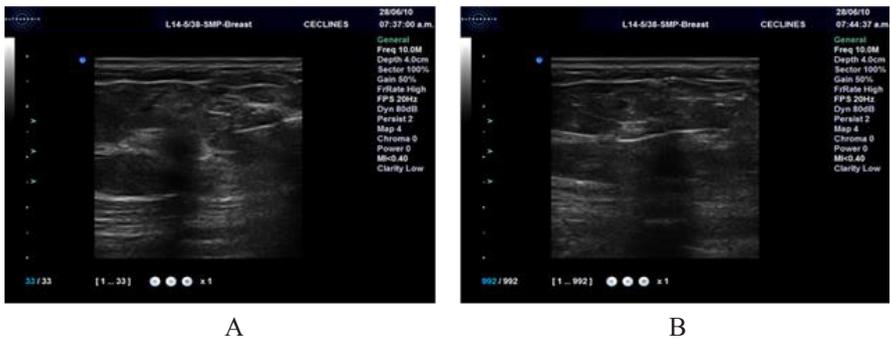


Figura 10. BMPUS, de izquierda a derecha: A. pre y B. post disparo. Imágenes CECLINES.

No podemos dejar pasar por alto señalar que contar con el equipo adecuado para realizar procedimientos percutáneos por IRM debe ser un requisito fundamental para poder ofrecer la realización de las IRM de la mama (30) (31).

La obtención exitosa de estas muestras de tejido depende de ciertos parámetros: la bobina, la intensidad del campo y la posición del paciente tanto para las IRM diagnósticas como para el procedimiento percutáneo debe ser la misma para asegurar la visualización de la lesión. El procedimiento debe ser rápido ya que el lavado del contraste de la lesión y el aumento de la intensidad de fondo pueden hacer imposible la identificación de la lesión en cuestión de minutos. Las agujas y los instrumentos deben ser compatibles con el equipo a utilizar y producir el menor o ningún artefacto y la imagen ser clara, fuerte y fiable (29),

La PAAF guiada por IRM es la modalidad menos invasiva pero a su vez la que proporciona las series con el mayor número de errores. Se ha descrito que la PAAF por IRM es técnicamente exitosa del 61-100 % (32). Se han expuesto muchas razones por la cual actualmente no se recomienda la PAAF por IRM entre ellas, dado el pequeño tamaño de la aguja no es posible colocar una marca en el lecho de donde la muestra fue tomada para una posterior localización mamográfica, por lo que en pacientes con alto riesgo, hallazgos de malignidad o aquellos que arrojen muestra insuficiente se deberá realizar otra punción o la radiolocalización para la realización de una biopsia quirúrgica.

La BPAC por IRM tiene la particularidad de que proporciona tejido para estudio histopatológico (PAAF= estudio citopatológico) y además se puede colocar una marca en el lecho de donde es tomada la biopsia. Investigadores han usado agujas de 14 a 18G fabricadas a partir de aleaciones seguras para ser usadas en el resonador (BARD; Invivo; E-Z-EM, Lake Success, NY). Al igual que con la PAAF requiere gran precisión. Para lograr esto, los dispositivos deben estar formados por grandes proporciones de aleaciones no férricas de níquel y titanio lo que crea dos problemas: en primer lugar, no son tan filosas como aquellas unidades de acero utilizadas en Mx o US y es posible que se obtengan muestras pequeñas e insuficientes. En segundo lugar, estas aleaciones producen cantidades no despreciables de artefactos que podrían oscurecer u ocultar completamente lesiones menores de 1 cm. Algunos investigadores han reportado técnicas para aliviar estos problemas y han desarrollado secuencias para disminuir los artefactos creados por las agujas. Como resultado de estos avances, la BPAC por IRM es considerada un procedimiento seguro y preciso con reportes de éxito técnico que oscila entre 95-100 % (33).

La BPACV por IRM fue descrita por primera vez en 1999 (34). Como discutimos anteriormente, la BPACV bajo guía mamográfica o BMPE ha

demostrado ser más efectiva que la BPAC y menos invasiva que una biopsia quirúrgica. Las ventajas de la BPACV incluyen una inserción única de la sonda con muestreo direccional y rápida extracción de grandes muestras de tejido. Actualmente hay comercialmente disponibles cuatro dispositivos para BPACV compatibles con IRM fabricados por Bard (AZ, USA), SenoRx (Aliso Viejo, CA), Ethicon (Cincinnati, OH) y Suros (Indianapolis, IN) (ver figura 11).

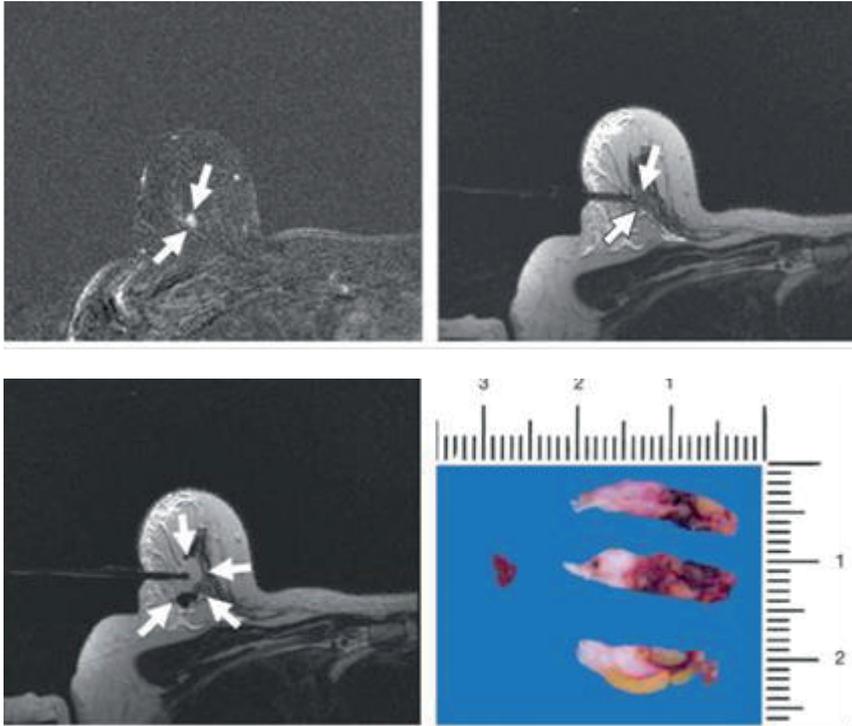


Figura 11. Biopsia percutánea guiada por IRM con aguja de corte y vacío 9G (ATEC, Suros, Indianápolis, IN). (28).

El Mammotome® (Ethicon Endo-Surgery) es un sistema de BPACV de 11G. Fue el primer dispositivo desarrollado y posteriormente probado para BPACV por IRM (35). Recientemente varios investigadores en los Estados Unidos evaluaron el sistema de BPACV de ATEC 9G (Suros®) y la obtención de muestras bajo guía por IRM, estas experiencias reportaron éxito técnico de 95-100 %. Las complicaciones reportadas son hematomas, biopsia de piel y punción del lado contralateral de la mama en 4-6 % (36) (37).

Una de las ventajas de muestras de tejido de mayor tamaño es una evaluación histopatológica más precisa con menor frecuencia de subestimación patológica (38). Una relación importante a tener en cuenta para entender a cabalidad la importancia del dispositivo percutáneo utilizado es la cantidad de tejido extraído según la aguja utilizada. En promedio, la aguja de corte 14G extrae 17 mg de tejido, la de corte y vacío de 11G extrae 100 mg y de 9G extrae 200 mg (39). El uso de dispositivos de corte y vacío también ha permitido mayor certeza en la obtención de muestras de tejido de lesiones menores de 10 mm. Lehman ha reportado obtención exitosa de muestras de tejido de lesiones tan pequeñas como 2,5 mm (40).

Las indicaciones y sugerencias para BPACV por IRM son (41):

1. La visualización única por IRM. Todas las lesiones detectadas por IRM deben estar sujetas a una segunda visión por US y si aún no se observa mediante esta modalidad realizar el procedimiento percutáneo por IRM.
2. Lesiones clasificadas como BI-RADS IV o V. En casos seleccionados BIRADS III.
3. Para aquellos casos en los cuales las lesiones pueden ser inducidas por cambios hormonales se recomienda repetir el estudio para asegurar su reproducibilidad.
4. El paciente debe ser capaz de tolerar la inmovilidad que amerita el procedimiento en una posición prona. En términos prácticos debería poder mantenerse en esa posición por aproximadamente 60 min.

Las contraindicaciones para BPACV por IRM son (41):

1. Alguna contraindicación previa conocida para la realización de IRM.
2. Alteración significativa del funcionalismo renal en quien la administración de contraste endovenoso está contraindicado.
3. Alergia a anestesia local o contraste endovenoso.
4. Contraindicaciones relativas:
 - a. Lesiones cercanas a la pared torácica donde la llegada de la aguja es inviable o inseguro.
 - b. Alteraciones de la coagulación.
 - c. Pacientes con implantes.

La utilización de la IRM en la evaluación de las LNP de la mama ha generado grandes debates en las principales reuniones de expertos alrededor del mundo, por lo que su uso debe ser en el contexto de un grupo multidisciplinario y habiendo agotado aquellas modalidades diagnósticas como Mx y/o US.

Radiolocalización de LNP

Otro de los procedimientos usados en el tratamiento de las LNP de la mama es la radiolocalización, ya sea por medio de aguja (alambre-arpón) de Kopans o semillas radioactivas (ROLL) (42) (43). Ninguno debe ser utilizado como procedimiento diagnóstico.

Aguja (alambre-arpón) de Kopans

Este es el método más usado en la actualidad para la localización de las LNP. La colocación de un alambre flexible adentro de una aguja de localización fue descrita por primera vez por Frank y colaboradores en 1976 (44). Este procedimiento es comúnmente llamado radiolocalización con aguja de Kopans, aunque la aguja es generalmente removida una vez que el alambre está en posición. Idealmente el alambre (en forma de “arpón”) es colocado adyacente o dentro de la lesión. Bajo anestesia local, la aguja rígida introducida con el alambre (arpón) en su interior es dirigida a la lesión mediante un abordaje mamográfico o ultrasonográfico biplanar.



Figura 12. Radiolocalización LNP con aguja (alambre-arpón) de Kopans. Administración de anestesia local. Imágenes CECLINES.

Una vez en posición, la aguja rígida es removida y queda el alambre (ver figuras 12 y 13). Estando la paciente en quirófano y antes de realizar el procedimiento quirúrgico se debe medir la porción de alambre que está en el exterior de la mama para de esta forma y con las mamografías colocadas en un negatoscopio en el área quirúrgica hacer la correlación más precisa y exacta de localización de la lesión (ver figura 14). Es importante señalar que la incisión para la realización de la cirugía,

en la mayoría de los casos, se realiza cercana a la ubicación de la lesión según la mamografía independientemente de la ubicación externa del alambre. La dirección de la disección y la dimensión de la pieza quirúrgica son determinadas por el tamaño de la lesión y la relativa proximidad del alambre a dicha lesión. La resección de la pieza consiste en permitir un área de al menos 1 cm de tejido sano entre la lesión y el lecho tumoral (45).

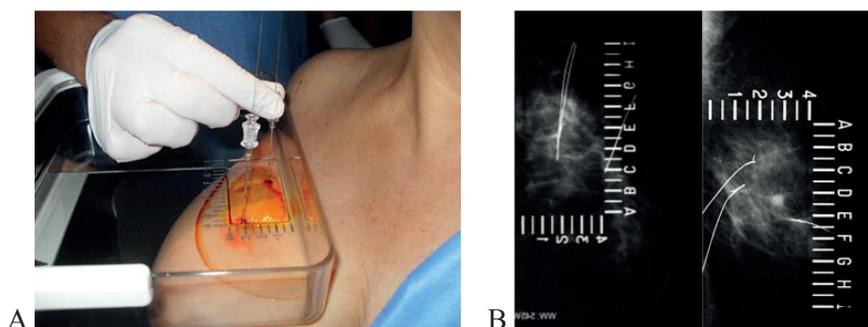


Figura 13. Radiolocalización de LNP con aguja (alambre-arpón) de Kopans. A. Colocación de agujas de Kopans en lesión. Se colocan tantas agujas como sea necesario para la ubicación y delimitación de la lesión. B. Mamografía control para verificar la ubicación de la(s) punta(s) de la aguja (alambre-arpón) de Kopans. Imágenes CECLINES.

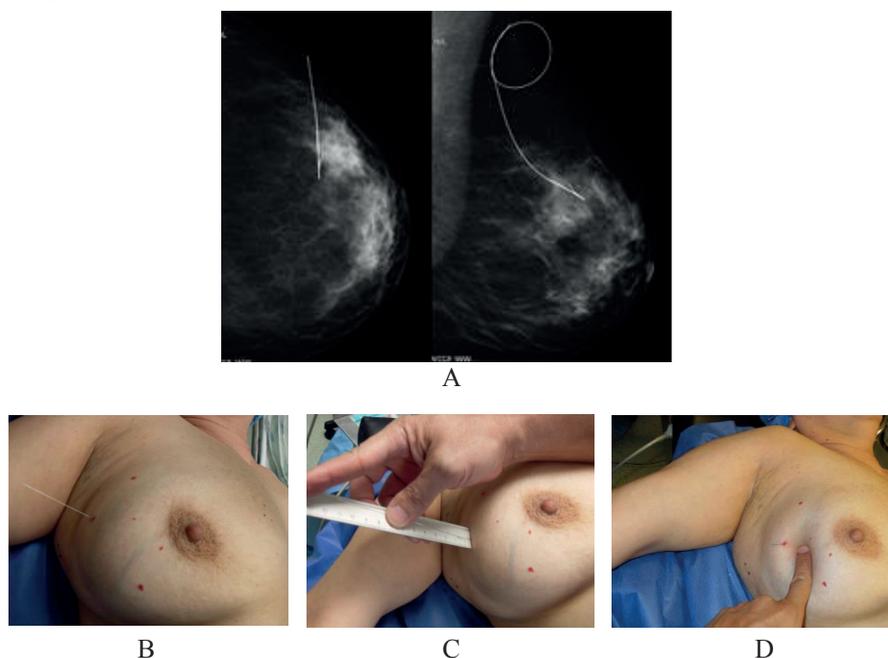


Figura 14. Radiolocalización de LNP con aguja (alambre-arpón) de Kopans. A. Mamografía control post radiolocalización. B-C. En quirófano se mide la porción del arpón que queda fuera de la mama para tener noción de la porción intramamaria. D. Opcionalmente, luego de seccionar parte del arpón, se palpa alrededor para visualizar la movilización del mismo y contar con otra maniobra para la orientación e la punta. A. Es importante contar con las mamografías en el quirófano en todo momento. Imágenes CECLINES.

Posterior a la exéresis de la pieza quirúrgica, se debe realizar una radiografía o ultrasonido (según sea el caso) de la misma, para corroborar la completa escisión y estado de los márgenes. Es de vital importancia la comunicación y coordinación entre cirujano, radiólogo y anatomopatólogo durante el manejo de la pieza quirúrgica (ver figura 15).

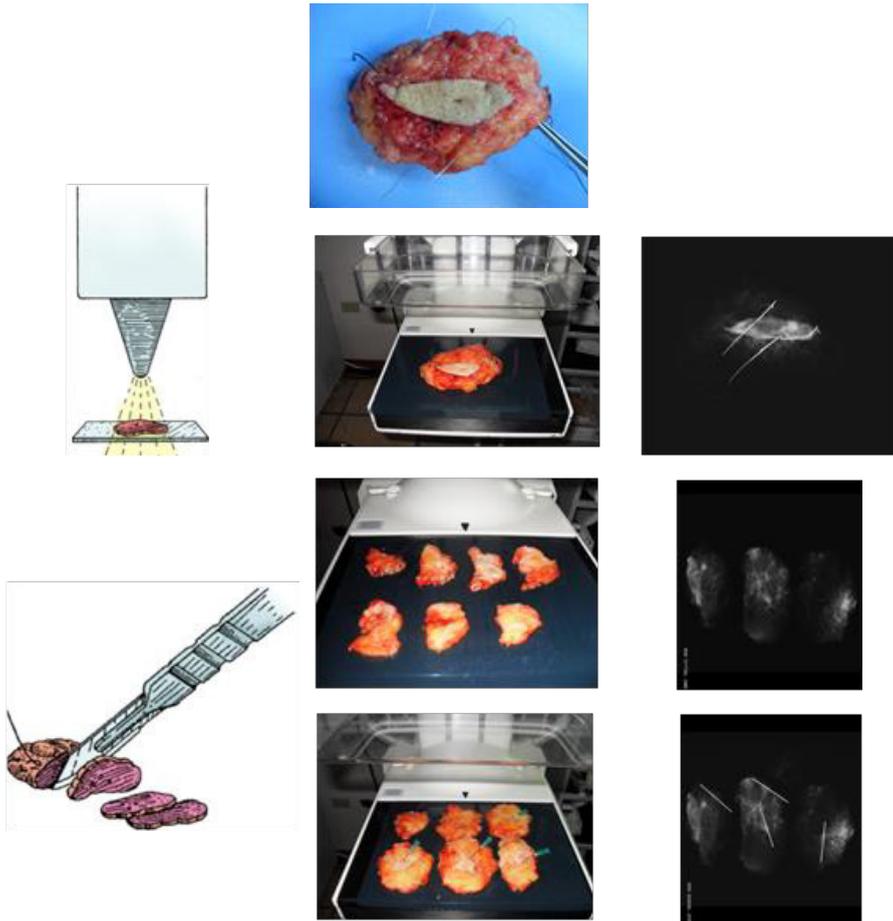


Figura 15. Radiolocalización de LNP con aguja (alambre-arpón) de Kopans. A. Posterior a la exéresis de la pieza quirúrgica con el(los) arpón(es) se realiza una radiografía para conocer la proximidad de la lesión a los márgenes de resección. B-C.D. La pieza quirúrgica intacta para evaluar márgenes externo e interno y E-F-G. La radiografía de la sección seriada de la pieza para márgenes profundo y superficial. H-I. También se colocan señaladores en el caso de microcalcificaciones, para orientar al patólogo en el estudio definitivo de la pieza. Imágenes CECLINES. Dibujos (16).

ROLL

La técnica de ROLL fue inicialmente descrita en 1996 por Luini y colaboradores del Instituto Europeo de Oncología en Milán (43).

Este procedimiento consiste en la instilación de un radiofármaco en el centro de la lesión guiado por imágenes y tiene como ventaja que puede ser el mismo utilizado para la realización de la biopsia del ganglio centinela. La inyección del radiofármaco puede hacerse el día anterior o el mismo día de la intervención (1-4 horas antes) (46) (47). El “depósito” de radioactividad en la lesión sirve entonces como marcador para localizar la LNP. Con ayuda de una gammasonda usada intraoperatoriamente, se localiza el sitio primario de la LNP (48). Algunos autores se asisten, en conjunto, de medios de contraste, colorante y cintigrafía para la localización de la lesión (48). La escisión exitosa de la lesión alcanza tasas de éxito que oscilan entre el 90-95 %. Según algunos autores el tiempo quirúrgico es menor que el empleado al usar la aguja (alambre-arpón) de Kopans (47).

Algunos investigadores han comparado la técnica ROLL de forma favorable a la aguja (alambre-arpón) de Kopans, pero es importante mencionar que la mayoría de estos estudios se basan en nivel de evidencia 2B. Hace falta observar de cerca los resultados de más estudios prospectivos randomizados comparando ambas técnicas para poder concluir de forma objetiva el lugar que ocupan sendas técnicas en el manejo de las LNP. En 2008 Stijn van Esser y colaboradores iniciaron un protocolo para comparar ambas técnicas de forma aleatorizada en un grupo de 316 pacientes en un período de 2 a 3 años (46).

Procedimientos percutáneos, experiencia CECLINES

En CECLINES hemos realizado a la fecha 4.848 biopsias mamarias percutáneas de las cuales el 69,25 % han sido LNP (ver gráfico 1). De estas lesiones, la evaluación anatomopatológica demostró benignidad en 79,12 % y malignidad en 21,18 %. El método más usado fue por estereotaxia (48,72 %) seguido por US (20,52 %). Las lesiones que motivaron la toma de muestra por estereotaxia fueron principalmente las microcalcificaciones solas (77,01 %) y las microcalcificaciones asociadas a otras imágenes (84 %). La lesión que motivó la toma de biopsia por US fue predominantemente de aspecto ecosonográfico sólido (93,66 %). En lo que respecta a complicaciones, con procedimientos por estereotaxia encontramos tan solo un 1,86 % de sangrado) y por US 0,10 %, hematoma. Si bien es verdad que en la literatura se

describen varias contraindicaciones para la realización de BMPE durante 14 años no hemos dejado de obtener muestras de lesiones que ameriten la utilización de esta vía.

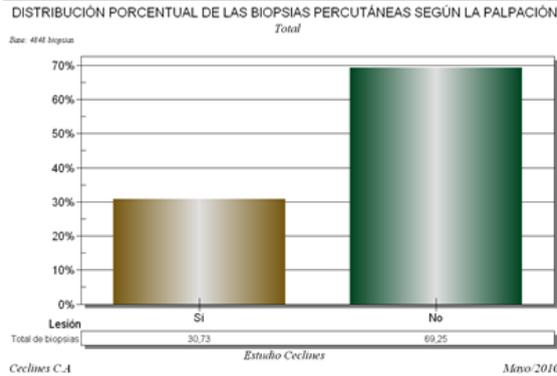


Gráfico 1. Distribución porcentual de las biopsias percutáneas según la palpación en el Centro Clínico de Estereotaxia - CECLINES (datos no publicados).

Procedimientos percutáneos terapéuticos: radioablación y radiofrecuencia

Hasta hace poco los procedimientos percutáneos guiados por imágenes para el manejo de las LNP de la mama estaban reservados para el diagnóstico histo y citológico de estas lesiones. Desde hace ya varios años se han estado llevando a cabo publicaciones con el objeto de traspasar las ventajas del abordaje percutáneo para diagnóstico a un abordaje percutáneo para el tratamiento del cáncer de mama, es decir, un procedimiento percutáneo terapéutico. En este sentido, se han desarrollado instrumentos para ser utilizados bajo guía ultrasonográfica o mamográfica, a saber: radiofrecuencia, crioablación, ultrasonido de alta intensidad enfocado y microondas (49).



Figura 16. Dispositivo para toma de biopsia asistido por aspiración-vacío En-Block®. (16).

Un sistema de recolección de muestra en un solo pase recientemente se ha desarrollado: En-Bloc® (Courtesy of Intact, Natick, MA) (ver figura 16). Este sistema de un solo pase extrae el tejido en aproximadamente 10 segundos. La sonda es introducida a la mama por una incisión en la

piel de 8 mm. Energía de radiofrecuencia es utilizada para avanzar el dispositivo hasta el sitio de la lesión. Cinco puntas se abren para formar una cesta que circunscribe la lesión. El espécimen es retirado por el canal de entrada. Su peso oscila entre 1 y 3 gr y su tamaño de aproximadamente 10 a 20 mm de diámetro, dependiendo de la sonda utilizada. La ventaja de este sistema es que extrae una pieza intacta, preservando la arquitectura de la lesión. En teoría, el análisis histológico de este material debería ser más simple y preciso que el que se hace al evaluar múltiples cilindros. Además, el poder extraer un espécimen intacto pudiera proveer la capacidad de determinar los márgenes de la lesión. Actualmente hay estudios clínicos evaluando este último parámetro como un posible abordaje terapéutico (16).

Otro tipo de modalidad energética para la ablación percutánea de lesiones mamarias es la crioblación. Esta técnica se ha popularizado en los últimos años para la excéresis de lesiones benignas de la mama, en especial fibroadenomas (49). Actualmente está disponible el sistema Visica® (Sanarus Medical, Inc., Pleasanton, CA, USA), el cual emplea el efecto de Joule-Thompson. Este es el proceso en el cual la temperatura de un sistema disminuye o aumenta al permitir que el sistema se expanda libremente manteniendo la cantidad de energía que puede intercambiar con su entorno, constante. El sistema Visica® produce temperaturas ultra frías en el orden de -160°C , cuando el gas argón se expande desde alta a baja presión a través de un orificio estrecho en el interior de la criosonda. El helio tiene el efecto opuesto al efecto Joule-Thompson y es el usado para calentar la sonda para facilitar su extracción al final del procedimiento. La técnica de congelación-deshelado-congelación es siempre usada en el procedimiento de crioblación. Los cambios osmóticos que ocasionan estos ciclos térmicos son los responsables de la ruptura de la membrana celular y la eventual muerte celular producida por el procedimiento (49). Como mencionamos anteriormente, el estudio y tratamiento de este procedimiento se ha dedicado en su mayoría a las lesiones benignas de la mama, encontrando los mejores resultados en fibroadenomas de 2 a 2,5 cm (49) (50). Sin embargo, ya hay publicaciones de su uso en lesiones malignas como la serie de Littrup y colaboradores donde realizaron doce procedimientos en pacientes con estadio I a IV, sin evidencia de recurrencia locales en un seguimiento promedio de 18 meses (51).

En lo que respecta a la radiofrecuencia, el estudio más grande publicado hasta la fecha fue el de Izzo y colaboradores, donde incluyeron veintiséis pacientes con lesiones palpables, Erashi y colaboradores realizaron biop-

sias a seis pacientes con Mammotome 2-8 meses después de realizar la el procedimiento ablativo, sin encontrar recurrencia. Recientemente, Head y colaboradores reportaron su experiencia (sonda 25 cm, 14 G, 9 array, 5 thermocouple; RITA Medical System View, CA) con temperaturas promedio de 75°C por 20 minutos, en tumores menores de 1 cm (ver figuras 17 y 18).

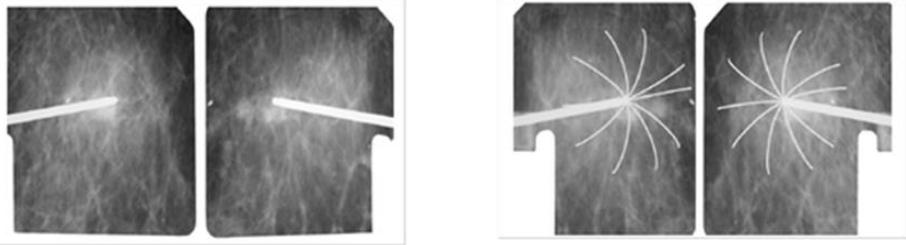


Figura 17. Radioablación por guía esterotáxica. (50).

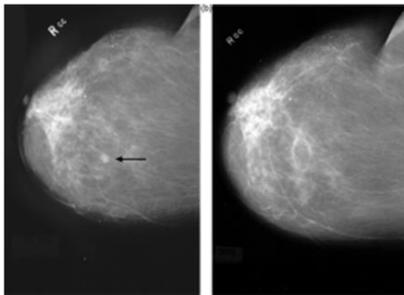


Figura 18. Lesión espiculada en proyección CC de mama derecha (pre radioablación). Imagen CC de mama derecha a los 23 meses del procedimiento. (50).

Cuatro de los tumores fueron infiltrantes y uno carcinoma ductal *in situ*. Los tres primeros procedimientos fueron realizados bajo anestesia local más sedación, mientras que los últimos dos ameritaron la realización de un bloqueo nervioso intercostal para mejorar el control del dolor. Se realizó cirugía preservadora posterior a la radioablación solo en las dos primeras pacientes, no así en las tres siguientes. Ningún paciente recibió radioterapia. Posterior a siete años de seguimiento las pacientes no han desarrollado recurrencia (52).



Figura 19. Realización de ultrasonido intraoperatorio para la detección de lesión no palpable de la mama. (51).

Ultrasonido intraoperatorio

Otra modalidad en el manejo de las lesiones no palpable de la mama es la utilización del ultrasonido en el área quirúrgica, a saber ultrasonido intraoperatorio (USIO). Fortunato y colaboradores reportaron en 2008 su experiencia en un trabajo prospectivo en 77 pacientes en los cuales se tomó

como margen positivo aquel menor a 1 mm. Márgenes libres se encontraron en el 97 % de la muestra (75/77), con márgenes de escisión promedio de 1.3cm (0,3-3,2 cm) y reportaron una re-escisión del 3 % (ver figura 19). Más estudios prospectivos randomizados son necesarios para establecer lineamientos con respecto al uso del USIO (53).

Conclusión

El manejo de las LNP debe hacerse mediante la evaluación de un equipo multidisciplinario donde converjan cirujanos, radiólogos, patólogos, oncólogos médicos, radioterapeuta, entre otros. Toda paciente con una lesión palpable o no que amerite confirmación histológica debe ser sometida a un procedimiento percutáneo. Ante esta aseveración, toda paciente que es llevada a quirófano debe contar con un diagnóstico histopatológico preoperatorio. Los errores factibles en el manejo de las LNP se reducen de forma drástica si entre los integrantes del equipo de trabajo hay una buena comunicación y están dedicados al manejo de la patología mamaria. Es imprescindible contar con imágenes de excelente calidad para ofrecer la mejor opción posible a nuestras pacientes. En la actualidad la mamografía y el US de excelente calidad son los dos métodos por excelencia para el manejo de esta patología. Las IRM también forman parte del arsenal imagenológico en LNP pero con indicaciones muy precisas que debemos seguir. Hay diversos métodos para la localización de éstas lesiones y cada equipo de trabajo debe usar aquella con la que se sienta más cómodo y esté más familiarizado. Están surgiendo nuevas técnicas y procedimientos percutáneos terapéuticos que vislumbran otra opción para el tratamiento de las LNP, pero hay que esperar más estudios.

Referencias

1. Balswin P, Digital Breast Tomosynthesis. Radiol Technol. 2009 Sep-Oct; 81(1)57M-74M
2. MacDonald L, Edwards J, Lewellen T, et al. Clinical imaging characteristics of the positron emission mammography camera: PEM Flex Solo II. J Nucl Med. 2009 Oct;50(10):1666-75.
3. Tafta L. Positron Emission Tomography (PET) and Mammography (PEM) for breast cancer: importance to surgeons. Ann Surg Oncol. 2007 Jan; 14(1):3- 13

4. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:75-89
5. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005; 353:1773–1783.
6. Silverstein M, Recht A, Lagios M, et al. Special Report: Consensus Conference III. Image-Detected Breast Cancer: State-of-the-Art Diagnosis and Treatment. *J Am Coll Surg*. Vol. 209, No. 4, October 2009
7. D’Orsi CJ, Bassett LW, Berg WA, et al: Breast Imaging Reporting and Data System: ACR BI-RADS- Mammography (ed 4), Reston, VA, American College of Radiology, 2003. Disponible en: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/BIRADSAAtlas/BI-RADSAAtlasexcerptedtext/BIRADSMammographyFourthEdition/GuidanceChapterDoc6.aspx. Última revisión Feb, 2010
8. Sigal-Zafrani B, Muller K, El Khoury C. Vacuum-assisted large-core needle biopsy (VLNB) improves the management of patients with breast microcalcifications e Analysis of 1009 cases. *EJSO* 34 (2008) 377-381
9. Acosta V, Longobardi I, Marín E y col. Manejo de Lesiones no palpables de la mama. En: Hernández G, Bernardello E, Pinotti J, Barros A. *Cáncer de Mama, Segunda Edición*. Mc Graw Hill. 2007. 3.3:118-125.
10. Acosta V, Longobardi I, Marín E, Pérez J. Biopsia mamaria percutánea por estereotaxia: experiencia en el Centro Clínico de Estereotaxia CECLINES. *Rev. venez. oncol*;10(4):192-7, 1998
11. Bolmgren J, Jacobson B, Nordenstom B: Stereotactic instrument for needle biopsy of the mamma. *AJR Am J Roentgenol* 1977;129: 121-125.
12. Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, et al. Nonpalpable breast lesions: stereotactic automated large-core biopsies. *Radiology* 1991; 180:403-7.
13. Parker SH, Burbank F. A practical approach to minimally invasive breast biopsy. *Radiology*, 1996; 200:11-20.
14. Burbank F, Parker SH, Fogarty TJ. Stereotactic breast biopsy: improved tissue harvesting with the Mammotome. *Am Surg* 1996; 62:738-44.

15. Kettritz U, Morack G, Decker T. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 500 women with microcalcifications: radiological and pathological correlations. *Eur J Radiol* 2005; 55:270–6.
16. Parker S.H., Burbank F., Jackman R.J.: Percutaneous large-core breast biopsy: A multi-institutional study. *Radiology* 1994; 193:359-364.
17. Mahoney M, Basset L. Stereotactic Breast Biopsy. En: Bland & Copeland. *The Breast*. 4th Edition. Saunders-Elsevier. 2009. 38(1): 667-674.
18. Abbate F, Bacigalupo L, Latronico A, Trentin C, Penco S, Menna S, Viale G, Cassano E, Bellomi M. Ultrasound-guided vacuum assisted breast biopsy in the assessment of C3 breast lesions by ultrasound-guided fine needle aspiration cytology: results and costs in comparison with surgery.
19. Fornage B, Sneige N, Edeiken B. Interventional breast sonography. *European Journal of Radiology* 42 (2002) 17–31
20. Koelliker SL, Chung MA, Mainiero MB, Steinhoff MM, Cady B. Axillary lymph nodes: US-guided fine-needle aspiration for initial staging of breast cancer – correlation with primary tumor size. *Radiology* 2008;246(1):81–9
21. Peterse JL, Thunnissen FB, van Heerde P. Fine needle aspiration cytology of radiation-induced changes in nonneoplastic breast lesions. Possible pitfalls in cytodiagnosis. *Acta Cytol* 1989; 33:176 – 80.
22. Wallis M, Tardivon A, Helbich T, Schreer I; European Society of Breast Imaging. European Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. *Radiology* 2007;17(2):581–8.
23. Wilson ARM. Ultrasound-guided breast biopsy. *EJC Suppl* 2006;4(2):31–2.
24. Schueller G, Jaromi S, Ponthold L, et al. US-guided 14-gauge Core-Needle Breast Biopsy: Results of a Validation Study in 1352 Cases. *Radiology*. 248(2): 406-413. 2008
25. Jackman RJ, Burbank F, Parker SH, et al. Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates. *Radiology* 2001; 218:497–502.

26. Mundinger A, Wilson R. Breast ultrasound update. International Breast Ultrasound School (IBUS) Workshops. Extended Abstracts, E9: 19-23, 2008.
27. Perez-Fuentes JA, Longobardi IR, Acosta VF, Marin CE, Liberman L. Sonographically guided directional vacuum-assisted breast biopsy: preliminary experience in Venezuela. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 Dec;177(6):1459-63.
28. Braun M, Pölcher M, Kuhl CK., et al. Influence of preoperative MRI on the surgical management of patients with operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Sep;111(1):179-87. Epub 2007 Sep 29.
29. Eby P, Lehman C. MRI-Guided Breast Interventions. *Semin Ultrasound CT MRI* 27:339-350
30. Kuhl CK, The Current Status of Breast MR Imaging Part I. Choice of Technique, Image Interpretation, Diagnostic Accuracy, and Transfer to Clinical Practice. *Radiology*, 2007. Volume 244(2):356-378
31. Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. Part 2. Clinical applications. *Radiology* 2007;244(3):672-91
32. Fischer U, Kopka L, Grabbe E: Magnetic resonance guided localization and biopsy of suspicious breast lesions. *Top Magn Reson Imaging* 9:44-59, 1998
33. Chen X, Lehman CD, Dee KE: MRI-guided breast biopsy: clinical experience with 14-gauge stainless steel core biopsy needle. *AJR Am J Roentgenol* 182:1075-1080, 2004
34. Heywang-Köbrunner SH, Heinig A, Schaumlöffel U, et al. MRI-guided percutaneous excisional and incisional biopsy (PEIB) of breast lesions. *Eur Radiol* 1999;9(8):1656-65.
35. Lehman CD, Aikawa T: MR-guided vacuum assisted breast biopsy: accuracy of targeting and success in sampling in a phantom model. *Radiology* 232:911-914, 2004
36. Liberman L, Bracero N, Morris E, et al: MRI-guided 9-gauge vacuum-assisted breast biopsy: initial clinical experience. *AJR Am J Roentgenol* 185:183-193, 2005
37. Phillips I, Percutaneous Breast Biopsy: Emerging Techniques and Continuing Controversies. *Seminars in Roentgenology*, Oct 2007, 42(4):218-227

38. Darling ML, Smith DN, Lester SC, et al: Atypical ductal hyperplasia and ductal carcinoma in situ as revealed by large-core needle breast biopsy: results of surgical excision. *AJR Am J Roentgenol* 175: 1341-1346, 2000
39. Liberman L: Percutaneous image-guided core breast biopsy. *Radiol Clin North Am* 40:483-500, vi, 2002
40. Lehman CD, Deperi ER, Peacock S, et al: Clinical experience with MRI-guided vacuum-assisted breast biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 184: 1782-1787, 2005
41. Heywang-Köbrunner S, Sinnatamby R, Lebeau A, Interdisciplinary consensus on the uses and technique of MR-guided vacuum-assisted breast biopsy (VAB): Results of a European consensus meeting. *European Journal of Radiology* 72 (2009) 289–294
42. Kopans DB, DeLuca S. A modified needle-hookwire technique to simplify preoperative localization of occult breast lesions. *Radiology*. 1980 Mar;134(3):781.
43. Luini A, Zurrada S, Galimberti V, Paganelli G: Radioguided surgery of occult breast lesions. *Eur J Cancer* 1998, 34:204-205.
44. Frank H.A., Hall F.M., Steer M.L.: Preoperative localization of non-palpable breast lesions demonstrated by mammography. *N Engl J Med* 1976; 295:259
45. Urist M, Bland K. En: Bland & Copeland. *The Breast*. 4th Edition. Saunders- Elsevier. 2009. 43(2): 1650-1673.
46. Esser S, Hobbelink M, Peeters P et al. The efficacy of ‘Radio guided Occult Lesion Localization’ (ROLL) versus ‘Wire-guided Localization’ (WGL) in breast conserving surgery for non-palpable breast cancer: A randomized clinical trial – ROLL study. *BMC Surgery* 2008, 8:9. doi:10.1186/1471-2482- 8-9
47. Thind C, Desmond S, Harris O, et al. Radio-guided localization of clinically occult breast lesions (ROLL): a DGH experience. *Clinical Radiology* (2005) 60, 681–686
48. Van der Ploeg I, M. Hobbelink M, van den Bosch M, ‘Radioguided occult lesion localisation’ (ROLL) for non-palpable breast lesions: A review of the relevant literature. *EJSO* 34 (2008) 1e5

49. Caleffi M, Filho D, Borghetti K, Cryoablation of benign breast tumors: evolution of technique and technology. *The Breast* (2004) 13, 397–407
50. Kaufman CS, Littrup PJ, Freeman-Gibb LA, et al. Office-based cryoablation of breast fibroadenomas with long-term follow-up. *Breast J.* 2005 Sep- Oct;11(5):344-50.
51. Littrup P, Jallad B, Chandiwala-Mody P, et al. Cryotherapy for Breast Cancer: A Feasibility Study without Excision. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20:1329–1341.
52. Head J, Elliot R. Stereotactic radiofrequency ablation: A minimally invasive technique for nonpalpable breast cancer in postmenopausal patients. *Cancer Epidemiology* 33 (2009) 300–305.
53. Fortunato L, Penteriani R, Farina M, et al. Intraoperative ultrasound is an effective and preferable technique to localize non-palpable breast tumors. *EJSO* 34 (2008) 1289e1292.

CAPÍTULO XII
PATOLOGÍA NO MALIGNA DE LA MAMA

NELSON HAMANA H.¹

¹ Anatomopatólogo egresado de la Escuela José Vargas.

Introducción

Es imposible desarrollar de manera extensa y detallada este tópico en un libro que pretende enfocar las enfermedades de la glándula mamaria de una manera útil para la comprensión general. Es imposible substituir en un capítulo lo que está tratado de una manera suficiente y profunda en los diferentes textos especializados en la materia que soportan las estrategias diagnósticas y el conocimiento fundamental en el ejercicio de la Anatomía Patológica. Esto nos obliga a una restricción de las entidades y los aspectos que serán enfocados en el texto subsiguiente, delimitándolas a las que se presentan con mayor frecuencia o plantean problemas particulares de decisión en la práctica clínica.

Nomenclatura y clasificación

En la medida en la que se va ampliando el universo de las lesiones que aún no teniendo las características y la progresión biológica de una enfermedad maligna —con capacidad para crecer de manera incontrolada y diseminarse—, existen, sin embargo, entidades con alto riesgo de evolucionar hacia o de acompañar a la malignidad, por ello resulta un tanto ambiguo llamar benignas a todas las lesiones que no tengan esas capacidades.

La nomenclatura y la agrupación de las alteraciones no malignas de la mama han venido variando en la medida en la que han cambiado los paradigmas que las definen, entre ellos los más destacados como criterios de agrupación han sido los siguientes:

- Apariencia morfológica, en particular la histopatológica.
- Criterios sobre la histogénesis, profundizada en la actualidad por la introducción de la inmuno-histoquímica y la citogenética, que permiten identificar marcadores específicos de los tipos celulares que se expresan en las lesiones.

Donde se puede conseguir una cierta coincidencia para la agrupación de las lesiones (1) (2) (3) (4) (5) es en el grupo de elementos histopatológicos que han servido como marcadores fundamentales de los paradigmas clasificadores:

PATOLOGÍA NO MALIGNA DE LA MAMA

- 1.- Presencia de quistes
- 2.- Metaplasia Apocrina
- 3.- Inflamación
- 4.- Proliferación de ductulos y acinos
- 5.- Formación de papilas
- 6.- Hiperplasia epitelial
- 7.- Adenosis
- 8.- Presencia de atipias en el epitelio
- 9.- Repuesta estromal
- 10.- Formación de tumores

Elaborando una lista actualizada de las lesiones mamarias de acuerdo a estos elementos (2) tenemos como resultado la siguiente agrupación:

ENFERMEDAD FIBROQUÍSTICA		
	Metaplasia apocrina*	Inflamación crónica
	Esferulosis colagenosa*	Lesiones en epitelio columnar*
	Hiperplasia hipersecretora	Quistes de la mama*
	Hiperplasia epitelial ductal*	Cambio fibroadenomatoides
	Fibrosis	Microcalcificaciones*
	Hiperplasia seudolactante	Cicatriz radial*

ADENOSIS		
	Adenomioepitelial*	Microglandular*
	Esclerosante*	Tubular*

TUMORES SEUDOTUMORES Y		
	Angiolipoma	Adenoma apocrino
	S. de Carney	Condrolipoma
	T. de células claras	Cilindroma
	Adenoma ductal*	Spiradenoma ecрино
	Fibroadenoma*	Fibromatosis
	Galactocele	Células granulares
	Gimnecomastoide	Hamartoma
	Hemangioma	Hemangiopericitoma
	Pseudotumor inflamatorio	Xantogranuloma juvenil
	Adenoma de la lactancia	Leiomioma
	Lipoma	Linfangioma
	Mucocele	Mioepitelioma
	Miofibroblastoma	Adenoma
	Mucinosi nodular	Papiloma*
	Tumor filodes*	Adenoma pleomórfico
	Hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma	Hiperplasia lobular esclerosante*
	Adenoma siringomatoso del pezón	Adenosis tubular
	Hiperplasia ductal atípica*	Hiperplasia lobular atípica*
	Linfomas y seudolinfomas	

En este cuadro tan extenso, es indispensable realizar una selección de entidades y de problemas, para lograr una comprensión razonable y útil.

La patología propiamente tumoral contiene gran cantidad de elementos comunes con tejidos similares de otras partes del organismo, lo que permite de alguna manera abreviar esta síntesis, asimilándolos a esos procesos patológicos.

Enfermedad o condición fibroquística

Es quizás la entidad con una nomenclatura más confusa y variada, pero el nombre más aceptado es el de “Enfermedad quística” (5) no solo porque es producto de un consenso sino porque agrupa una constelación de cambios y evidencias sintomáticas, signológicas y procedimientos exploratorios suficientemente específicos como para tener el mérito de ser designados con el nombre de una enfermedad específica (2).

Se trata de un proceso definido como la formación de quistes llenos de líquido (3), por lo general múltiples. El epitelio está aplanado o ausente y puede haber repuesta inflamatoria en sus alrededores por ulceración del epitelio y ruptura de la pared.

El contenido de los quistes se ha estudiado y en base a ello se ha sugerido que hay una relación entre el contenido y el riesgo del desarrollo de enfermedad maligna (6) (7).

Se describen dos tipos de quistes de acuerdo a la relación Na/K:

- Tipo I: Relación Na/K de 3 o menor.
- Tipo II: Relación de Na/K mayor de 3.

Se ha vinculado este contenido con la presencia de PSA (Antígeno Prostático Específico) y este con el contenido de estrógenos. Igualmente se ha determinado la presencia de Factor de Crecimiento Epidérmico, Dehidro epi-androsterona, Factor Transformador del Crecimiento Epidérmico B1 y B2.

Estos resultados indican que en el Tipo I hay menos factores de control del crecimiento celular, lo que lo haría más propenso a evolucionar hacia la malignidad (6); sin embargo, esta situación se ha hecho discutible porque se citan casos de malignidad en el Tipo II (7).

El estudio citológico puede mostrar células tumorales en suspensión, aunque es menos probable que ocurra en los líquidos claros y translúcidos; no obstante, en esta circunstancia estamos haciendo referencia no a la composición química del líquido sino que nos dirigimos hacia las características de las células de la pared del quiste.

El acompañante más frecuente e importante de los quistes de la mama es la metaplasia apocrina.

Metaplasia Apocrina

Siendo los acinos mamarios diferenciaciones embrionarias de los anexos cutáneos, la presencia de células apocrinas se puede entender como la expresión de un componente normal de la glándula y denominarse entonces cambio y no metaplasia.

Se presenta en los llamados “quistes azules” y no es exclusivo de la enfermedad quística, sino que se extiende más allá en el campo de los procesos no malignos de la mama.

El cambio apocrino se aprecia en grupos de células, en células individuales o en toda la pared del quiste, está constituido por células columnares con intensa granulación eosinófila, núcleos basales y decapitación del extremo luminal del citoplasma, semejantes a las células de las glándulas sudoríparas de la piel (3) (8). Puede aparecer como un cambio plano, con hiperplasia epitelial o con formaciones papilares.

Esquematisando las alteraciones que caracterizan y definen la metaplasia apocrina tenemos lo siguiente (9):

- 1.- Citoplasma intensamente eosinofílico con marcada granularidad
- 2.- Núcleo vesiculoso con un nucléolo rojo prominente ocasional
- 3.- Presencia ocasional de yemas apicales
- 4.- Positivo para GDFP-15 aunque no es patognomónico

En el esquema de las enfermedades mamarias, las células apocrinas son propias y características de las siguientes lesiones.

- 1.- Quistes apocrinos
- 2.- Metaplasia apocrina en pequeños quistes
- 3.- Adenosis apocrina
- 4.- Adenosis apocrina atípica
- 5.- Adenoma apocrino

Se puede presentar con o sin atipias y estas tienen relación con el cáncer de mama, aun cuando la sola presencia del cambio apocrino ha sido asociada a una elevación del riesgo (10). Esta relación disminuye cuando se discrimina la presencia de cambios papilares en la metaplasia, ya que estos son la expresión de una hiperplasia epitelial de las células metaplásicas, condición que expresa un aumento en la proliferación celular (11).

Esferulosis colagenosa

Es un cambio multifocal que se presenta de manera incidental como enfermedad lobulillar, ductal o acinar (12) que consiste en agrupaciones lumbinales de esférulas eosinófilas de 20 a 100 micras de diámetro. Estas se encuentran en áreas de proliferación epitelial que se han desprendido, tienen componentes de membrana basal, elastina y se colorean para actina, lo que las asocia con células mioepiteliales.

Es una entidad que acompaña a hiperplasias epiteliales, pero también puede estar asociada al carcinoma lobular *in situ* y es productora de micro calcificaciones (13).

Lesiones de Células Columnares

Es la agrupación de un número variable de lesiones que ocurren en las células que revisten la porción terminal de la unión de los ductos con los lobulillos. Estas unidades pueden presentar grados variables de dilatación y las células de revestimiento tienen igualmente grados variables de hiperplasia (14) y de atipia, hasta llegar al punto que permite catalogarlas como hiperplasia ductales atípicas o carcinomas ductales *in situ*.

Las lesiones columnares son ER (Receptores de Estrógenos) positivas, PgR (Receptores de Progesterona) positivos y CK5/6 y CK 14 negativas (15), hay una baja incidencia de cambios en los cromosomas, pero es constante la pérdida del segmento 16q. Hay cambios moleculares sobrepuestos a

las lesiones más avanzadas, lo que las coloca en un continuo que evoluciona hacia formas de hiperplasias atípicas y carcinoma ductal *in situ*.

Schnitt (14) ha propuesto una clasificación que ha sido modificada por Simpson (15), en la que todos los tipos tienen grados variables de dilatación, yemas citoplasmáticas y secreción intraluminal:

- Tipo 1 (Cambio de células columnares): 1 a 2 capas celulares, con núcleo elongado perpendicular a la capa basal; nucléolo ausente o poco prominente; puede tener yemas apicales, por lo general no prominentes.
- Tipo 2 (Hiperplasia de células columnares): <2 capas celulares estratificadas, con irregularidades nucleares y micropapilas del epitelio, no hay complejos arquitecturales (puentes romanos, cavidades rígidas o papilas bien formadas) la citología es similar a las del tipo 1 pero puede haber células con medias lunas; está asociada con la calcificación intraluminal en los ductos.
- Tipo 3 (Hiperplasia de células columnares con atipia arquitectural): <2 capas celulares con patrón arquitectural complejo (micropapilas, penachos, frondas, arcos, puentes rígidos, o espacios con forma de saca bocados); la citología es del tipo 2.
- Tipo 4 (hiperpalsia de células columnares con atipia celular): arquitectura tipo 2; atipia leve a moderada, se puede parecer a un carcinoma lobular.
- Tipo 5 (cambio columnar con atipia celular y arquitectural): arquitectura tipo 3 con atipia celular tipo 4.
- Tipo 6 (cambio columnar con atipia citológica): 1-2 capas de células con citología tipo 4.

Esta agrupación intenta establecer un continuo de proximidades y distancias del cambio maligno en el epitelio que se corresponde con los hallazgos moleculares, pero analizada en su naturaleza de lesiones pre malignas, no son antecesores obligados sino entidades con mayor probabilidad de progresión.

Micro-calcificaciones

Son lesiones que se identifican fundamentalmente en el campo de estudio de la mamografía y han sido definitivas para la localización de lesiones cada vez más pequeñas y mejorar notablemente el tratamiento y la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama.

La localización de esas micro-calcificaciones en las lesiones del tejido mamario pueden ubicarse tanto en el estroma fibroso, como en los componentes epiteliales de las mismas (16). Cuando se estudia el contenido de calcio en componentes malignos y benignos de las diversas lesiones coincidentes en una misma mama se encuentra lo siguiente:

Limitado al componente benigno	34 %
Limitado al componente maligno	34 %
Presente en ambos	34 %
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	54 %
Carcinoma lobular <i>in situ</i>	43 %
Carcinoma invasor	28 %
En estroma asociado a carcinoma invasor	24 %
En ductos benignos	62 %
En estroma de lesiones benignas	3 %

Estos hallazgos dan repuesta a la ausencia de micro-calcificaciones en biopsias por aguja fina en pacientes con cambios mamográficos donde hay un cáncer, ya que las mismas pueden estar fuera de la zona maligna, en sus alrededores e incluso a distancia o en los componentes benignos de la lesión.

La clasificación radiológica de las micro-calcificaciones tiene una amplia aplicación clínica (17) (18), se expresa en una gradación sucesiva de 0 a 6 (BI-RAD) donde se incluyen categorías benignas y malignas. De estas categorías, solo la sexta se apoya en un diagnóstico histopatológico y la cuarta y la quinta requieren su concurso.

Existen igualmente agrupaciones mamográficas de lesiones que están relacionadas con las categorías histopatológicas (19):

Tipo I	Anulares	100 % lesiones benignas
Tipo II	Regulares puntiformes	22 % lesiones malignas
Tipo III	Muy finas para precisar la forma	40 % lesiones malignas
Tipo IV	Irregularmente puntiformes	66 % lesiones malignas
Tipo V	Vermicular	100 % lesiones malignas

Los depósitos de calcio en la mama (20) han sido clasificados en dos tipos de acuerdo a su contenido:

- Tipo I: oxalato de calcio. Su presencia es casi exclusiva de las lesiones benignas. Son depósitos que se ven con mayor dificultad en la mamografía. Desde el punto de vista morfológico (21) (22) no son acúmulos morados, sino estructuras cristalinas que no se ven

con la H&E ni con la coloración específica de Von Kossa, pero sí son visibles con las luz polarizada. Se encuentran por lo general en las estructuras epiteliales. Se piensa en ellas más como el producto de secreciones que como depósitos distróficos.

- Tipo II: fosfato de calcio. Son las que se observan con mayor facilidad en la mamografía como acúmulos morados visibles en la H&E y que toman la coloración de Von Kossa. Son con mayor probabilidad depósitos distróficos y se ven tanto en las lesiones epiteliales como en el estroma.

Las características de los dos tipos de depósitos de calcio en las lesiones mamarias (23) se resumen de la siguiente manera:

	FOSFATO	OXALATO
Vista en luz blanca	Sí	No
Vista en luz polarizada	No	Sí
Benigna	Sí	Sí
Maligna	Sí	¿No?
Presencia en ductos	Sí	Sí
Presencia en estroma	Sí	No

Las lesiones benignas que con mayor frecuencia muestran calcificaciones mamográficas (23) se resumen de la siguiente manera:

- Adenosis esclerosante: son por lo general numerosas, de una textura fina y localizada en la luz de las glándulas esclerosadas.
- Metaplasia apocrina: no son tan frecuentes como en la adenosis esclerosante, son acúmulos blandos y se ven en la luz de las glándulas, pueden coexistir los de fosfato y los de oxalato de calcio.
- Cambios en células columnares: son finas y pueden ser luminales o estromales. Los depósitos de oxalato de calcio no son frecuentes.
- Escaras radiales y lesiones esclerosantes complejas: no son raras, pero no constituyen el principal elemento del diagnóstico. Son finas, por lo general luminales y acompañan a los diferentes tipos de lesiones presentes en el complejo.

Las calcificaciones pueden quedar fuera del examen de una biopsia por aguja o bajo escisión estereo-taxica, aun cuando la radiología de la pieza muestre la presencia del depósito, pero el estudio exhaustivo del espécimen (24) aumentaría el costo y el tiempo del estudio más de cuatro veces sin aumentar la eficiencia diagnóstica.

Escara radial

Es una lesión compleja, caracterizada en su forma actual por Fenoglio en 1974 (3) constituida por un centro escleroso, elástico, con diferentes grados de participación del epitelio, con cambios apocrinos, con quistes e hiperplasia papilar.

La elastosis tiene la apariencia de una secreción producto de fibroblastos y células miofibrilares cuando se estudia con métodos de ultra-estructura, donde se aprecia la relación de miofibrillas y elastina presentes en estas cicatrices (25).

Es una entidad que plantea el problema de su relación con procesos benignos o malignos y su significado pronóstico en las lesiones no malignas.

En lo que se refiere a la relación con entidades no malignas, es raro que se presente sin hiperplasias epiteliales, bien sea típicas o atípicas (26). La esclerosis como factor independiente eleva de una manera leve el riesgo de cáncer, aunque los diversos resultados no sean totalmente coincidentes (27).

Aun cuando se acepte la cicatriz radial como un factor de riesgo independiente (28), la presencia de hiperplasia y atipias lo aumenta:

Tipo de lesión	Aumento de riesgo
Escara radial sola	1,8
Con proliferación Sin atipia	3,0
Con proliferación y atipia	5,8

Comparadas con pacientes que tienen enfermedad proliferativa sin escara radial (28).

Las lesiones no malignas esclerosantes de la mama se resumen de la siguiente manera (3):

- Mastitis obliterativa (enfermedad ductal inflamatoria).
- Escara radial.
- Adenosis esclerosante.
- Lesión compleja esclerosante.

En relación con lesiones mamográficas espiculares (29), el 68 % de las lesiones espiculares son escaras radiales.

La escara con este tipo de alteraciones espiculares se presenta en enfermedades cancerosas y no cancerosas.

En las lesiones mamográficas espiculares, las microcalcificaciones que se encontraron eran redondas, puntiformes, mal definidas (30) y se correspondían con las áreas de lesión que mostraban la característica histopatológica de zonas esclerosas de 0,9 a 2 cm con ductos atrapados, hiperplásicos e irradiaciones hacia la grasa circundante.

Resumiendo lo concerniente a la escara radial, se puede decir que es una alteración que debe estudiarse con cuidado, en tanto que se asocia frecuentemente con enfermedades malignas de la mama, pero que se presenta igualmente en enfermedades no malignas, que tiene un aumento de riesgo de malignidad en el tiempo si se compara con pacientes que tienen enfermedades proliferativas sin escara radial.

Adenosis

Es una alteración que necesita la especificación de sus componentes histológicos, de lo contrario se convierte en un término muy amplio y difuso que incluye numerosas variaciones morfológicas, que van desde la dilatación de conductos, hasta alteraciones complejas de los acinos.

Si no se especifican, la amplitud puede incluir todas las entidades con hiperplasias no cancerosas de la glándula mamaria (1). Es más adecuado restringirla a sus términos descriptivos (3). En todo caso, conviene delimitarla como un proceso de la unidad terminal de la glándula que compromete acinos y ductos (1) (4) (5), los componentes de las lesiones, incluyen células epiteliales y mioepiteliales.

Concretando una definición inclusiva de la entidad, podemos decir de ella (3): “Condición que incluye elementos glandulares reminiscentes de acinos o ductos de la mama”.

En una breve descripción de los componentes histopatológicos podemos incluir (31):

- Proliferación blanda de estructuras tubulares, con capas de células epiteliales y mioepiteliales, rodeadas por una membrana basal.
- Son entidades benignas y localizadas, aunque pueden adquirir características tumorales por su tamaño y en algunos casos son la expresión de una regresión incompleta de los cambios producidos por la lactancia.

Adeno-mioepitelioma

Incluye un grupo de lesiones compuestas por células epiteliales y mioepiteliales (4). Han sido descritas como variantes del papiloma intraductal.

Reciben también el nombre de “Adenosis Apocrina de la mama” (32) y sus criterios diagnósticos son los siguientes:

- Glandulas redondas y abiertas de tamaño variable.
- Secreción granular eosinofílica.
- Células lumbinales con secreción apocrina.
- Columnares grandes.
- Citoplasma eosinofílico granular.
- Núcleo basal.
- GCDFP15 positivo (marcador inmunohistoquímico).
- Metaplasia escamosa ocasional.
- Células basales mioepiteliales, presentes con frecuencia:
- Aplanadas.
- De citología blanda.
- Marcadores mioepiteliales positivos.
- Mal circunscritos.
- Diseminados a lo largo del tejido adiposo.
- Escaso estroma.

La mayor parte de los casos aparecen en conjunto con mioepiteliomas.

Son lesiones con una citología típica o de buena diferenciación pero se ha descrito su recurrencia (33), por lo que requiere de una resección amplia.

Es una lesión similar a la adenosis tubular, pero a diferencia de esta contiene células mioepiteliales (34). Se han visto evolucionar en un lapso de dieciocho años hacia tumores adenomioepiteliales de baja malignidad, donde se identifican al igual que en las lesiones benignas células con marcadores mioepiteliales (de músculo liso).

Su naturaleza potencialmente precancerosa, particularmente por su contenido de metaplasia apocrina, ha sido enfatizada (35) (36) por la presencia de una pérdida del balance molecular genético en ese tipo de células.

Se trata entonces de una entidad benigna, proliferativa, compuesta por células epiteliales y mioepiteliales, donde está presente la metaplasia apocrina, y se ha vinculado con neoplasias mioepiteliales de baja malignidad, con una pérdida del balance molecular genético que las convierte en potencialmente pre cancerosas.

Adenosis de ductos ciegos

Es un término utilizado por Azzopardi (5) dentro de las hiperplasias epiteliales benignas de la mama siguiendo a Foote y Stewart (37) para definir una proliferación en el extremo del ducto terminal de los lobulillos.

Resulta un término eminentemente descriptivo y está ubicada entre las lesiones del epitelio columnar.

Adenosis microglandular

Es una lesión proliferativa (4), descrita por Azzopardi (38) como una entidad que puede simular carcinoma tubular.

Su descripción histopatológica corresponde a una proliferación de ductos con una característica morfológica diferenciada que le confieren una entidad propia (39).

Está compuesta por una proliferación infiltrante de pequeñas glándulas con agregados de lobulillos. Son glándulas redondas con una sola capa de células epiteliales. Tiene secreciones globulares en la luz que son positivas con la coloración de PAS y se pueden calcificar. No hay células mioepiteliales.

Se la ha señalado como el sustrato para el desarrollo de carcinoma de la mama (40) y se habla de una transición en los grados de atipia:



En todo caso, es considerada una lesión recidivante.

En los casos de evolución hacia un carcinoma, se establece una progresión (41):



La morfología de la evolución hacia un carcinoma se ha descrito como sigue:

Adenosis microglandular Atípica	Glándulas irregulares, agrupadas, citológicamente atípicas y sin secreción. Puede haber proliferación intraluminal oclusiva
Carcinoma intraductal	Grado 2-3, sólido o cribiforme
Carcinoma invasor	Morfológicamente variable, incluyendo formas basaloides y formas metaplásicas

La adenosis microglandular atípica comparte características inmunohistoquímicas con el carcinoma intraductal y el carcinoma invasor y estas van apareciendo en la medida en la que se produce la secuencia típica, atípica, carcinoma.

Uno de los graves problemas para su diagnóstico, es la posible ausencia de células basales mioepiteliales.

Las características inmunohistoquímicas son las siguientes:

S-100	POSITIVO
S-100 beta	POSITIVO débil
Laminina y colágeno tipo IV	Delimitan la membrana basal en la adenosis microglandular atípica y en el carcinoma intraductal
Receptores estrógenos y progesterona	Generalmente negativos
Citokeratina 7	Positiva
Citokeratina 20	Negativa
Citokeratina 903	Positiva en las proliferaciones típicas, pero negativa en atípicas y carcinomas

Hay una inestabilidad genética progresiva desde la proliferación típica hasta el carcinoma (42); se trata de cambios en los brazos de los pares de cromosomas 2, 5, 8, 14, 1, con los alelos distribuidos de la siguiente manera entre las entidades típica y atípica:

Adenosis microglandular	2q+, 5q-, 8q+, 14q-
Adenosis microglandular atípica	1q+, 5q-, 8q+, 15q-

Estas características son similares a las de los carcinomas basaloides, con receptores hormonales negativos y BRCA-1 positivos.

En conclusión, se trata de una lesión morfológica y biológicamente compleja, que se describe no solo en progresión hacia carcinoma de la mama sino como acompañante del mismo (43) (44). Se complica por su semejanza con el carcinoma tubular y la posible ausencia de células mioepiteliales en las formas no malignas.

Adenosis esclerosante

Es una lesión eminentemente benigna con proliferación de los componentes lobulillares, pero que se hace compleja por su apariencia mamográfica y por su estructura histológica.

La composición histológica no es complicada, pero se puede asemejar a un carcinoma invasor (4): está constituida por una marcada proliferación celular con una fibrosis de los lobulillos mamarios. La proliferación está constituida por células mioepiteliales con atrofia de las células epiteliales. La proliferación mioepitelial puede ser muy pronunciada con la consiguiente disminución o ausencia de las células epiteliales.

La naturaleza mioepitelial de las células puede demostrarse con los marcadores inmunohistoquímicos para músculo.

Las estructuras proliferantes suelen tender a agruparse en forma de lobulillos y se pueden encontrar proliferaciones epiteliales intraluminales pseudo-papilares, con estructura glomeruloide. Cuando no hay agrupaciones lobulillares es cuando se presentan mayores problemas para hacer la diferencia con el carcinoma invasor.

Pueden formar tumores pequeños donde se agrupan microcalcificaciones, lo que agrega complejidad a la situación diagnóstica.

Para hacerla aún más complicada, desde hace bastante tiempo se han descrito cambios pseudo invasores (45) en torno a los filetes nerviosos y los cambios proliferantes y fibrosos pueden extenderse hacia la grasa circundante.

En los ganglios axilares pueden encontrarse inclusiones glandulares benignas (46) y en un caso de carcinoma ductal infiltrante se encontró una inclusión benigna en el ganglio centinela.

No es excepcional la presencia de metaplasia apocrina, siendo como es una patología lobulillar, pero lo corriente es que no muestre atipias.

En cuanto al riesgo de tumores malignos (47) en pacientes con adenosis esclerosante, es bajo, de 1,7 veces más que la población general, por sí sola no es un aumento de riesgo, pero aumenta a 6,7 veces en los pacientes que tienen hiperplasia epitelial.

Como acompañante de una lesión maligna es muy rara (48) y de hacerlo se presenta acompañando a un carcinoma lobulillar *in situ*, aunque se ha

descrito con carcinoma ductal infiltrante e incluso con la presencia de ambos en conjunto.

En conclusión, es una lesión esencialmente benigna de los lobulillos mamaros con un componente mioepitelial prominente y un gran componente fibroso que se complica por su posible confusión con un carcinoma invasor.

Adenosis tubular

Es una lesión benigna de la mama, que puede simular un carcinoma invasor. Es una neoplasia de muy baja frecuencia. Y una entidad que puede encontrarse sola o acompañando a un carcinoma intraductal o a un carcinoma invasor (49). Las características histológicas son las siguientes:

Proliferación desordenada de túbulos alargados que no tienen plegamientos

Son tubos estrechos y con frecuencia ramificados

No hay un ordenamiento lobular definido, en todo caso muy vago

Secreción tubular basofílica o eosinofílica granular

El estroma es esclerótico o edematoso

Los túbulos están rodeados por células epiteliales típicas y por células mioepiteliales

Las células mioepiteliales son positivas para marcadores de músculo liso (HHF-35 o S-100).

Se diferencia de la adenosis microglandular por la interdigitación de los túbulos y por la presencia de mioepitelio y de la adenosis esclerosante por la ausencia de un patrón lobular definido, o por la ausencia de estructuras verticilares.

Se puede presentar en las vecindades de un carcinoma intraductal, lo que la confunde con una invasión, pero se diferencia por la presencia de actina residual y por la presencia de la adenosis a distancia.

Es una entidad esencialmente benigna, pero su poca frecuencia la convierte en una entidad difusa que requiere de la presencia de más casos para su conocimiento cabal, pero debe tenerse en cuenta por los problemas diagnósticos que puede presentar.

Lesiones tumorales y seudotumorales no malignas de la glándula mamaria

La diversidad de tejidos no glandulares en la mama la hace compartir prácticamente todos los tumores de otros tejidos del organismo, incluso la naturaleza evolutiva de la glándula mamaria a partir de glándulas cutáneas hace posible la presencia de tumores comunes con la piel, ya no en su cubierta cutánea, sino en las estructuras glandulares.

Esta comunidad de tejidos obliga a restringirnos a las más frecuentes del tejido mamario propio, en particular aquellas que se presentan como problemas cotidianos que exigen criterios particulares para su solución.

Lesiones papilares de la glándula mamaria

La descripción característica de una papila es la de Azzopardi (5) quien la define como una formación digitiforme o arborescente con un tallo fibrovascular recubierta por células epiteliales y circunscrita en la capa basal del epitelio por células mioepiteliales, estas últimas están presentes en una gran cantidad de lesiones mamarias y son de particular importancia en aquellos casos en los que hay una proliferación epitelial.

Hay dos tipos fundamentales de lesiones papilares de la mama (1). Las que comprometen un ducto mayor que suelen presentarse como papilomas únicos centrales y las que comprometen los ductos terminales en la unión dúctulo-lobulillar y suelen ser múltiples y periféricos, por lo general denominados papilomatosis o hiperplasia epitelial papilar.

En términos generales, los crecimientos papilares comienzan como penachos epiteliales que se van extendiendo hacia la luz de los conductos y los dilatan, adquiriendo luego los tallos fibrovasculares que los definen.

Las lesiones vasculares pueden esclerosarse, mostrándose como masas hialinas con células atrapadas que deben ser diferenciadas de la infiltración por un carcinoma.

Las dificultades principales que nos presentan las lesiones papilares de la mama son las alteraciones atípicas celulares o estructurales y la de la coincidencia o la evolución hacia lesiones malignas de la mama, que se hacen de particular interés por el buen pronóstico y la evolución lenta.

Los problemas fundamentales que suelen presentarse en la consideración de estas complicaciones pueden resumirse de la siguiente manera (50):

PAPILOMA INTRADUCTAL CON ATIPIAS

PAPILOMA CON CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*

CARCINOMA PAPILAR DUCTAL *IN SITU*

Para diferenciar las lesiones típicas de las atípicas es indispensable tener presentes dos consideraciones en particular:

LAS PAPILAS TÍPICAS CONTIENEN CELULAS EPITELIALES Y MIOEPITELIALES.

LAS CÉLULAS EPITELIALES EN LAS PAPILAS CONTIENEN MARCADORES PARA QUERATINAS DE ALTO PESO 5/6

Las zonas atípicas carecen de células mioepiteliales y de marcadores para queratinas de alto peso y son positivas para receptores de estrógenos.

Un problema a discernir es la diferenciación entre la presencia de un carcinoma ductal *in situ* asociado a una lesión papilar y una hiperplasia ductal atípica. En ese sentido, Page (51) propone el siguiente criterio:

CITOLOGÍA O HISTOLOGÍA CON ASPECTO DE CARCINOMA DUCTAL *IN SITU*:

Mayor de 3 mm. Papiloma con carcinoma ductal *in situ*

Igual o menor de 3 mm. Papiloma atípico

En este punto no hay coincidencia y hay quienes prefieren mantener un criterio morfológico (50) exigiendo la presencia de elementos arquitecturales y citológicos propios del carcinoma intraductal.

Este tipo de alteraciones atípicas no comprometen a toda la lesión papilar y están acompañadas por estructuras de papiloma típico. Los focos de carcinoma ductal *in situ* son de bajo grado y pueden tener patrón sólido, cribiforme o micropapilar con pequeños focos de necrosis.

Más que relacionar el pronóstico con el tamaño de la atipia, es importante saber cuáles son las lesiones que están presentes en el tejido circundante (52) lo que sería más indicativo de la extensión del cambio displásico en la glándula.

Más allá de la hiperplasia ductal atípica o de los focos de carcinoma intraductal, se encuentra el carcinoma papilar intraductal o *in situ*, distinto de

un componente focal intraductal en un papiloma (50). En estos casos desaparece la morfología de un papiloma típico y las papilas muestran un componente epitelial más denso, con menos tallo fibrovascular, lo que las hace ver como basófilas en contraste con la apariencia eosinófila de las formas típicas del papiloma. Por otra parte, las células mioepiteliales aparecen solo en la periferia del ducto y no en las papilas. La presencia de estas células son las que definen a la lesión como no invasiva.

Cuando no se observan las células mioepiteliales en la pared del ducto, debe considerarse ya como un carcinoma invasor de bajo grado, donde pueden observarse metástasis axilares, una instancia de esta situación es el llamado carcinoma intraquistico.

Resumiendo la diferencia entre un papiloma y un carcinoma papilar intraductal, las presentaremos de la siguiente manera (53):

	Papiloma intraductal	Carcinoma papilar, ductal <i>in situ</i>
Tipo celular	Epitelial y mioepitelial	Solo epitelial
Orientacion celular	Al azar	Uniforme, perpendicular a los tallos fibrovasculares; pueden haber patrones sólidos, cribiformes o micropapilares.
Núcleo	Normocromático	Hipercromático
Estroma de la papila	Prominente, fibrosis con células epiteliales atrapadas, papilas rosadas a bajo aumento	Papilas delicadas azules a bajo aumento
Metaplasia apocrina	Presente	Ausente
Tipo de proliferacionn en ductos adyacentes	Hiperplasia	Carcinoma ductal <i>in situ</i>

En lo que se refiere al riesgo de malignidad en este tipo de lesiones, tienen la misma conducta que las otras proliferativas de la glándula (54) y cuando se hacen las comparaciones se obtiene lo siguiente:

Entidad patológica	Aumento del riesgo de carcinoma
Papiloma simple	2,04
Enfermedad no proliferativa	1,28
Enfermedad proliferativa sin atipias	1,90
Papiloma simple con atipias	5,11
Hiperplasia atípica	4,17
Papiloma múltiple	3,01
Papiloma múltiple con atipias	7,01

La señal de alarma es la presencia de atipias que aumentan de manera notable el riesgo de un carcinoma subsiguiente llegando en algunas opiniones a ser más de cuatro veces mayor (51).

Hay que tener presente la posibilidad de focos de necrosis en las zonas de hiperplasia florida o alrededor de un papiloma como cambio reactivo (55), igualmente hay que tener presente la posibilidad de infartos y cambios metaplásicos (56) (57) para evitar confusiones de diagnóstico.

Finalmente, hay que señalar, que el papiloma suele formar parte de lesiones más extensas y hasta más complejas y de mayor riesgo, por lo que debe tenerse como un marcador no solo de cambios ipsilaterales, sino de cambios contralaterales (54). En otras palabras, es un indicador de una mama displásica.

En resumen, las lesiones papilares de la mama constituyen problemas complejos que deben analizarse con cuidado en lo que concierne a la situación de la lesión misma, de sus cambios atípicos, de su relación con una malignidad subsiguiente y como marcador de situaciones más complejas.

Tumores bifásicos de la glándula mamaria

Son tumores con un componente de células epiteliales de los ductos y un componente del estroma lobular 1. Cualquiera de los dos componentes pueden ser benignos o malignos, es importante tener presente que cualquiera de ellos puede tener cambios atípicos.

De acuerdo a esta definición se incluyen en este grupo de lesiones (32):

- Adenomioepitelioma.
- Fibroadenoma.
- Ginecomastia.
- Hamartoma.
- Fibroadenoma juvenil.
- Carcinoma metaplásico.
- Tumor Phylodes.
- Adenoma pleomórfico.
- Macromastia puberal.

Fibroadenoma

Son en general tumores típicos (58) y circunscritos donde el componente estromal y el epitelial son aproximadamente iguales. El componente estromal tiene baja celularidad en su forma característica.

Tiene dos patrones básicos que han sido reconocidos durante mucho tiempo:

Patrón pericanalicular, donde el crecimiento estromal no comprime los ductos epiteliales.

Patrón intracanalicular, donde el sobrecrecimiento del estroma comprime y desplaza los ductos epiteliales.

El componente epitelial es homogéneo, con una citología uniforme que muestra las dos capas celulares características de la mama.

Variantes:

Fibroadenoma juvenil

Suelen presentarse en mujeres jóvenes y tener gran tamaño, por lo que se plantea la diferencia con el tumor Phylodes, por lo que deben tenerse en cuenta las características particulares que hacen la diferencia (32):

- Se presenta en jóvenes y adolescentes.
- Es de crecimiento rápido.
- Se conserva el balance epitelio/estroma.
- Hay hiperplasia epitelial y estromal.
- No hay concentración periductal de la hiperplasia estromal.
- Celularidad estromal no muy pronunciada.
- No hay atipias estromales.

Fibroadenoma complejo

Se le sobreponen los cambios característicos de la enfermedad fibroquística:

- Metaplasia apocrina.
- Adenosis con o sin esclerosis.
- Formación de quistes.
- Fibroadenoma tubular.

Tiene la misma estructura, pero el componente papilar tubular es mayor y más compacto. Pueden coexistir los dos.

Adenoma de la lactancia

En el componente epitelial hay una hiperplasia secretora, propia de la mama lactante.

Fibroadenoma y riesgo

Al igual que en todas las alteraciones de la mama que comprendan situaciones de hiperplasia en el fibroadenoma se hace la pregunta del riesgo de adquirir una lesión maligna que pueda desarrollarse en el tiempo.

Esta pregunta se hace de manera independiente al desarrollo de una enfermedad maligna en el tejido del fibroadenoma, bien sea intraductal o invasora (59). La presencia de la enfermedad en el seno de un fibroadenoma no altera ni los criterios ni el manejo de la lesión neoplásica.

Lo que sí influye en las preguntas que deben hacerse en torno al fibroadenoma como marcador de riesgo futuro, es el hecho de que la lesión se presenta con un pico marcado en mujeres jóvenes, edad donde la incidencia de cáncer de la mama es baja, lo que agregado a los problemas estéticos de la edad, genera la tendencia a realizar resecciones que solo procuran la enucleación del tumor, que por lo demás está bien delimitado. La cantidad recomendable de resección circundante es de 0,5 cm (60). Este criterio es útil en el momento de responder las preguntas particulares sobre riesgo que deben hacerse en el fibroadenoma:

- ¿Cuáles son las lesiones que participan en el fibroadenoma complejo y con qué frecuencia se presentan las mismas?
- ¿Cuál es el riesgo relativo a cada tipo de lesión?
- ¿Cuáles son las lesiones coincidentes del parénquima circundante?
- ¿Las lesiones del parénquima circundante son condicionantes de la complejidad del fibroadenoma?
- ¿Quién es responsable del riesgo, el fibroadenoma o el parénquima circundante?

En los párrafos subsiguientes, intentaremos mostrar cómo se han tratado de responder esas preguntas (60) (61).

En lo que refiere a la presencia de parénquima circundante (61), de un total de 2,458 casos estudiados, 654 no tenían ese margen de resección.

En lo que concierne a las lesiones que se presentan en el seno del fibroadenoma, al igual que en la enfermedad fibroquística se pueden separar en no proliferativas (87,6 %) y proliferativas (12,4 %) (61), dentro de las proliferativas, la mayoría no son atípicas (10,9 %) contra las atípicas (1,5 %). Estas cifras se corresponden con un total de 1.804 casos estudiados.

Los cambios en el parénquima adyacente comprenden el espectro de las lesiones que se observan en la enfermedad fibroquística de la mama (60) y son mayores en la medida en la que aumenta la edad. No hay una sincronía o una determinación de los cambios complejos en el fibroadenoma en relación con los cambios del parénquima circundante.

El riesgo de cáncer aumenta en 1,9 para los fibroadenomas no complejos y en 2,24 para los complejos, el riesgo es semejante (61) en el tejido circundante. Este riesgo se extiende en el fibroadenoma por un lapso de veinte años.

Podemos resumir diciendo que el fibroadenoma es una lesión bifásica de la glándula mamaria, cuyos componentes epiteliales y estromales son benignos, aunque pueda desarrollarse un carcinoma en su epitelio y que esencialmente ese epitelio está sujeto a los cambios de la enfermedad fibroquística de la mama. La presencia de un fibroadenoma no excluye la presencia de alteraciones proliferativas y no proliferativas en el resto de la mama. Las lesiones complejas en el fibroadenoma, tienen la misma naturaleza de marcadores que en el resto del tejido mamario.

Tumor Filodes de la mama

Es un tumor bifásico de la glándula mamaria que ocupa un rango amplio que comprende desde las lesiones diferenciadas hasta las lesiones malignas con capacidad metastásica. El criterio determinante de malignidad se encuentra en el estroma de la lesión.

El tumor puede desarrollarse como Filodes desde el comienzo o evolucionar a partir de un fibroadenoma (4), lo que plantea un diagnóstico diferencial importante, particularmente en los casos de fibroadenoma juvenil.

Las características morfológicas fundamentales del tumor Filodes que permiten hacer las diferencias son las siguientes:

- Tumores de mujeres mayores de 30 años.
- Estroma expandido, predominante sobre las glándulas, con mayor celularidad.
- Concentración periductal de la proliferación estromal.
- Presencia de mitosis.
- Componente epitelial con forma de hendiduras.
- Cambio mixoide en forma de parchos.
- Puede haber una hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma.

Ver figura 8. Tumor Filodes Benigno. Concentración estromal periglandular.

Se reconocen tres grados de atipicidad en estos tumores, cuya caracterización presenta problemas morfológicos. Los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para establecer las diferencias son los siguientes (62):

	Benigno	Borderline	Maligno
Hiper celularidad estromal	Modesta	Modesta	Marcada
Pleomorfismo celular	Escaso	Moderado	Marcado
Mitosis	Ninguna o poca	Intermedias	Más de 10 por campo de 40x
Márgenes	Definidos, expansivos	Intermedio	Invasor
Patrón estromal	Uniforme	Heterogéneo	Sobrecrecimiento marcado
Diferenciación heteróloga estromal	Rara	Rara	No es rara
Distribución porcentual de los tipos	60 %	20 %	20 %

Los criterios adversos de pronósticos que se distribuyen entre los tres grados del tumor que permitirían la aplicación de las tablas de clasificación son los siguientes (32):

- Sobre crecimiento estromal: más de un campo de 40x solo con estroma, sin epitelio.
- Alto índice mitótico más de diez mitosis por diez campos de 40x.
- Estroma sarcomatoso (atipia nuclear y pleomorfismo).
- Margen infiltrativo.

La aplicación cuantitativa de estos criterios establecería las diferencias de la siguiente manera (58):

- Benigno: no hay criterios adversos.

- Borderline (límitrofe): uno o más factores, pero escasos para establecer la malignidad.
- Maligno: alto índice mitótico y estroma sarcomatoso o sobre crecimiento estromal con alto índice mitótico o con estroma sarcomatoide.

Los criterios se pueden sobreponer o no ser unos indicadores claros de la posibilidad de recurrencia, la búsqueda de correlaciones de factores de predicción para la recurrencia (63), muestra cuando se usa el análisis de múltiples variables, que lo importante es la presencia de tumor en los márgenes quirúrgicos y que el sobre crecimiento del estroma potencia el valor predictivo de esta variable.

Los criterios de predicción se aplican sobre todo a las variables estromales, porque en las epiteliales es raro encontrar elementos premalignos y, en todo caso, se aplican a las demás lesiones epiteliales, pero la malignidad de este tumor se desarrolla en el componente mesenquimatoso.

El estudio de factores indicadores de proliferación como el Ki67 (64) muestra que la intensidad del marcador es menor en los benignos que en los de bajo grado de malignidad y estos a su vez lo muestran en menor grado que los malignos. No ocurre lo mismo con el análisis con P53 o con el análisis genético del 3p cromosómico.

Sin embargo, cuando se hacen estudios más extensos sobre la presencia de una pérdida del balance en los cromosomas (65), este se compara con la gradación histológica. La ganancia de material se encontró con mayor frecuencia en la rama 1q y en los cromosomas 5 y 18 y la pérdida de material en el 13q, 6q, 10p y 12q. Analizados por grupos, 44 % de los benignos no muestran *imbalance*, mientras que en el 91 % de los límitrofes y en el 100 % de los malignos hay *imbalance* de los cromosomas, lo que permite separar los benignos de los otros dos grupos.

El estudio comparativo del estroma y del epitelio muestra (66) que hay alteraciones cromosómicas discrepantes y que tienen un origen clonal común, pero se van diferenciando con la progresión del tumor. Estos hallazgos sugieren que el componente epitelial de los tumores Filodes no es tan inocuo como parece.

Un hallazgo interesante, por la posibilidad terapéutica que plantea, es la semejanza con los tumores del estroma del tracto digestivo (GIST), ya que la expresión del receptor de la Tirosin Quinasa (C-Kit-CD117) aumenta con el incremento del fenotipo maligno, llegando a un 46 % de los casos (67), lo que llama la atención hacia el uso del ST1571 (Glivec TM).

En conclusión, se trata de un tumor bifásico cuya recidiva y malignidad se han ubicado tradicionalmente en el componente estromal, cuya gradación histológica ha sido convenida en benigno, maligno e intermedio o limítrofe, con el apoyo de los hallazgos inmunológicos y de los resultados moleculares, aunque estos estudios adicionales los separan con claridad en dos grupos. Por otra parte, el componente epitelial, aunque muestra una separación molecular, no parece tan inocuo y esta separación puede producirse en la progresión tumoral.

El componente estromal muestra características coincidentes con los tumores estromales del aparato digestivo (GIST), lo que llama la atención hacia posibilidades terapéuticas.

Hiperplasias epiteliales

La definición comprende a todas aquellas lesiones de la glándula mamaria que contengan más de dos capas celulares, la epitelial, continua en la luz de los ductos y las mioepiteliales que pueden ser discontinuas en la cara basal de las células epiteliales.

Lo que era una situación más o menos simple, que partía de una división en típicas y atípicas (3) ha evolucionado hacia nomenclaturas y gradaciones más complejas, como producto de los avances genéticos y el aumento de la precisión mamográfica que no solo encuentra lesiones más pequeñas sino con grados histológicos y pronósticos favorables.

La OMS ha logrado acuerdos a través de su Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer, que incluye a una buena parte de los patólogos que se ocupan del tema (62), conviniendo una nueva nomenclatura:

Nomenclatura tradicional	Terminología de la neoplasia epitelial intraductal (DIN)
Hiperplasia ductal usual (UDH)	Hiperplasia ductal usual (UDH)
Atipia epitelial plana	Neoplasia intraepitelial ductal grado 1A (DIN 1A)
Hiperplasia ductal atípica (ADH)	Neoplasia intraepitelial ductal grado 1B (DIN 1B)
Carcinoma ductal <i>in situ</i> de bajo grado (DCIS grado 1)	Neoplasia intraepitelial ductal grado 1C (DIN 1C)
Carcinoma ductal <i>in situ</i> de grado intermedio (DCIS grado 2)	Neoplasia intraepitelial ductal grado 2 (DIN 2)
Carcinoma <i>in situ</i> de alto grado (DCIS grado 3)	Neoplasia intraepitelial ductal grado 3 (DIN 3)

Es evidente el intento de equiparar la nomenclatura con las demás lesiones epiteliales de riesgo en el resto del organismo, con lo que se logran acuerdos terminológicos de uso común, pero que no necesariamente agregan conocimiento nuevo al proceso de la enfermedad.

En un intento de establecer criterios mínimos para el diagnóstico de hiperplasia ductal, se han señalado los de extensión en cuanto a número de ductos (3) o extensión de los cambios que implican en grado mayor o menor la circunferencia de los ductos, o los criterios de medidas (1), pero estos tropiezan con la incertidumbre de la orientación y extensión de los ductos en las preparaciones histológicas (4), por lo que sigue siendo más útil el adiestramiento en la percepción de los cambios que satisfagan o no el mínimo morfológico para el diagnóstico de carcinoma intraductal *in situ* (DCIS).

El diagnóstico se sostiene sobre dos elementos fundamentales: la arquitectura y los cambios citológicos y es en base a estos que se establecen las gradaciones.

En todas las lesiones hay alteraciones genéticas en baja o alta proporción de acuerdo a los cambios atípicos del epitelio y las hiperplasias atípicas comparten características genéticas con el carcinoma intraductal.

La hiperplasia epitelial usual (UDH) ya ha sido descrita y caracterizada en varias de las alteraciones no malignas de la mama y se ha señalado su importancia pronóstica.

En lo que refiere a la atipia epitelial plana (DIN 1a) (68) los criterios diagnósticos son los siguientes:

- Patrón de crecimiento plano
- Epitelio de 1 a 5 capas de espesor.
- La complejidad estructural está lejos de la del carcinoma ductal *in situ* o de la hiperplasia ductal atípica.
 - No hay plenificación total ni parcial de los ductos.
 - Los arcos y las micropapilas están ausentes o son raras.
 - Mechones o montículos hacia la luz.
- Distensión de las unidades dúctulo-lobulares.
- Atipia nuclear de bajo grado
- Núcleos de 2 a 3 veces un glóbulo rojo
- Pleomorfismo mínimo
- Está lejos del carcinoma intraductal de alto grado.

- Células cuboidales o redondeadas.
 - Citoplasma eosinofílico
 - Yemas apicales frecuentes

Aunque su significado como precursor origina opiniones variadas (69) (70), su papel como marcador de lesiones más importantes es reconocido de manera más amplia.

En la hiperplasia ductal atípica (DIN 1B) hay conservación focal de las características de una hiperplasia ductal usual. Los criterios son los siguientes:

- Citología.
- Células uniformes, monótonas y redondas.
- Núcleomegalia.
- Formación de rosetas.
- Núcleos redondeados.
- Hiper cromasia.
- Arquitectura.
- Tipo I. Patrón de hiperplasia típica.
- Tipo II. Cribiforme, micropapilar, estratificado, fusiforme.

Son lesiones a mitad de camino, por lo que han generado una permanente y amplia discusión.

Ver figura 10. Hiperplasia ductal atípica. Patrón cribiforme.

Por lo que refiere al riesgo de progresión, hay coincidencia en los hallazgos (71) (72) que estiman entre el 3,5 y el 5 % de aumento en el riesgo e igualmente el aumento de su significado como marcador de lesiones invasivas.

Los marcadores biológicos y la genética no han sido categóricos para diferenciarlo de carcinoma ductal *in situ*.

En conclusión, las hiperplasias ductales englobadas como Neoplasias intraepiteliales ductales (DIN) forman un continuo morfológico y biológico con sobreposiciones que hacen más difícil la solución de los diagnósticos y de las predicciones sobre su conducta biológica.

Inmuno histoquímica de lesión de células fusiformes

La necesidad de diferenciar las lesiones de células fusiformes, hacen útil la utilización de esta técnica, aunque no sea rutinaria y pueda resultar costosa y redundante.

Lesion de células fusiformes.

Citoqueratinas: ck903, ck5,6, ck14, mnf116, cam52, ae1/3

Marcadores mioepiteliales: p63, smmhc, calponina.

El problema con estos marcadores es que pueden abarcar las células estromales, lo que debe ser evaluado cuidadosamente.

En el caso de lesiones papilares, las dificultades se presentan con los carcinomas intraductales que deben ser diferenciados de las neoplasias malignas intraductales.

En todo caso, el uso es más de orden académico que de aplicación clínica, pero tienen una tendencia a presentarse con mayor frecuencia en las lesiones malignas.

Otra cosa son los marcadores de hormonas y oncogenes en los carcinomas, pero eso es materia del capítulo correspondiente.

Conclusión general

Las enfermedades no malignas de la mama se han venido convirtiendo en un mundo cada vez más complicado, pero paulatinamente se ha ido produciendo una convergencia que destaca la importancia de los cambios en el epitelio como instrumentos para predecir el riesgo y como marcadores de lesiones invasoras en las proximidades.

La atipia celular y las alteraciones de la arquitectura siguen siendo los elementos de mayor importancia para la clasificación que compromete el pronóstico de las lesiones. Los marcadores biológicos y la genética han agregado conocimientos acerca del origen y la naturaleza de las estructuras que se observan en los cambios no malignos y en algunos casos para hacer la diferencia entre lesiones que están en el límite, pero no desplazan de una manera definitiva la importancia de la morfología como punto de partida para salir a la búsqueda de los elementos más complicados y sofisticados.

No debe perderse de vista que las nomenclaturas y clasificaciones son productos de consenso, es decir de acuerdos sobre lo “políticamente correcto” que se ha puesto tan de moda en el uso de los parlamentos y de los organismos internacionales, y en muchas ocasiones atenúan los conflictos de opiniones o de intereses pero no son necesariamente soluciones. Por estas razones, todos estos acuerdos deben tomarse con mirada crítica, atentos al

hecho de que puede que no funcionen en nuestros casos reales o que cambien muy rápidamente en el tiempo.

No debemos olvidar que las enfermedades ocurren en personas concretas con todas sus características individuales y que lo más frecuente o lo conveniente es útil como referencia de inicio o como un recurso útil para la comunicación, pero que ellos no se introducen en el mundo del paciente, quien debe resolver primero su conflicto con la enfermedad y no su conocimiento científico.

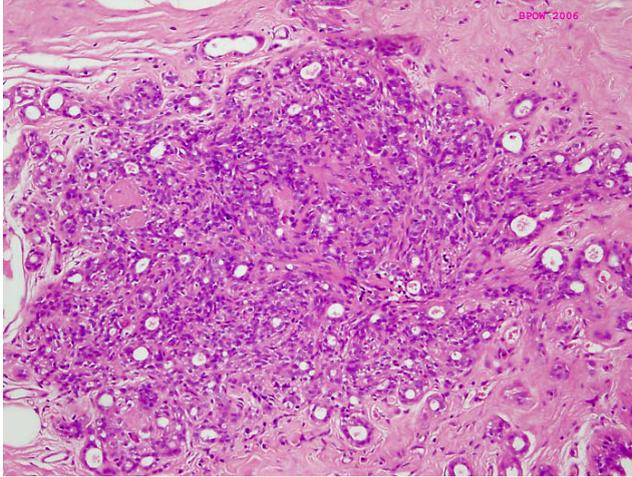


Figura 1. Adenosis seudotumoral

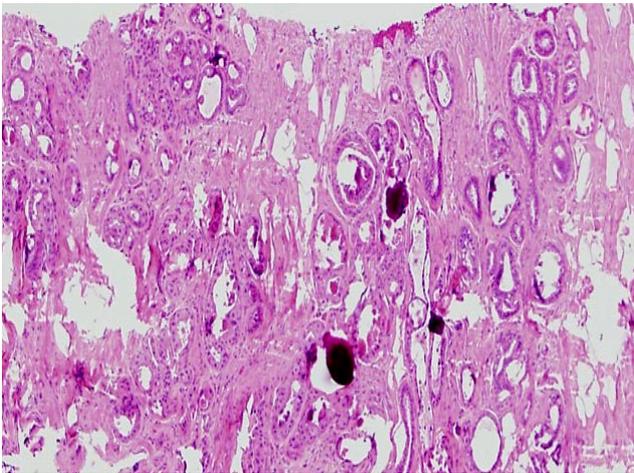


Figura 2. Adenosis esclerosante con papilomatosis

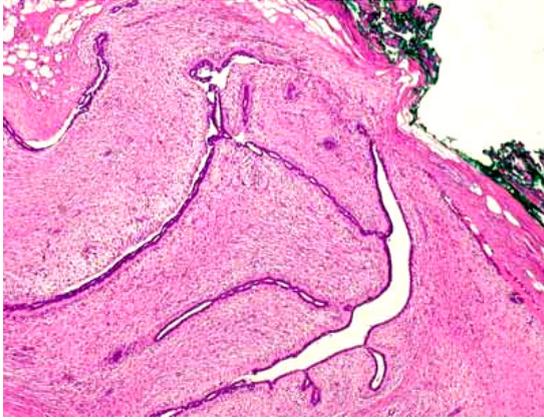


Figura 3. Fibroadenoma intracanalicular

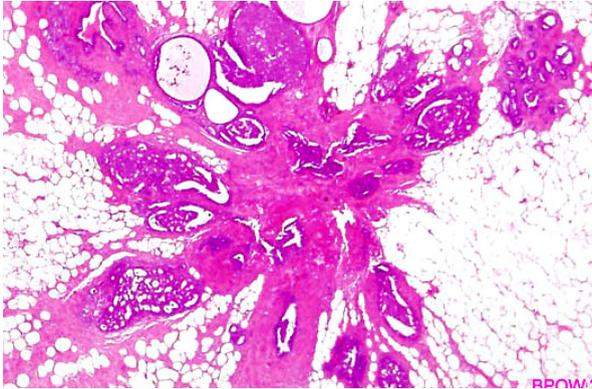


Figura 4. Cicatriz radial

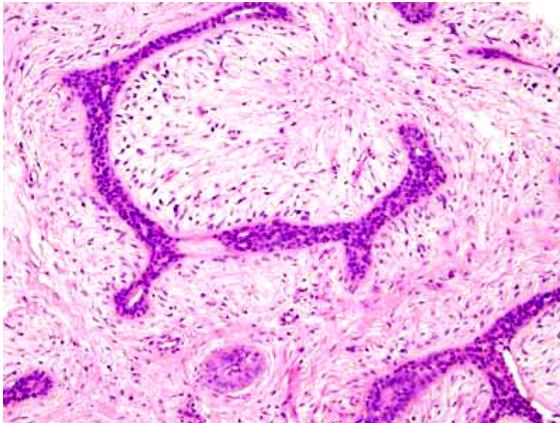


Figura 5. Fibroadenoma con hiperplasia epitelial

Bibliografía

1. Boleaga Durán B. Imagenología molecular. *Anales de Radiología*. 2004;(2): p. 63-64.
2. Weissleder R, Mahmood U. Molecular Imaging. *Radiology*. 2001;(2019): p. 316-333.
3. Ziessman HA, O'alley JP, Trall JH. Los Requisitos. *Medicina Nuclear*. 2007;(10): p. 302-245.
4. Rosen L, Eubank W, Mankoff D. FDG PET, PET/CT and Breast Cancer Imaging. *RadioGraphics*. 2007;(215): p. 229.
5. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnall M, Alavi A. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2006; 98(3): p. 267–274.
6. Samson DJ, Flamm CR, Pisano ED, Aronson N. Should FDG PET be used to decide whether a patient with an abnormal mammogram or breast finding at physical examination should undergo biopsy? *Acad Radiol*. 2002; 9(7): p. 773-783.
7. Utech CI, Young CS, Winter PF. Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of the axilla related to surgery and immunocytochemistry. *Eur J Nucl Med*. 1996; 23(12): p. 1588-1593.
8. Avril N, Dose J, Janicke F, et al. Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol*. 1996; 14(6): p. 1848-1857.
9. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. PET Study Group. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the Staging Breast Cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol*. 2004; 22(2): p. 277-285.
10. Barranger E, Grahek D, Antoine M, Montravers F, Talbot JN, Uzan S. Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of axillary lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10(6): p. 622-627.
11. Fehr MK, Hornung R, Varga Z, et al. Axillary staging using positron emission tomography in breast cancer patients qualifying for sentinel lymph node biopsy. *Breast J*. 2004; 10(2): p. 89-93.

12. Gil-Rendo A, Zornoza G, García-Velloso MJ, Regueira FM, Beorlegui C, Cervera M. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with sentinel lymph node biopsy for evaluation of axillary involvement in breast cancer. *Br J Surg*. 2006; 93(6): p. 707-712.
13. Kumar R, Zhuang H, Schnall M, et al. FDG PET positive lymph nodes are highly predictive of metastasis in breast cancer. *Nucl Med Commun*. 2006; 27(3): p. 231-236.
14. Lovrics PJ, Chen V, Coates G, et al. A prospective evaluation of positron emission tomography scanning, sentinel lymph node biopsy, and standard axillary dissection for axillary staging in patients with early stage breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11(9): p. 846-853.
15. Van der Hoeven JJ, Hoekstra OS, Comans EF, et al. Determinants of diagnostic performance of [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for axillary staging in breast cancer. *Ann Surg*. 2002; 236(5): p. 619-624.
16. Zornoza G, García-Velloso MJ, Sola J, Regueira FM, Pina L, Beorlegui C. 18F-FDG PET complemented with sentinel lymph node biopsy in the detection of axillary involvement in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2004; 30(1): p. 15-19.
17. Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2004; 183(2).
18. Eubank WB, Mankoff DA. Current and future uses of positron emission tomography in breast cancer imaging. *Semin Nucl Med*. 2004; 34(3): p. 11.224-240.
19. Eubank WB, Mankoff DA. Evolving role of positron emission tomography in breast cancer imaging. *Semin Nucl Med*. 2005; 35(2): p. 84-99.
20. Bellon JR, Livingston RB, Eubank EW, et al. Evaluation of the internal mammary lymph nodes by FDG-PET in locally advanced breast cancer (LABC). *Am J Clin Oncol*. 2004; 27(4): p. 407-410.
21. Aboagye EO, Price PM. Use of positron emission tomography in anti-cancer drug development. *Invest New Drugs*. 2003; 21(2): p. 169-181.

22. Kamel EM, Wyss MT, Fehr MK, Von Schulthess GK, Goerres GW. [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with suspected recurrence of breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2003; 129(3): p. 147-153.
23. Moon DH, Maddahi J, Silverman DH, Glaspy JA, Phelps ME, Hoh CK. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med.* 1998; 39(3): p. 431-435.
24. Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN. Fogelman Detection of bone metastases in breast cancer by 18FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol.* 1998; 16(10): p. 3375-3379.
25. Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, et al. Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with 18F-fluoride PET/CT and comparison between 18F-fluoride PET and 18F-fluoride PET/ CT. *J Nucl Med.* 2004; 45(2): p. 272-278.
26. Phelps ME, Hoh CK. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med.* 1998; 39(3): p. 431-435.
27. Radan L, Ben-Haim S, Bar-Shalom R, Guralnik L, Israel O. The role of FDG-PET/CT in suspected recurrence of breast cancer. *Cancer.* 2006; 107(11): p. 2545-2551.
28. Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Ames FC, Blumenschein GR. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res.* 1986; 46(5): p. 2578-2581.
29. Machiavelli MR, Romero AO, Perez JE, et al. Prognostic significance of pathological response of primary tumor and metastatic axillary lymph. Special Issue nodes after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer J Sci Am.* 1998 October; 4(2): p. 125-131.
30. McCready DR, Hortobagyi GN, Kau SW, Smith TL, Buzdar AU, Balch CM. The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg.* 1989; 124(1): p. 21-25.

31. Valagussa P, Zambetti M, Bonadonna G, Zucali R, Mezzanotte G, Veronesi U. Prognostic factors in locally advanced non inflammatory breast cancer: long-term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 1990; 15(3): p. 137-147.
32. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: 9-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001;(30): p. 96-102.
33. Bassa P, Kim EE, Inoue T, et al. Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine- 18-fluorodeoxyglucose in breast cancer. *J Nucl Med.* 1996; 37(6): p. 931-938.
34. Burcombe RJ, Makris A, Pittam M, Lowe J, Emmott J, Wong WL. Evaluation of good clinical response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer using [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Cancer.* 2002; 38(3): p. 375-379.
35. Kim SJ, Kim SK, Lee ES, Ro J, Kang S. Predictive value of [18F]FDG PET for pathological response of breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol.* 2004; 15(9): p. 1352-1357.
36. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, et al. Blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer: relationship to response to therapy. *J Nucl Med.* 2002; 43(4): p. 500-509.
37. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, et al. Changes in blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Nucl Med.* 2003; 44(11): p. 1806-1814.
38. Mankoff DA, Muzi M, Krohn KA. Quantitative positron emission tomography imaging to measure tumor response to therapy: what is the best method? *Mol Imaging Biol.* 2003; 5(5): p. 281-285.
39. Rousseau C, Devillers A, Sagan C, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 2006; 24(34): p. 5366-5372.
40. Schelling M, Avril N, Nahrig J, et al. Positron emission tomography using [(18)F]fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18(8): p. 1689-1695.

41. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, et al. Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000; 18(8): p. 1676-1688.
42. Wahl RL, Zasadny K, Helvie M, Hutchins GD, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *J Clin Oncol.* 1993; 11(11): p. 2101-2111.
43. Mankoff DA, Dunnwald LK. Changes in glucose metabolism and blood flow following chemotherapy for breast cancer. *PET Clin North Am.* 2005.
44. Chen X, Moore MO, Lehman CD, et al. Combined use of MRI and PET to monitor response and assess residual disease for locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Acad Radiol.* 2004; 11(10): p. 1115-1124.
45. Cachin F, Prince HM, Hogg A, Ware RE, Hicks RJ. Powerful prognostic stratification by fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2006; 24(19): p. 3026-3031.
46. Linden HM, Stekhova SA, Link JM, et al. Quantitative fluoroestradiol positron emission tomography imaging predicts response to endocrine treatment. *J Clin Oncol.* 2006; 24(18): p. 2793-2799.
47. Wahl RL, Cody RL, Hutchins GD, Mudgett EE. Primary and metastatic breast carcinoma: Initial clinical evaluation with PET with the radio-labeled glucose analogue 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology.* 1991;(179): p. 765-770.
48. Scheidhauer K, Walter C, Seemann MD. FDG PET and other imaging modalities in the primary diagnosis of suspicious breast lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 31(1): p. S70-S79.
49. Scheidhauer K, Schari A, Pietrzyk U, et al. Quantitative [18F]FDG positron emission tomography in primary breast cancer: Clinical relevance and practicability. *Eur J Nucl Med.* 1996;(23): p. 618-623.
50. Mavi A, Urhan M, Yu JQ, et al. Dual time point 18F-FDG PET imaging detects breast cancer with high sensitivity and correlates well with histologic subtypes. *J Nucl Med.* 2006;(47): p. 1440-1446.

51. Mammography Accounting Office. Initial impact of new federal. Washington DC.; Government Accounting Office; 1995. Report No.: GAO/HEHS.
52. Gwin JL, Eisenberg BL, Hoffman JP, et al. Incidence of gross and microscopic carcinoma in specimens from patients with breast cancer after re-excision lumpectomy. *Ann Surg.* 1993;(218): p. 729-734.
53. Ewing JA. UPDATE Advancing Molecular Imaging and Therapy. St. Louis PET Centers. 2009 March/April; 15(2).
54. Lecoq P, Varela J. *Nucl. Instr. and Meth.* 2002. A 486.
55. Varela J. *Nucl. Instr. and Meth.* 2004. these Proceedings.
56. Tafra L, Cheng Z, Uddo J, et al. Pilot clinical trial of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission mammography in the surgical management of breast cancer. *Am J Surg.* 2005;(190): p. 628-632.
57. Berg WA, Weinberg IN, Narayanan D, et al. High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography with compression (“positron emission mammography”) is highly accurate in depicting primary breast cancer. *Breast J.* 2006; 12(4): p. 309-323.
58. Schilling KJ. High-resolution positron emission mammography in breast cancer. *J Nuc Med.* 2007; 48(2): p. 139P.
59. Schilling K. New Mammography Technology Effective in Detecting Breast Cancer. RSNA. 2008 December.

PATOLOGIA BENIGNA

CAPÍTULO XIII

CONDICIÓN FIBROQUÍSTICA DE LA MAMA

LEOPOLDO MORENO BRANDT¹
GONZALO BARRIOS LUGO¹

¹ Miembros activos de la Sociedad Venezolana de Cirugía, de la Sociedad Venezolana de Oncología y titulares de la Sociedad Venezolana de Mastología.

Introducción

La condición fibroquística (CFQ) de la mama es un proceso mamario que se presenta en mujeres jóvenes con ciclos menstruales regulares, durante la etapa fértil de la vida, raras veces después de la menopausia, relacionado con la actividad hormonal, con una sintomatología y una signología muy característica y que conlleva cambios histológicos en el parénquima y en el estroma mamario.

Sin embargo, si bien es cierto que después de la Reunión de Consenso en el año de 1985 en la ciudad de Nueva York —a la cual haremos mención más adelante— se llegó a la conclusión de sugerir el uso del nombre de Condición Fibroquística o Cambios Fibroquísticos a objeto de no usar las denominaciones anteriores como Enfermedad Fibroquística Mamaria, Enfermedad Epitelial Benigna, Displasia mamaria etc.

También es cierto que no hay biopsias de mama informadas como tejido mamario normal, siempre reporta todos o parte de estos componentes: fibrosis, adenosis, quistes, metaplasia apocrina o hiperplasia epitelial.

Todavía no está claro si son solamente cambios en la evolución o involución de la mama o alteraciones de la misma, o enfermedades, ya que no están presentes en las necropsias de todas las mujeres (1).

En la práctica clínica es más frecuente la patología benigna de la mama (53 %) que la maligna (47 %) (2). Pero tal vez esta cifra sea ligeramente mayor y se deba a que no toda la patología benigna de la mama es quirúrgica a la mamografía de pesquisa, a las mejoras de los equipos mamográficos y a la mejor preparación del personal técnico y médico. Todo esto ha permitido el diagnóstico en lesiones subclínicas no palpables, de sospecha de cáncer de mama, que aumenta la estadística de las lesiones malignas.

Sinonimia

Enfermedad fibroquística mamaria, enfermedad epitelial benigna, mastopatía fibroquística benigna, enfermedad quística de la mama, displasia mamaria, enfermedad de Schimmelbusch (en Alemania) y mastitis de Reclus —en honor al Dr. Reclus, quien la describió en Francia en 1880 por primera vez— son denominaciones hoy en día no se usan.

En la “Reunión de Consenso”, realizada en Nueva York en octubre de 1985, el Comité del Cáncer del Colegio Americano de Patólogos propuso una reunión de expertos aprobada y nombrada por la Sociedad Americana del Cáncer. El objetivo fue el de llegar a un consenso sobre términos utilizados en reportes patológicos de “enfermedad benigna de la mama” (3).

Explicaciones

- 1) No se discute sobre las indicaciones de biopsia. Tampoco se sugiere que el diagnóstico clínico deba corroborarse con biopsia para esclarecer el riesgo de cáncer en la ausencia de una indicación precisa.
- 2) Se sugiere el uso de *cambios fibroquísticos* o *condición fibroquística*, debiendo especificar el componente o los componentes.
- 3) *Hiperplasia epitelial* se dividió en categorías; ductos o lóbulos con no más de dos capas epiteliales se considera normal. *Hiperplasia leve*: cuando tiene entre dos y cuatro capas de células. *Hiperplasia moderada e hiperplasia florida*: son grados más extensos de proliferación epitelial.
- 4) *Hiperplasia atípica, ductal o lobular* son lesiones con características de Ca *in situ* pero no suficientes para un diagnóstico inequívoco, el riesgo de estas lesiones es de cinco veces más que el de la población general de desarrollar un cáncer de mama.

Riesgo relativo de Ca de mama en lesiones benignas de la mama

Sin riesgo

Adenosis esclerosante o florida
 Metaplasia apocrina
 Quistes
 Ectasia ductal
 Fibroadenoma

Fibrosis
 Hiperplasia leve
 Mastitis
 Mastitis periductal
 Metaplasia escamosa

Riesgo leve (1.5 a 2 veces)

Hiperplasia moderada o florida
Papiloma con prolongación fibrovascular

Riesgo aumentado (5 veces)

Hiperplasia atípica ductal o lobular

Etiopatogenia

La causa exacta se desconoce, pero desde hace muchos años se ha relacionado la etiología de la CFQ mamaria con factores hormonales.

- Desequilibrio hormonal entre los estrógenos y la progesterona

Representado por un hiperestrógenismo relativo con descenso de los niveles de progesterona que ha sido demostrado por la dosificación de estrógenos por largo tiempo a animales de experimentación logrando reproducirles en sus mamas alteraciones y cambios histológicos muy similares a los encontrados en la CFQ femenina. Es por todos conocido que los estrógenos naturales se clasifican, de acuerdo a su efecto biológico, en estrógenos de acción corta (estriol) y estrógenos de acción prolongada (estradiol). La administración de estradiol *in vivo* induce tanto a la síntesis proteica como a la hiperplasia e hipertrofia de la glándula mamaria intacta (4) (5).

Sin embargo, se han encontrado pacientes con CFQ muy sintomática con niveles normales de estrógeno y progesterona en sangre, lo que podría ser explicado como una respuesta tisular exagerada a un nivel normal de estrógenos.

La lactancia materna en pacientes con CFQ se traduce en un estado de reposo para la mama.

- Factores psicoendocrinos

La prolactina es una hormona que guarda relación con la fisiología de la glándula mamaria. En estudios realizados en pacientes con CFQ mamaria se han encontrado valores normales o discretamente aumentados; por tal motivo, se ha relacionado con dichos cambios. Por otra parte, agonistas dopaminérgicos como la Bromocriptina o el Lisuride han mostrado mejorar el cuadro clínico de la CFQ.

El estrés es un factor muy importante en la génesis de la CFQ al igual que en el resto de las patogenias funcionales, es la somatización a nivel de la mama de la angustia y ansiedad.

- Las metilxantinas

Actúan como inhibidores competitivos de la enzima que rompe la adenosina monofosfato cíclica y guanosina monofosfato cíclica. Se considera que el aumento de los monofosfatos intracelulares estimula a la proteína cinasa y esta hace proliferar el tejido mamario quístico.

Las metilxantinas (cafeína, teofilina, teobromina) se encuentran en alimentos como café, té, chocolate y refrescos de cola entre otras; empeoran la clínica y sobre todo el dolor. Sin embargo, los resultados de los trabajos han sido contradictorios (4) (5).

Cuadro clínico

Está representado básicamente por dolor mamario, la presencia de nódulo o nódulos y ocasionalmente secreción (telorrea) por el pezón. Vamos a explicar las características de cada uno de ellos por separado.

El dolor mamario o la mastalgia cíclica: se presenta por regla general en ambas mamas, en ocasiones más acentuado en una de ellas, comienza en la etapa pre menstrual en forma difusa o más localizado en los cuadrantes supero externos (CSE) por existir en este sitio mayor cantidad de tejido mamario, para disminuir y desaparecer con la aparición de la menstruación, se suele acompañar de hipersensibilidad cutánea en muchas oportunidades y el dolor en los casos de CFQ severas puede abarcar todo el ciclo menstrual sobre todo en pacientes altamente estresadas (6). El dolor está relacionado con el edema que ocurre en el estroma mamario y el aumento de volumen del mismo entre un 10 % y un 15 %. Debe diferenciarse del dolor no cíclico y el de la pared torácica que por regla general es unilateral como es en el caso de las neuritis intercostales, dolor muscular o el síndrome de Tietze, con puntos de dolor agudo a la presión, en los espacios articulares o articulaciones costo condrales (5).

Irregularidad, nodularidad, zona indurada, nódulo: a la palpación, hay por regla general una irregularidad o nodularidad más evidente en el cuadrante supero externo (CSE) de una o ambas mamas, más pronunciado de acuerdo a la etapa clínica de la CFQ y acompañada o no de hipersensibilidad.

Durante la fase de adenosis de la CFQ es posible palpar una zona indurada, difusa, que forma cuerpo con la glándula y suele estar ubicada en CSE o en cualquier sitio de la glándula, la superficie es irregular, y en algunos casos esta zona indurada adquiere características más definidas y localizadas.

El nódulo: o el quiste ocupa un espacio en la mama y se presenta por regla general entre los 40 y 50 años de edad, único o solitario, de aproximadamente 2 o 3 cm de diámetro, movable dentro de la glándula o pseudomovable (que se mueve con el parénquima adyacente), de superficie lisa, de consistencia renitente si el contenido del líquido no está a tensión o aumentado de consistencia, de característica sólida si está totalmente lleno y a tensión.

Puede ser único o múltiple, en una o en ambas mamas, y evidentemente de diferentes tamaños.

El quiste puede tener un crecimiento lento y otras veces rápido en pocos días, ser doloroso y motivo de consulta de la paciente (5). En mujeres que reciben Terapia Hormonal de Reemplazo (THR), o Terapia de Reemplazo Estrogénica (TRE), por ser hysterectomizadas; en la menopausia pueden desarrollar quistes en las mamas cuando han tenido una CFQ mamaria previa.

Secreción por el pezón (telorrea): realmente la telorrea espontánea por el pezón en la CFQ es poco frecuente (10 %), puede ser uni o bilateral, y generalmente por varios poros a la presión palpatoria horaria de la areola en el momento del examen.

La telorrea es la expresión de una actividad secretoria tanto proliferativa como involutiva (5).

El momento en que se debe examinar la mama, bien sea el auto examen mamario o por el médico, es aproximadamente 8 a 10 días después que ha finalizado la menstruación porque es cuando está menos congestiva (7).

La CFQ de la mama es una afección muy frecuente de aparición comprendida entre la menarquía y la menopausia, puede ser unilateral o bilateral, difusa o localizada, se presenta en 70 % a 90 % de las mujeres y se detectan en un 50 % aproximadamente de los estudios histológicos (1).

Diagnóstico:

El diagnóstico de la CFQ mamaria es clínico generalmente, pues la historia de dolor mamario, el examen físico caracterizado por un aumento difuso de nodularidad mamaria bilateral, generalmente más acentuado en los cuadrantes supero externos (CSE), con o sin nódulo dominante quístico, hacen el 80 % al 90 % de las veces el diagnóstico. Puede haber secreción a la presión horaria selectiva de la areola por uno o varios poros, generalmente perlina o de color ámbar.

En pacientes por debajo de 35 años de edad se realiza ecosonograma mamario bilateral, por encima de esta edad y sobre todo si existe antecedente de cáncer de mama en abuela, madre, o hermana, mamografía bilateral y ecosonograma mamario.

Mamografía:

Pone en evidencia el 85 % al 90 % de las veces los signos radiológicos de la CFQ mamaria en mujeres mayores de 35 años de edad. La mamografía debe realizarse con un mamógrafo de alta resolución o un mamógrafo digital. Realizado por un técnico o médico radiólogo entrenado específicamente en el área de mama en un centro especializado, interpretada por un médico radiólogo con entrenamiento mínimo de un año en un servicio de patología mamaria, avalado por la Sociedad Venezolana de Radiología y Mastología, de acuerdo a las pautas de la Reunión de Consenso sobre “Condición Fibroquística” realizada por la Sociedad Venezolana de Mastología en Caracas el 29 de noviembre de 1996.

Hallazgos imagenológicos mamográficos:



Figura 1. Mamografía proyección Cefalo Caudal izquierda con nódulos de aspecto benigno.

- 1) *Aumento de densidad*, la cual está representada por el tejido fibroglandular, que se distribuye en forma de cúmulos difusos y asimétricos. Sin embargo, pueden existir mamas mamográficamente densas que son fisiológicas; por otra parte, las mamas con estas características pueden esconder lesiones patológicas (5).
- 2) *Con o sin la presencia de nódulos*, de variedad quística bien delimitados, lobulados por superposición de imágenes, de tamaño y forma variable, calcificados o no en su periferia (ver figuras 1 y 2).



Figura 2. Mamografía proyección Medio Lateral Oblicua izquierda con Condición Fibroquística Mamaria.

- 3) *Con o sin calcificaciones gruesas o finas de aspecto benigno*, que cuando las hay, generalmente son bilaterales, puntiformes, en cúmulos, isomórficas, que generalmente corresponden a la CFQ de tipo proliferativa o adenosis mamaria, acompañadas o no de prominencia ductal (8). Sin embargo, en presencia de depósitos cálcicos, puntiformes, tenues, de poca definición, o mamogramas que no sean de óptima calidad se impone o bien repetir la mamografía o pedir placas de compresión y magnificación que aclaren las características de las calcificaciones y evitar un sub diagnóstico imagenológico y el escape del diagnóstico de un Ca ductal *in situ* de mama en la paciente.

La mamografía sola no es concluyente para hacer el diagnóstico de la CFQ, debe ir acompañada de una evaluación ecográfica.

Ecosonograma mamario:

Se debe disponer de un equipo adecuado con:

- 1) Transductores lineales de 7.5 MHz, el estándar general. Se pueden utilizar sondas de frecuencia más alta para el estudio de las mamas en forma selectiva para investigar lesiones pequeñas con sondas de 10 MHz o más.
- 2) Buena resolución espacial y de contraste.
- 3) Buena resolución en campo cercano y una profundidad de penetración óptima de 4 cm (9) (10).

El ecosonograma mamario visualiza las lesiones de contenido líquido, variables en número y tamaño, localizadas en una o en las dos mamas, los quistes son redondos u ovalados, su diámetro transversal es generalmente mayor que su diámetro perpendicular a la piel, sus bordes anterior y posterior son marginados, los bordes laterales son difíciles de ver por la curvatura del quiste, observando sombras laterales, lo que es debido a la refracción del sonido sobre la pared del quiste (11); sin embargo, estas sombras laterales también pueden estar asociadas a lesiones sólidas benignas (11).

Al quiste se le puede hacer cambiar de forma ejerciendo presión con el transductor sobre el mismo, pueden ser bilobulados o multilobulados o tener un septo en su interior parcial o total visible al ecosonograma como una banda (11).

Los quistes son anecoicos, es decir, sin ecos en su interior debido a la homogeneidad del líquido, lo que es muy característico e importante para hacer el diagnóstico de un quiste simple, pero en otras oportunidades puede tener ecos dentro de la cavidad por tratarse de un quiste de larga data con detritus intraquísticos los cuales tienden a colocarse en la parte más declive del quiste, pero pueden moverse y cambiar de posición al movilizar a la paciente, lo que no sucede con las lesiones sólidas intraquísticos como los papilomas (benignos) o el carcinoma papilar que no cambia de sitio.

Algo muy importante en los quistes simples es el reforzamiento posterior del sonido, que es una zona hiperecoica que está en la parte posterior del quiste, debido al bajo coeficiente de atenuación de quiste en relación a los tejidos vecinos (ver figura 3).

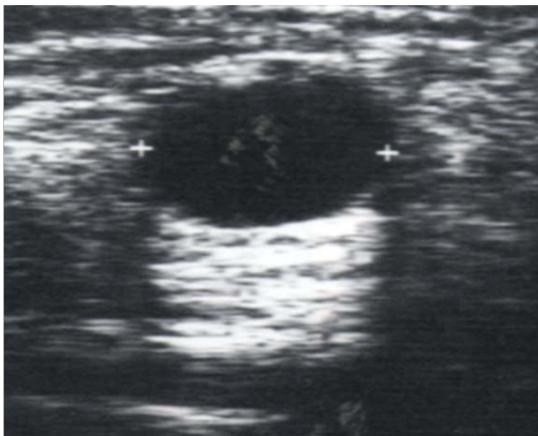


Figura 3. Ecosonograma Mamario, Nódulos, anecoicos, con reforzamiento posterior.

En el caso que no se puedan demostrar los quistes se puede hablar de condición fibrosa, desde el punto de vista imagenológico.

No debemos olvidar el estudio mamográfico anual en mujeres con diagnóstico de CFQ y mayores de 35 años porque en oportunidades en estas mamografías podemos observar depósitos cálcicos puntiformes, isomórficos, en cúmulos, en una o en ambas mamas, dispersas o no, que podrían corresponder a adenosis (diagnóstico anatomopatológico y no imagenológico), pero que por el hecho de estar presentes, en ocasiones deben ser sometidas a exámenes especiales (compresión, magnificación, etc.), o bien observación sobre todo cuando están ubicadas en una sola mama, para descartar un Ca de comienzo (40 %) (11).

Resumiendo desde el punto de vista ecográfico, el quiste simple tiene las siguientes características:

- Imagen redonda (cuando el líquido alcanza la máxima capacidad en la cavidad), ovalada (cuando el líquido no está a tensión), anecoica.
- Bordes lisos y definidos, paredes finas.
- Refuerzo acústico posterior, sombra acústica lateral, ambas características dependen del tamaño del quiste, de las características de la mama y de la incidencia del haz del ultrasonido (9) (10) (11).

Deben descartarse otras patologías como:

- Fibroadenoma.
- Tumor sólido de baja ecogenicidad (Ca medular, mucinoso, linfoma).
- Lipoma-Hamartoma-ganglio linfático intramamario-absceso-galactocele.

El tamaño de quiste más pequeño diagnosticable por eco mamario es de 3 mm. Lo que va a permitir clasificar los quistes en micro quistes no palpables y macro quistes, desde pocos milímetros a varios centímetros y ser palpables.

A pesar que el crecimiento de un quiste es lento y progresivo, se puede presentar en forma brusca, alarmando a la paciente y produciéndole dolor (9) (10) (11).

Un quiste simple puede presentar complicaciones que se agrupan con la denominación de quiste complejo. Las causas pueden ser:

Infeción, hemorragia, (contusión), traumatismo cerrado, post punción, células en suspensión, calcificaciones de la pared (9).

Neumocistografía:

La hemos usado como complemento de la mamografía y antes del advenimiento del Ecosonograma mamario en caso de tratarse de un quiste. Realizamos la punción y aspiración del mismo con aguja fina (PAAF), seguido del bloque celular, finalizando la exploración con una Neumocistografía; rellenando el quiste con una cantidad de aire similar a la cantidad del líquido extraído sin mover la aguja y con proyecciones mamográficas (LMO y CC), que nos permitan estudiar la superficie interna del quiste. *Hoy en día, con el concurso del ecosonograma mamario podemos hacer el diagnóstico de quistes de mama parcial o totalmente ocupados sin la necesidad de la neumocistografía*, lo que no descarta el uso eventual del examen en caso de no disponer de un equipo de Ecosonografía (5) (10) (11).

Los quistes tienen una pared y un contenido pared del quiste:

En los quistes simples la superficie interna es lisa y brillante, otros tienen excrescencias papilares únicas o múltiples que a veces rellenan toda la cavidad. Si ha habido hemorragia puede haber masas fibrinohemáticas en la pared.

En la cercanía de la pared de un quiste pueden desarrollarse masas neoplásicas que rompen la capsula quística e irrumpen la luz del mismo desprendiendo células que se mezclan con el contenido del quiste; cuando un quiste está ocupado total o parcialmente por un tumor, se habla de un *quiste habitado*. Hoy en día puede hacerse este diagnóstico por ecosonograma mamario (9) (10) (11).

Contenido del quiste:

Está formado por líquido que varía en su aspecto y cantidad, puede ser seroso, hemático, ambarino, purulento y en el seno de este líquido flotar en cantidad variable células procedentes de la descamación epitelial o de los exudados.

Objeto de la punción evacuadora de un quiste:

- 1) En algunas oportunidades el contenido de un quiste es espeso y el diagnóstico ecosonográfico no es claro, lo que dificulta saber si el nódulo es de contenido líquido (quiste) o es sólido (tumor); en estos

casos la punción con aguja fina (PAAF) permite aclarar la situación, demostrando las características del nódulo.

- 2) Intentar la curación con la evacuación total de su contenido, cuando es líquido.
- 3) Emitir un diagnóstico compatible con benignidad o malignidad (bloque celular).
- 4) Cuando los quistes son palpables, clínicamente dolorosos y ecsonográficamente quistes simples, para quitar el dolor y el estrés a la paciente.
- 5) En conclusión, el tratamiento de elección de los quistes simples de la mama es la punción aspiración con aguja fina (PAAF) si la lesión es palpable, ecoguiada en lesiones no palpables en caso de duda.

Quiste habitado:

Son aquellos quistes que en el ecosonograma mamario se observan elementos sólidos en la cavidad, que de acuerdo a sus características ecogénicas se pensará en benignidad o malignidad (5) (9) (10) (11).

Sin embargo, cuando se trata de quistes con contenido papilar o vegetante no está indicada la PAAF del quiste porque al evacuar el líquido y hacer el diagnóstico de células sospechosas de patología maligna, se corre el riesgo de perder la referencia de la imagen para realizar la cirugía adecuada (9).

En los quistes habitados por lesiones que se sospecha que pueden ser papilomas o carcinomas intraquisticos, deben ser extirpados quirúrgicamente. Está contraindicada la aspiración puesto que dificulta en extremo la localización ulterior del tumor (10).

Este tipo de lesión exige la biopsia escisional incluso, si el análisis citológico arroja resultados negativos (10).

Anatomía patológica:

Macroscópicamente, el tejido mamario con CFQ se presenta de color blanco, con quistes en su interior de diferentes tamaños, los quistes grandes se ven por regla general de color azul, a consecuencia del líquido pardo oscuro y turbio que se encuentra en su interior. Estas lesiones recibieron el nombre de quistes de cúpula azul de Bloodgood, en honor a Joseph Bloodgood, quien estudió los quistes a principios del siglo XX (12). Por supuesto, el tejido mamario se encuentra cubierto o alternando con tejido graso de aspecto normal (ver figura 4).

Los elementos microscópicos que forman la base histopatológica de la CFQ mamaria son:

- 1) Quistes
- 2) Hiperplasia del epitelio de los conductos
- 3) Metaplasia apocrina
- 4) Adenosis
- 5) Fibrosis

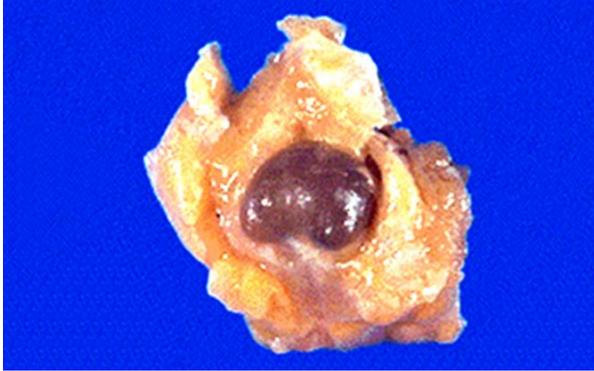


Figura 4. Aspecto macroscópico de un Quiste simple de mama (Quiste azul).

1) *Los quistes*: son dilataciones de los conductos terminales de la glándula mamaria de origen lobular (5). Pueden ser palpables o no palpables. Haagensen los divide en Microquistes los que son menores de 3 mm de diámetro, y los de 4 mm o más macroquistes o quistes macroscópicos.

Es tan frecuente encontrar microquiste en las mamas de las pacientes que son considerados normales (13).

2) *Hiperplasia del epitelio de los conductos*

La hiperplasia es un aumento en el número de las células de un tejido o de un órgano a diferencia de la hipertrofia que se refiere a un aumento del tamaño de las células.

La hiperplasia epitelial mamaria es el aumento en el número de células epiteliales que revisten los ductos mamarios con relación a la membrana basal (12). Normalmente son dos capas de células una epitelial y otra mioepitelial. La presencia de más de tres capas de células epiteliales por encima de la membrana basal constituye una hiperplasia (12). Es de causa desconocida, en algunas oportunidades este aumento en el número de las células llega a formar varias capas y ocupa toda la luz del o de los conductos (2).

Las hiperplasias mamarias se dividen en: ductales y lobulillares y la ductales, a su vez, en típicas y atípicas.

Las hiperplasias ductales típicas (ver figura 5) se clasifican en *hiperplasia leves*, caracterizadas por tres o cuatro capas de células por arriba de la membrana basal en una unidad lobulillar o conducto y no se asocia con ningún riesgo de aumento de cáncer.

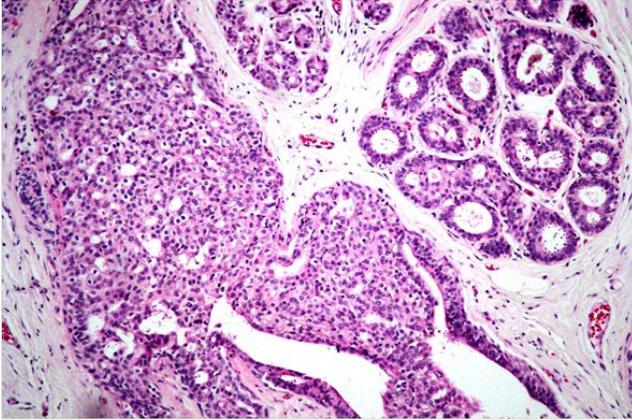


Figura 5. Hiperplasia Ductal Típica.

La *hiperplasia moderada* se caracteriza por tener cinco o más capas de células por encima de la membrana basal. Debido a la mayor población celular los ductos se distorsionan y distienden pudiendo llegar a la oclusión total de la luz del mismo por la proliferación celular. La categoría de *hiperplasia florida* es usada cuando estas anomalías son más pronunciadas; sin ninguna definición firme que separe la categoría moderada de la florida (12). La hiperplasia moderada y florida se encuentra entre un 20 % -25 % de las biopsias de mama (12).

En 1979, Azzopardi denominó a la hiperplasia intraductal “epiteliosis” (término conocido principalmente en Europa), pero se le conoce también con el nombre de papilomatosis (1) (2).

Las *hiperplasias atípicas* según Page y Dupont son aquellas proliferaciones epiteliales que cumplen algunos, pero no todos los criterios arquitecturales y citológicos establecidos para el carcinoma ductal *in situ* (CDIS) (1).

Según Page y colaboradores, se denominan hiperplasia lobulillar atípica a las lesiones que no comprometen íntegramente la unidad lobulillar.

Son las hiperplasias o enfermedad proliferativa epitelial, las asociadas al riesgo para desarrollar un cáncer de mama principalmente sus formas atípicas (14). Las hiperplasias atípicas pueden ser ductales y lobulillares.

La hiperplasia atípica es considerada como una verdadera lesión pre maligna ya que no hay duda de su relación con el carcinoma.

Aún hoy, el criterio diagnóstico para la hiperplasia atípica (HA) de tipo ductal (HDA) (ver figura 6) no está definido de forma precisa, debido en parte a que la HDA no es una entidad sino una variedad de patrones.

Muchas veces estas HA constituyen un verdadero problema para el diagnóstico histológico (14).

Las incidencias de las HA según los distintos autores oscilan entre un 4 % y hasta un 17 % de todas las biopsias benignas de la mama, pero tienen importancia por su connotación pronóstica (5).

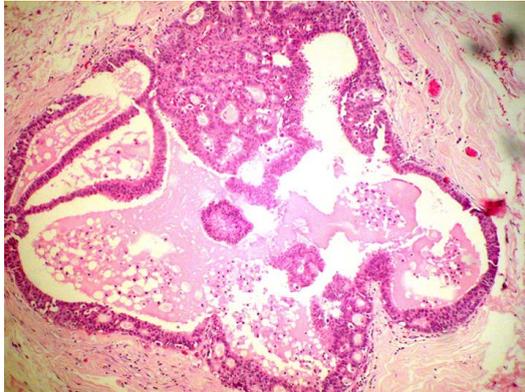


Figura 6. Hiperplasia Ductal Atípica.

La hiperplasia lobulillar (HL) solo se diagnóstica cuando es atípica (Page 1988, Tavasoli 1990). A diferencia de lo que ocurre con los conductos galactóforos, que pueden presentar hiperplasia sin atipias, pero en las lobulillares solo se ha descrito la HA (2).

No hay ningún parámetro clínico ni mamográfico que nos permita diagnosticar o sospechar una HA y el hallazgo es siempre histopatológico a través de una biopsia (1).

3) *Metaplasia apocrina*: consiste en la transformación de las células de los conductos y de los ácimos de epitelio cuboidal a epitelio cilíndrico.

4) *Adenosis*: es un tipo de proliferación microscópica benigna del epitelio de los lobulillos mamarios que no siempre constituye un tumor palpable y por lo tanto no se detecta fácilmente, solo cuando se realiza biopsia de tejido mamario por alguna razón (13).

Realmente no hay un criterio único para definir esta lesión proliferativa, pero se acepta desde el punto de vista de Anatomía Patológica que para el diagnóstico de las formas convencionales de adenosis se requiere un aumento del número y del volumen, de los alvéolos lobulillares y elongación de los conductos terminales, asociados a distorsión de su arquitectura en medio de un tejido estromal variable (2).

Se distinguen diversas variantes de adenosis:

- a) Florida
- b) Esclerosante
- c) Microglandular
- d) Secretora
- e) Nodular
- f) Apocrina
- g) Adenomioepitelial (2)

Adenosis esclerosante: vamos a emitir algunos conceptos sobre esta variante de la adenosis (ver figura 7). Su frecuencia es baja y no supera el 3 %, es una de las entidades controversiales para establecer un diagnóstico diferencial con el carcinoma.

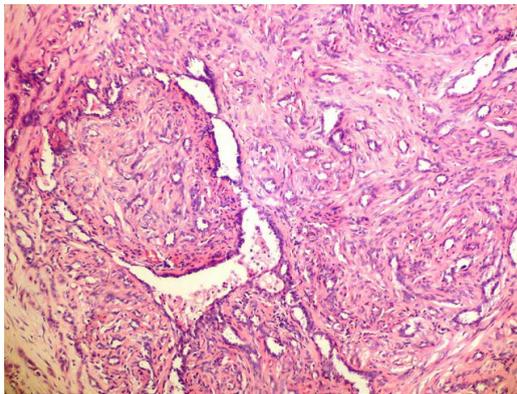


Figura 7. Adenosis Esclerosante.

La adenosis esclerosante se define como una lesión benigna de las unidades terminales, con desorden de los elementos ductales mioepiteliales y

conectivos. Hay mucho colágeno en el estroma mamario que comprime los conductos y lobulillos (esclerosis) y que simula macroscópica y microscópicamente un carcinoma invasor (1) (2) (12).

Para realizar el diagnóstico de CFQ, desde el punto de vista anatomopatológico, es indispensable la presencia de proliferación del estroma fibroso de la glándula acompañada por uno o más de los siguientes elementos: adenosis, quistes o macroquistes e hiperplasia epitelial (5) (8).

Con mucha frecuencia las calcificaciones acompañan a la adenosis, en especial la adenosis esclerosante y las hiperplasias epiteliales (5).

5) *Fibrosis*: consiste en la proliferación de estroma y es uno de los cambios más frecuentes e importantes.

Hay un incremento del colágeno de la matriz extracelular, con focos hialinos rodeando los elementos glandulares de la zona, que tienden a atrofiarse (2).

Relación de la CFQ y el cáncer de mama

Dupont y Page modifican la clasificación de Hutter teniendo en cuenta el riesgo relativo basado en el examen histológico del tejido mamario sin carcinoma (1) (12) (15).

Riesgo relativo para el carcinoma invasivo de mama basado en el examen histológico del tejido mamario sin carcinoma

1. *Sin riesgo aumentado (sin enfermedad proliferativa)*
Cambios apocrinos
Ectasia ductal
Hiperplasia epitelial leve de tipo ductal
2. *Riesgo ligeramente aumentado (1.5-2 veces)*
Hiperplasia de tipo ductal moderada o florida
Adenosis esclerosante
Papiloma con tallo conectivo vascular
3. *Riesgo moderadamente aumentado (4-5 veces)*
(*Hiperplasia atípica o lesiones fronterizas*)
Hiperplasia ductal atípica
Hiperplasia lobulillar atípica

4. *Riesgo elevado (8 a 10 veces), carcinoma in situ*
Carcinoma ductal *in situ*, no comedocarcinoma
Carcinoma lobulillar *in situ*
Fuente: S. Schwartz (modificado); 1999. (1) (12)

La correlación actual entre estos parámetros histológicos y el riesgo de cáncer de mama ha cambiado un poco de la presentada en la Conferencia de Consenso auspiciada por la American Cancer Society y el College of American Pathologists (15).

Un cambio importante en el concepto desde 1985 es aceptar a la adenosis esclerosante como indicador de un riesgo levemente elevado (16).

En esta reunión de Consenso entre el Comité Americano de Patólogos y la Sociedad Americana del Cáncer se llegó a las conclusiones siguientes (5):

1. *Riesgo no aumentado*: comprende Cambios apocrinos, Ectasia ductal e hiperplasia epitelial leve.
2. *Riesgo ligeramente aumentado (1.5 a 2 veces)*: engloba hiperplasia de tipo moderado o florida, la adenosis esclerosante y el papiloma con núcleo fibrovascular.
3. *Riesgo moderadamente aumentado (4 a 5 veces)*: incluye la hiperplasia ductal y lobulillar atípica.
4. *Alto riesgo (8 a 10 veces), Carcinoma in situ*: reúne al Carcinoma ductal *in situ* no comedo y al carcinoma lobulillar *in situ* (5).

Hutter considera la adenosis esclerosante de la mama con un riesgo ligeramente aumentado para un carcinoma de mama (1.5-2 veces). (15)

Foote y Stewart (17) hicieron hincapié en que la hiperplasia epitelial era un factor de riesgo muy importante y hoy esto no tiene discusión y es totalmente aceptado, sobre todo si existen atipias celulares.

Ahora bien, en este controversial aspecto de la CFQ existen ciertos cuadros histológicos definidos como lesiones de riesgo aumentado para el cáncer de mama y que asociados o no a otros factores de riesgo, como el antecedente hereditario, aumentan la posibilidad de presentar un cáncer de mama en mayor proporción que a población en general.

Pacientes femeninas con HA ductal o lobulillar demostrada por biopsia, deben someterse a un seguimiento estricto, de auto exploración y mamografía anual (1).

Entidades clínicas

1. De predominio fibroso
2. De predominio epitelial
3. De predominio quístico

A pesar de que vamos a estudiar cada una de ellas por separado, hay que tener en cuenta que son distintas fases de una misma afección que generalmente coinciden en el mismo paciente.

1. *Condición fibroquística mamaria de predominio fibroso*: comienza entre los 20 y 30 años de edad, es el tipo menos frecuente (25 %-30 %), se presenta en las mamas como unas zonas induradas de bordes imprecisos, en forma de placas. Histológicamente, consiste la lesión en un incremento de colágeno de la matriz extracelular con focos de apariencia hialina (Minkowitz, 1973) (1) (2)
2. *Condición fibroquística mamaria de predominio epitelial (adenosis)*: su frecuencia es intermedia entre la fibrosis y la forma quística, su incidencia mayor se encuentra entre los 35 y 45 años de edad, por regla general es bilateral. A la palpación mamaria hay unas áreas únicas o múltiples con límites imprecisos de diferentes tamaños, adheridas a parénquima adyacente, más frecuente en los cuadrantes supero externos y generalmente bilateral.

Es la forma de CFQ mamaria que puede ser confundida con una neoplasia maligna. Mamográficamente se pueden observar depósitos cálcicos puntiformes, isomórficos, focales o difusos y generalmente bilaterales, el problema a veces surge cuando las microcalcificaciones se encuentran en una sola mama, focalizadas, tenues, de poca definición, sobre un parénquima mamario denso, necesitando en esta situación placas de compresión, ampliación o exámenes adicionales para aclarar la situación.

3. *Condición fibroquística mamaria de predominio quístico*: se caracteriza por la presencia de uno o varios quistes en una glándula mamaria con estroma fibrosado, o en un fondo de CFQ.

Es la afección más corriente de la glándula mamaria y aparece entre los 40 y 50 años de edad (1), es decir, relacionado con la menopausia. Muy rara por encima de esta edad a excepción que la paciente reciba terapia hormonal de remplazo.

Clínicamente se caracteriza por la aparición de uno o varios nódulos, de tamaño variable, dolorosos, en una o en ambas mamas y en muchas oportunidades con hiperestesia cutánea.

Tratamiento

Generalmente el tratamiento es médico y solo en muy contadas ocasiones se llega al tratamiento quirúrgico. Por supuesto, lo dicho no cuenta para aquellos casos en que se sospecha una lesión cancerosa concomitante, y donde la biopsia es obligatoria. El tratamiento médico está encaminado a tratar más al dolor mamario que a la propia CFQ de la mama. Solo en muy contadas ocasiones, en forma excepcional se puede aconsejar la adenomastectomía subcutánea con colocación de implantes, y cuando esta se realiza es por presentar antecedentes familiares de cáncer de mama, dolor intratable medicamente, alto riesgo de cáncer para la paciente, punciones quísticas y mastectomías parciales a repetición. No obstante, se hace aclarando que una adenomastectomía subcutánea con colocación de implantes no preserva a una paciente de un cáncer de mama, porque en el tejido residual que queda detrás del complejo areola pezón para evitar la necrosis y en el cuadrante supero externo hacia la cola de la mama por razones técnicas, lo que suma aproximadamente un 15 % a 17 % de tejido mamario residual, se puede desarrollar un cáncer de mama. Realmente no tenemos experiencia en este tipo de tratamiento y no lo realizamos en la CFQ mamaria.

En los pacientes con un componente psicológico muy importante de stress, angustia y cancerofobia es imprescindible explicarle ampliamente acerca de la benignidad de su proceso, la importancia de su control clínico e imagenológico anual, contribuyendo con ello a tranquilizarla; en otras palabras el apoyo psicológico es sumamente importante (18).

Recomendaciones

- 1) Dieta sin xantinas. No tomar café negro, té, chocolate en cualquiera de sus presentaciones, ni refrescos de cola (19).
- 2) Analgésicos habituales por vía oral (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, dipirona, etc.) en caso de dolor y en la fase pre menstrual.
- 3) Usar sostenes sin elementos traumáticos (aros) (18).
- 4) En caso de comprobarse un desequilibrio hormonal, se puede usar la progesterona y los progestágenos, en virtud del efecto antagónico sobre la acción del estrógeno endógeno del tejido mamario. La progesterona y los progestágenos disminuyen la retención de estradiol y estimula la acción de la deshidrogenasa, que transforma el estradiol en estrona, que tiene menos actividad sobre el tejido mamario (5). Estos medicamentos se usan durante la fase lútea del ciclo, produciendo

mejoría en el cuadro clínico de la paciente con CFQ, en un alto porcentaje (5).

Es conocida que la acción estrogénica de inicio causa edema e hiperplasia glandular, que es reversible.

Progesterona de uso tópico: pomada 1 % (Progestogel ®), aplicando localmente en cada mama con una regleta que trae el medicamento, después del baño, en forma cíclica luteal (18).

Gestágeno en la segunda fase del ciclo: medroxiprogesterona (Provera Upjon ®), comprimidos de 5 mgrs, con efecto antiestrogénico, progestero-nico, y nulo efecto androgénico. Dosis: una tableta de 5 mgrs, BID, del día 14 al 21 del ciclo por 3 a 6 meses.

Otros medicamentos que se han utilizado:

Antiprolactínicos: bromocriptina (Parlodel ® Sandoz-Comprimidos de 2.5 mgrs) se ha indicado en pacientes con la CFQ mamaria con galactorrea y prolactina elevada. Se produce mejoría de la mastalgia en virtud que la hiperprolactinemia produce retención de sodio, potasio y agua; el inconveniente es la intolerancia gástrica al medicamento y el abandono del tratamiento por parte del paciente.

Antiestrógenos: tamoxifén (Nolvadex ®, Taxus ®), presentación tabletas de 10 y 20 mgrs. Es un medicamento ampliamente utilizado en el cáncer de mama.

Hay dudas del uso de los antiestrógenos en mujeres jóvenes con actividad ovárica y en plena etapa fértil. Se han usado también tranquilizantes y diuréticos con regulares resultados.

Todos estos medicamentos no han demostrado de manera consistente su utilidad, pero pueden ser utilizados en forma selectiva en pacientes refractarios a las medidas usuales, tomando siempre en cuenta la relación costo-beneficio para el paciente y los efectos secundarios.

Los estrógenos no están indicados en mujeres menopáusicas con CFQ mamaria que inician su proceso de involución; si acaso utilizar el Estriol ® Ovestin, que es un estrógeno con efecto protector sobre el tejido mamario.

Los anovulatorios secuenciales no deben utilizarse en las pacientes con CFQ mamaria. Se deben utilizar otros métodos anticonceptivos en este tipo de paciente.

Si se trata de una CFQ mamaria bilateral a predominio quístico, pero estos no son palpables y estamos seguros que no están habitados, simplemente deben observarse; si por el contrario se trata de quistes grandes, palpables y sintomáticos se realiza punción aspiración con aguja fina (PAAF) con el objeto de vaciarlos, enviando el contenido de los mismos para estudio histológico (bloque celular), guiados por ecosonograma mamario o no.

¿Cuándo debe realizarse Cirugía después de punzar un quiste?

- a) Si la masa tumoral no desaparece después de la punción.
- b) Si el líquido extraído es hemorrágico y se reproduce a los pocos días.
- c) Si el bloque celular es reportado como sospechoso o positivo.
- d) Si la neumocistografía revela una masa intraquística o periquística.
- e) La ecosonografía presenta evidencias de papila.

Tratamiento quirúrgico

En dos casos:

- 1) *Mastectomía parcial con corte congelado o diferido*

Cuando existe duda en una zona de la benignidad del proceso (CFQ con nódulo dominante-lesiones proliferativas con atipias por biopsia).

- 2) *Adenomastectomía subcutánea con reconstrucción inmediata con implantes en el mismo acto operatorio*

En pacientes con múltiples biopsias y punciones por CFQ mamaria severa, progresiva, extensa a toda la mama y casi siempre bilateral, de alto riesgo y dolor que no mejora con el resto de los tratamientos (5). Sin embargo, en las mejores manos queda un remanente de tejido mamario de un 15 % detrás de la areola, pezón y cuadrante supero externo donde se puede desarrollar un cáncer, motivo por el cual no hemos realizado este tipo de tratamiento.

Se debe advertir a la paciente que es una condición crónica, benigna, que se cura en la mayoría de los casos después de la menopausia y que tiene un factor emocional o psicológico agregado importante.

Bibliografía

1. Vera Pérez JR, Rodríguez Prieto I. Cambios Fibroquística y Procesos Asociados. In Lombardía Prieto J, Rodríguez Prieto I, Carreira Gómez M, editors. La Mama paso a paso. Guía Práctica en Patología Mamaria. Madrid: Ediciones Ergon. S.A; 2002. p. 183-191.
2. Izquierdo M, López Marín L, Salas F, Navarro B, Grases PJ, Piera J, et al. Lesiones Mamarias proliferativas no tumorales. In Fernández-Cid A, et al. Mastología. 2nd ed. Barcelona: Masson. S.A; 2000. p. 313-346.
3. Esteves Salas JA, Esteves Ruíz JA. Enfermedad Fibroquística de la glándula mamaria. Anatomía Patológica. In Hernández Muñoz GA, editor. Avances en Mastología. Chile: Editorial Universitaria; 1992. p. 111-114.
4. Febres F. Fisiopatología hormonal de la condición fibroquística de la glándula mamaria. In Hernández Muñoz GA, editor. Avances en Mastología. Chile: Editorial Universitaria; 1992. p. 105-110.
5. Hernández Muñoz GA, Marín CE, Longobardi Torres I. Condición fibroquística. In Sánchez Basurto C, Sánchez Forgach ER, Gerson Cwlich R, editors. Tratado de las enfermedades de la glándula mamaria. México D.F: Manual Moderno; 2003. p. 91-105.
6. Gebrin LH, Rodríguez De Lima G, Pinto Nazario AC, Kemp C, Chada Baracat E. Alteraciones fibroquística de la glándula mamaria. Experiencia brasilera. In Hernández Muñoz GA, editor. Avances en Mastología. Caracas: Cromotip; 1996. p. 78-91.
7. Tsoratas K, Morán Villota C. Trastornos fibroquísticos de la mama. Rev. Ginecología y Obstetricia de México. 1998;(66): p. 362-366.
8. Sociedad Venezolana de Mastología. Condición fibroquística de mama. In Reunión de Consenso; 1996; Caracas.
9. Lanfranchi ME. Ecografía mamaria Madrid: Editorial Marbán Libros, SL; 1997.
10. Madjard H, Jellins J. Ecografía mamaria. Técnicas, hallazgos, diagnóstico diferencial Buenos Aires: Ediciones Journal; 2003.
11. Longobardi I. Cambios fibroquística. Aspectos radiológicos y ecográficos. In Hernández Muñoz GA, editor. Avances en Mastología. Chile: Editorial Universitaria; 1992. p. 115-118.

12. Page DL, Simpson JL. Lesiones Mamarias benignas de alto riesgo y pre malignas. In Bland KI, Copelan EA, editors. La mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. 2nd ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana SA; 2000. p. 195-218.
13. Haagensen CD. Enfermedades de la mama. 3rd ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S A; 1987.
14. Marín E. Lesiones pre malignas de la glándula mamaria. In Hernández Muñoz GA, editor. Avances en Mastología. Chile: Editorial Universitaria; 1992. p. 151-154.
15. Hutter RVP and Participans of the Consensus Meeting: Consensus Meeting. Is “Fibrocystic disease” of the breast precancerous? Arch Pathoel Lab Med. 1986;(110): p. 171-173.
16. Jensen RA, Page DL, Dupont DW, Rogers LW. Invasive breast Cancer (IBC) risk in women with sclerosing Adenosis (SA). Cancer. 1977-1983-1989;(64).
17. Foote FW, Stewart FW. Comparative studies of cancerous versus non cancerous breast. Ann Surg. 1945;(121): p. 6-53.
18. Fernández Pérez ML, Mira Vásquez A, Lombardía Prieto J. El dolor mamario. In Lombardía Prieto J, Rodríguez Prieto I, Carreira Gómez MC, editors. La mama paso a paso. Guía práctica en Patología Mamaria. Madrid: Ediciones Ergon S.A; 2002. p. 37-44.
19. Barrios G, Tejada A, Moreno L, Coutinho R, Pérez R, Maccarone B. Mastalgia cíclica y tratamiento no hormonal. Comunicación preliminar. Rev. Venezolana de Oncología. 1992; 4(1): p. 34-39.

CAPÍTULO XIV
FIBROADENOMA DE LA MAMA

JESÚS GARCÍA COLINA

Definición

Se define como fibroadenoma el tumor sólido, benigno, más frecuente en la mama de la mujer joven. Son los tumores más comunes en la glándula mamaria, que comprenden aproximadamente la mitad de todas las biopsias mama (1).

Histológicamente comienza como una displasia mamaria, con una zona limitada de varios lobulillos agrupados con excesivo desarrollo del tejido conectivo intralobular mixomatoso y con proliferaciones epiteliales variables, que crecen en forma disarmónica dentro del parénquima mamario sano o afectado por cambios displásicos (2) (3).

Se reconocen tres variaciones histológicas que quizá dependen del índice de crecimiento del tejido conectivo y no tanto de su origen. Las denominaciones adoptadas se basan en el predominio de tejido conectivo y sus relaciones, puesto que ningún fibroadenoma es puro.

Fibroadenoma intracanalicular o mixoma intracanalicular, cistosarcoma filoides o mixoma intracanalicular gigante y fibroadenoma pericanalicular (2).

Frecuencia

Se presenta más frecuentemente en mujeres jóvenes entre los 15 y los 30 años (1) (2) (4) (5). Mas frecuente en mujeres de raza negra, y aparece a una edad más temprana (6).

Sin embargo, puede ser diagnosticado en algunas pacientes a una edad más avanzada, que no es lo habitual. Generalmente esto ocurre en pacientes que no tienen manifestaciones clínicas, que no han cumplido con evaluación clínica periódica o en aquellas que ha retardado la práctica de una mamografía de pesquisa o ecosonograma mamario, que pudiesen haber demostrado la presencia del fibroadenoma en una edad más temprana (4).

En la mujer menopáusica eventualmente también podemos encontrar fibroadenomas, pero en estos casos son fibroadenomas que han dejado de crecer y que han permanecido durante largo tiempo a nivel de la glándula mamaria, desarrollando un proceso de calcificaciones gruesas que le dan un aspecto característico en la imagen radiológica conocida como calcificaciones tipo “cotufas” o “palomitas de maíz” (5).

Etiología

Tumor benigno de crecimiento lento e inducido fundamentalmente por los estrógenos, se relaciona su desarrollo con cambios hormonales. Su crecimiento durante la segunda y tercera décadas es debido al uso de hormonas exógenas, embarazo u otras fluctuaciones hormonales; generalmente se estabilizan en un tamaño de 1 a 3 cm en el transcurso de varios años (7). Se explica su mayor frecuencia alrededor de la pubertad y en edades tempranas.

No se halla explicación del motivo por el cual el desequilibrio hormonal afecta a una región focal.

Autores destacados en mastología (3), al definir las displasias mamarias, clasifican el fibroadenoma dentro de la displasia mamaria selectiva o no cíclica, basados en su histogénesis y en su anatomía patológica.

Usando otro tipo de clasificación para la condición fibroquística: condición fibroquística proliferativa y condición fibroquística no proliferativa; los fibroadenomas se incluyen en las no proliferativas.

La afección suele ser solitaria, pero en ocasiones es múltiple, bilateral o recurrente (3). Siempre existe entre las pacientes, la percepción de que el fibroadenoma es una lesión recidivante en la glándula mamaria después de un primer tratamiento quirúrgico. Puede ocurrir que desde el comienzo la paciente presente múltiples fibroadenomas en distintas etapas de crecimiento para el momento del diagnóstico, y el tratamiento de una sola lesión puede explicar que en el curso de los años subsiguientes aparezcan en la misma glándula mamaria o en la otra mama, otros nódulos de la misma naturaleza.

Otra posibilidad que pueda explicar la aparente recurrencia es que, durante la extirpación del fibroadenoma, se trate de un fibroadenoma multilobulado, con múltiples nódulos y es factible que en el momento de la extirpación quirúrgica alguno de estos nódulos se deje *in situ* y pueda crecer posteriormente dando la sensación de una recidiva de la enfermedad, siendo en realidad una persistencia de la misma.

¿Es el fibroadenoma precursor del cáncer de mama?

Desde el punto de vista de la clasificación de la condición fibroquística, el fibroadenoma se engloba dentro del grupo de cambios fibroquísticos no proliferativos (8), por lo que sería extremadamente raro poder relacionar el fibroadenoma como precursor de un carcinoma de mama. No obstante, en algunas pacientes se ha demostrado la presencia de un fibroadenoma en la cercanía de células con características francamente malignas, sin que sean parte del mismo fibroadenoma. De tal manera que podríamos decir en definitiva que es extremadamente raro que un fibroadenoma pueda evolucionar hacia un carcinoma (7).

Las lesiones fibroepiteliales con aumento de elementos estromales en la biopsia o lesiones con aumento de tamaño después de una biopsia de lesión benigna, plantean el dilema de malignidad o diagnóstico erróneo de tumor Phyllodes. La literatura reciente demuestra que los fibroadenomas con atipias, los fibroadenomas complejos asociados a adenosis esclerosante o papilar y metaplasia apocrina, tienen un potencial de malignidad del 0,002-0,00125 % (1).

Manifestaciones clínicas

En el común de los casos, el motivo de consulta va a ser un nódulo palpable a nivel de la glándula mamaria, diagnóstico que ha hecho en la mayoría de las veces la propia paciente. Nódulo que persiste con iguales características después del siguiente ciclo menstrual (4).

En otras pacientes la manifestación puede ser algo de mastalgia premenstrual y al complementar la evaluación con un buen examen clínico o con un ecosonograma mamario, se puede diagnosticar la presencia de una lesión sólida con características ecográficas compatibles con fibroadenoma (1).

Se presenta como una masa firme y bien circunscrita, única múltiple, de consistencia elástica, definida y móvil, habitualmente de superficie lisa y de forma ovalada o redonda; sin embargo, puede presentarse como lesión bilobulada o multilobulada (1) (3) (6).

Los fibroadenomas tienden a crecer lentamente, alcanzando el máximo diámetro de 2 a 3 cm de tamaño, aunque su crecimiento puede ser rápido en tiempos de mayor influencia hormonal, como el embarazo. Pocas veces modifican su tamaño con el ciclo menstrual. Nunca aparece después de la menopausia (1) (2) (5).

Comprende aproximadamente la mitad de todas las biopsias de mama (1). Los nódulos diagnosticados como fibroadenomas de tamaño mayor a 2 cm, o con cambios del crecimiento en períodos cortos de intervalo, nos deben plantear la sospecha de un posible tumor Phyllodes (1). Los tumores Phyllodes de la mama son lesiones raras, representando menos del 1 % de todos los tumores mamarios. Se ven típicamente en mujeres de 35 a 55 años de edad y al momento del diagnóstico son grandes, con un tamaño promedio de 4 cm (9).

Debe tenerse en cuenta de que el fibroadenoma siempre estará ubicado dentro del parénquima mamario, aunque en ocasiones, clínicamente pueda dar la impresión de ser una lesión de ubicación superficial, esto es de gran importancia como veremos más adelante al hablar del tratamiento quirúrgico.

En las pacientes que por algún motivo son sometidas a observación después del diagnóstico, no debemos descuidarnos; en cada exploración clínica o de imagen, hacer diagnóstico diferencial con tumores malignos circunscritos, de especial interés si el presunto fibroadenoma ha presentado crecimiento rápido. La biopsia percutánea con aguja gruesa tiene importancia en estos casos (7).

Diagnóstico por imágenes

Desde un punto de vista práctico, los métodos de imagen disponibles para diagnóstico en patología mamaria son: la mamografía, el ecosonograma mamario y la resonancia magnética.

Siendo la mamografía, con o sin tomo síntesis, el examen por excelencia para el estudio de las afecciones de la glándula mamaria, posiblemente en el caso del fibroadenoma sea más usado el ecosonograma mamario, por ser patología frecuente en la mujer joven (4).

Diagnosticados ecográficamente, los fibroadenomas aparecen como hipoeoicos, ovalados, masas sólidas con contornos suaves y ecos internos débiles, de distribución uniforme (1).

Trabajos experimentales realizados con ultrasonido y el *software* para distinguir masas sólidas, han demostrado que el diagnóstico asistido por computadora y la experiencia del médico radiólogo, pueden mejorar el diagnóstico diferencial entre fibroadenomas y tumor Phyllodes (9).

Mucho se ha escrito sobre cuál es el momento adecuado para realizar en la paciente la primera mamografía, o mamografía de pesquisa. Tradicionalmente se hablaba de los 40 años como edad mínima, concepto que todavía persiste en gran parte del público e incluso en algún personal médico.

Cada vez hemos visto con más frecuencia patología mamaria maligna en mujeres de menor edad; pero si hablamos de fibroadenoma, como ya se dijo, el examen primario de imagen que debe hacerse es el ecosonograma mamario. Un ultrasonido de alta resolución nos puede precisar las características del nódulo: hipoecóico, con reforzamiento de la interfaz profunda, de borde definidos y el tamaño de la lesión. Generalmente con un diámetro horizontal de mayor tamaño.

El ecosonograma además nos permite precisar la ubicación y el número de los nódulos, pues aun cuando clínicamente sea uno solo el palpable, pueden existir varios de menor tamaño, en distinta etapa de crecimiento, sin evidencia clínica (4). Realizado previo a la intervención quirúrgica, permite el marcaje de la ubicación de las lesiones subclínicas.

En las pacientes que se planifica algún procedimiento de cirugía plástica, de reducción o aumento, o tenga riesgo de cáncer de mama por antecedentes familiares, indistintamente de la edad, debe complementarse el ultrasonido mamario con una mamografía digital de baja dosis o con tomo síntesis (4).

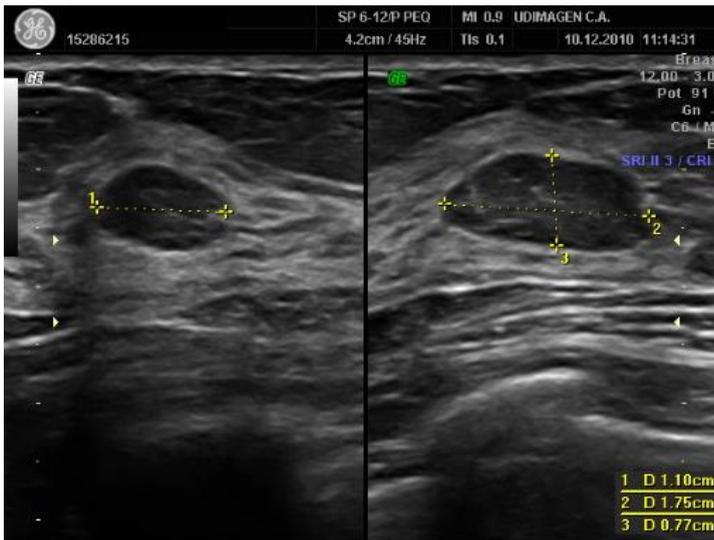


FOTO CORTESIA DE UDIMAGEN-MARACAIBO-VENEZUELA
 IMÁGENES DE ULTRASONIDO LESIÓN UNICA Y BILOBULADA

La primera mamografía no le va a ocasionar ningún daño a la mama como consecuencia de las radiaciones. Si la indicación es una mamografía de tipo diagnóstica, no es descabellado realizarla en una mujer joven donde existe un nódulo palpable o diagnosticado por ecosonograma. Otras veces el fibroadenoma se presenta en mujeres jóvenes que ya han amamantado y esto permite una mejor calidad de mamografía y por tanto un diagnóstico más preciso. Deben tomarse en cuenta además los antecedentes familiares de la paciente, especialmente los relacionados con cáncer de mama para indicar mamografía en estas pacientes jóvenes.

Por lo general, la imagen observada será de bordes definidos, densidad intermedia y generalmente con un halo claro que la delimita.

En mamas de mayor densidad o en mamas lactantes, es posible que alguno de los bordes no sea muy preciso o se difumina en el estroma mamario, sugiriendo un nódulo de sospecha (4).

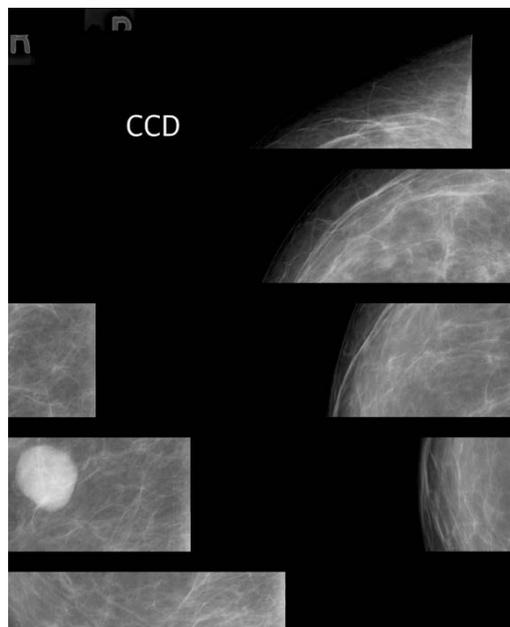


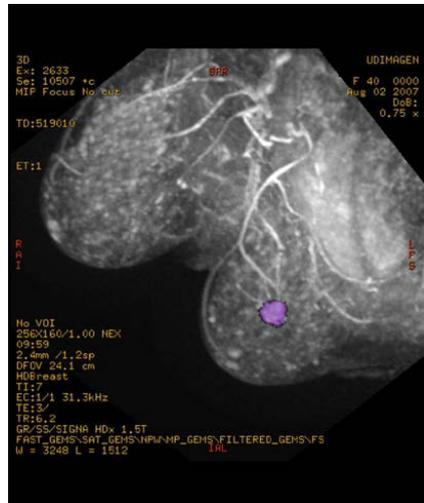
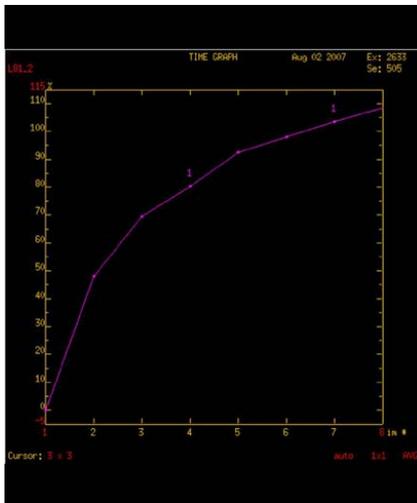
FOTO CORTESIA DE UDIMAGEN-MARACAIBO-VENEZUELA
IMAGEN DE MAMOGRAFÍA CON FIBROADENOMA

La resonancia nuclear magnética cada vez va logrando un mayor auge en el diagnóstico de la patología mamaria. Tiene indicaciones muy precisas, sin embargo, tratándose de lesiones nodulares en mamas jóvenes que sabemos

que radiológicamente son mamas densas, cuando se tiene alguna duda en el diagnóstico diferencial con una posible neoplasia maligna, se justifica la resonancia magnética con técnica dinámica. Está especialmente indicada en pacientes con nódulos y con implantes mamarios.

Todo lo que se haga en relación a la ayuda del diagnóstico está justificado si lo permiten las pautas propias de la indicación del procedimiento.

En resonancia no importa qué tan densa sea la mama porque sabemos que el uso del medio de contraste y la realización de biopsia virtual, nos va a permitir precisar el diagnóstico si es un nódulo sólido y sus características son de nódulo benigno o si por el contrario tiene características propias de nódulo neoplásico maligno.



FOTOS CORTESIA DE UDIMAGEN-MARACAIBO-VENEZUELA
 IMÁGENES DE RESONANCIA EN FIBROADENOMA.
 CURVA DE LAVADO, IMÁGENES DINAMICAS Y CON SUPRESION DE GRASA.

Diagnóstico histológico:

Cada vez se insiste más en un diagnóstico histológico como parte de los estudios complementarios y previos al tratamiento definitivo.

1. Permite seleccionar las pacientes con indicación quirúrgica o aquellas susceptibles de un tratamiento conservador con evaluaciones periódicas.
2. Permite organizar y planificar la cirugía a realizar.

3. Puede ser suficiente para seleccionar un procedimiento —quizás ambulatorio— que nos permita el mejor resultado terapéutico con el mínimo de traumatismo para la glándula mamaria.
4. La exigencia cada vez mayor de las compañías aseguradoras que para el aval a las pacientes con patologías mamarias están exigiendo de rutina además de todas las imágenes, una prueba citológica o histopatológica de la lesión, para justificar el tratamiento quirúrgico.

De tal manera que toda paciente evaluada con diagnóstico clínico e imagenológico de posible fibroadenoma mamario deben complementarse sus exámenes mediante una punción con aguja fina, número 22 o 23 usando inyectoras de 10 cc, y si es posible con la asistencia de un porta jeringa que nos facilite la maniobra de aspiración, mientras que la mano contraria fija el nódulo en su sitio. De esta manera, podemos obtener muestras evaluables que nos permitan corroborar el diagnóstico clínico. En instituciones con experiencia con citopatólogos, el diagnóstico por aguja fina puede ser suficiente (1).

En ocasiones se requiere la biopsia percutánea con aguja gruesa tipo trucut —manuales o automáticas— números 12 y 14, generalmente con guía ecográfica, para la confirmación diagnóstica (1). Son candidatas para este tipo de biopsia pacientes cuyo nódulo, a pesar de tener características aparentemente de benignidad, podría corresponder con una lesión neoplásica por la edad o por los antecedentes. Está indicada también en mujeres con fibroadenomas grandes o posible tumor Phyllodes, para precisar el tratamiento y planificar la condición final de esa glándula mamaria al extirpar gran cantidad de tejido.

En estudios recientes sobre fibroadenomas, donde se compara la biopsia percutánea con la biopsia definitiva de la pieza operatoria, nos demuestran en una serie de 426 fibroadenomas diagnosticados por biopsia de aguja gruesa, 1,2 % correspondieron a tumores Phyllodes. En otra serie de 723 fibroadenomas en el diagnóstico inicial, 6 % correspondieron a tumores Phyllodes (1).

En algunas pacientes el uso de agujas gruesas con sistema de succión y vacío tipo “mammotome”, guiadas por ecosonograma o por estereotaxia, además de permitirnos obtener un excelente material, puede ser un procedimiento terapéutico en nódulos pequeños, facilitando la extirpación de la lesión con un mínimo de cicatriz y de molestias para la paciente.

Tratamiento

Para el fibroadenoma mamario, con todos los procedimientos de diagnóstico que tenemos a la mano hoy día, podemos garantizar un diagnóstico preoperatorio con bastante certeza, quedando siempre un pequeño porcentaje en el cual la biopsia definitiva pueda ser diferente.

El tratamiento de elección es el quirúrgico, sin que sea indispensable plantear una extirpación quirúrgica de entrada en todas las pacientes con fibroadenomas, sobre todo si la lesión es pequeña y no existe ningún criterio de sospecha de malignidad. Hoy día, con los estudios de Ecosonograma de alta resolución, se pueden reportar con certeza hasta nódulos muy pequeños, menores de 5 mm, y resulta realmente confiable el seguimiento de aquellas pacientes sin criterios para cirugía.

Cuando se tiene el caso de un fibroadenoma de un tamaño mayor de un 1 cm —por las características propias que tiene y por su tendencia al crecimiento— el tratamiento indicado es la cirugía, que puede ser realizada con anestesia local bajo sedación o con anestesia general. La selección será de acuerdo con la paciente, las características de la lesión, la ubicación y el tamaño de la misma.

Preferimos incisiones estéticas, de ser posible peri-areolar, que pueden ser usadas en la gran mayoría de las pacientes, con buenos resultados y sin mayores dificultades. Si se trata de una lesión que está lejos de la areola o una lesión que esta profundamente ubicada en una mama voluminosa y en una mujer joven, debe beneficiarse de la cirugía bajo anestesia general, con una incisión estética y al mismo tiempo que nos permita la manipulación y extirpación de ese nódulo, procedimiento que con anestesia local sería bastante molesto o difícil de realizar.

Cuando se escoje la anestesia local, es importante recordar que en las pacientes donde el fibroadenoma se manifiesta clínicamente como un nódulo muy superficial, fácilmente palpable, siempre es una lesión de ubicación intramamaria y que en la mujer joven el tejido mamario que lo rodea, oculta al fibroadenoma.

En una serie de 167 pacientes estudiadas en Nueva York, entre el 2007 al 2015 con diagnóstico confirmado de fibroadenomas, el estudio histopatológico definitivo reportó: fibroadenoma simple 83 %, mixoide 10 %, complejo 4 % y celular 4 %. (1).

Los fibroadenomas comprobados por biopsia, que no cambian de tamaño o disminuyen con el tiempo, por lo general no requieren ningún procedimiento quirúrgico. En mujeres jóvenes, los fibroadenomas que tienden a crecer con el tiempo, en el seguimiento clínico y/o de imagen, está plenamente justificada la extirpación quirúrgica.

En una serie de 378 mujeres con fibroadenomas comprobados por biopsia y en seguimiento de observación, 46 (13,3 %) presentaron crecimiento con el tiempo, con crecimiento medio de 2,03 cm en tres años. Todos fueron extirpados quirúrgicamente sin demostrar malignidad en ninguno, solo fue descubierto un Phyllodes benigno (7). Trabajo que nos permite poder dejar pacientes en observación sin cirugía, cuando contamos con biopsia percutánea previa de fibroadenoma, haciendo la indicación quirúrgica por crecimiento en el tiempo o cambios en los estudios por imagen.

El uso de la biopsia intraoperatoria ha disminuido por la práctica de biopsia con aguja gruesa. No está indicada en mujeres jóvenes, pues un diagnóstico de neoplasia maligna en el corte por congelación, nos obliga a esperar su confirmación en parafina y la inmunohistoquímica antes de un tratamiento más agresivo. En las pacientes de mayor edad y con sospecha clínica de neoplasia maligna no confirmada en el preoperatorio, la biopsia intraoperatoria por congelación está plenamente justificada, aunque se cuente con citología por aguja fina o biopsia de aguja gruesa, compatible con lesión benigna.

Un tratamiento que se ha usado recientemente para los fibroadenomas es la realización de la crio-ablación, que produce la destrucción del mismo. En las pacientes seleccionadas para dicho tratamiento, previamente se ha demostrado por punción la histología, y por las características de la célula que forman el tumor, este se ha clasificado como una lesión francamente benigna y que puede ser sometida a este procedimiento terapéutico. Mediante el uso de una crio-sonda, introducida en forma percutánea, que penetran a través del parénquima mamario hasta ubicarla en el fibroadenoma, se aplica el nitrógeno líquido.

Seguimiento

Toda paciente tratada por una patología mamaria puede ser seguida en el tiempo. Las mujeres jóvenes seguidas en consulta periódica ante la eventualidad de nuevos nódulos. Pasado un período de observación de unos dos

años puede considerarse que la paciente está de alta de su patología benigna tratada y seguirá los controles habituales que sigue cualquier mujer de acuerdo a su edad.

Es importante destacar que las pacientes con fibroadenomas diagnosticados y no tratados, deben ser objeto de un seguimiento cuidadoso. De acuerdo a la edad, se realizará con la evaluación clínica, ecosonograma mamario y mamografía en forma periódica.

Como ya comentó anteriormente, un factor importante de tener en cuenta es el aumento de tamaño, que pueda sospechar la presencia de tumor Phylloides o de lesión neoplásica maligna (7,9).

Bibliografía

1. Shimwoo L, al e. Frequency and of biopsy-proven fibroadenomas recommended for surgical excision. *Clinical Imaging*. 2018;(50): p. 31-36.
2. Kuzma J, Anderson F. WAD Patología. 5th ed. Buenos Aires: Editorial Intermédica; 1968.
3. Uriburu JV. La mama. 2nd ed. Buenos Aires: Libreros López Editores; 1977.
4. Powell DE, Stelling CB. Enfermedades de la mama diagnóstico y detección Madrid: Editorial Lavel S.A; 1995.
5. Valera FA, Katz JL. Breast diseases: diagnosis and treatment of benign and malignant disease; 2007.
6. Klein S. Evaluation of palpable breast masses. *Am Fam Physician*. 2005;(71): p. 1731-1738.
7. Dialani V, al e. Enlarging biopsy-proven fibroadenoma: is surgical excision necessary? *Clinical Imaging*. 2019;(57): p. 35-39.
8. Harris J, Morrow M, Norton L. In De Vita V. Cáncer, principios y práctica de oncología. 5th ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2000.
9. Stffe E, al e. Distinction between phyllodes tumor and fibroadenoma in breast ultrasound using deep learning image analysis. *European Journal of Radiology Open*. 2018;(5): p. 165-170.

CAPÍTULO XV
TUMORES FILODES O PHYLLODES

DRA. JOSEPMILLY PEÑA COLMENARES
DR. RICARDO RAVELO PAGÉS

El tumor Filodes o Phyllodes (TP) de la mama se ha descrito como una rara neoplasia que representa menos del 1 % de los tumores de la mama y 2 a 3 % de las neoplasias fibro-epiteliales de la misma; son tipificados por proliferación estromal (1) (2). La etiología de esta enfermedad, todavía es desconocida. Predomina en el sexo femenino, siendo la edad promedio de aparición a los 45 años, de 10 a 15 años más que el promedio para fibroadenomas (3) (4); rara vez se desarrolla en adolescentes; con menor frecuencia, ha sido descrito en mamas, próstata y vesículas seminales en hombres adultos. Son pocos los casos que han sido reportados en hombres de los cuales han encontrado, en algunos de estos, ginecomastia preexistentes (5).

La incidencia es mayor en mujeres blancas, latinas y en Asia del este. Son bilaterales en menos de 2,5 % de los casos y hasta un 20 % presentan un fibroadenoma concomitante, o en 12,5 % tienen una historia de fibroadenomas. No se han asociado factores predisponentes con excepción del síndrome Li-Fraumeni (5) (6). Los TP malignos son descritos de un 8 a 45 %, una de las razones de este rango puede ser la baja incidencia de TP y el resultado de un pequeño grupo de pacientes observado en los estudios individuales (7) (8).

El primero en describirlo fue Johannes Müller en el año 1838 asignándole el termino de “cystosarcoma phyllodes” para lo que parecía ser literalmente un tumor grande, quístico y carnoso —del griego *sarkoma*— de la mama, que por lo general se comportaba de forma benigna y el vocablo se refiere a la apariencia foliácea —del griego *phyllun*, que significa hoja— (9) (10) (11). Desde la primera descripción se han usado más de 62 sinónimos diferentes para abarcar los rasgos, considerados por algunos asombrosos, de esta neoplasia. Durante la década de los años setenta, varios patólogos sugirieron la clasificación basada solo en dos tipos: benignos y malignos. En 1982 la Organización Mundial de la Salud (OMS) (8) propone una clasificación en tres diferentes tipos histológicos de TP: benigno, borderline o intermedio y maligno (llamado sarcoma filodes).

Clínica y diagnóstico

Clínicamente se presentan como una masa redondeada, móvil, no dolorosa, con características similares a las de un fibroadenoma, en un principio pueden presentar crecimiento lento, seguidos de una rápida evolución, la consistencia puede ser variable, áreas sólidas alternadas con quísticas, que pueden observarse azulosas si el contenido es hemorrágico, la piel puede describirse como brillante, con red venosa superficial y en algunos casos ulcerada, dependiendo de las dimensiones alcanzadas por el tumor (11) (ver figura 1)



Figura 1. Femenina de 50 años con tumor phyllodes gigante en la mama izquierda de 2 años de evolución. Nótese la indemnidad de la superficie cutánea y del complejo areolapezón, así como las múltiples lobulaciones visibles. Fue tratada con mastectomía total izquierda + radioterapia. El resultado de anatomía patológica concluyó en tumor phyllodes borderline.

El diagnóstico es predominantemente clínico y se basa en las características que se han mencionado anteriormente, muchas veces el tamaño y la forma de presentación del tumor nos falicitará su sospecha. La mayoría se presenta como un nódulo palpable en la mama, indoloro, multilobulado, de consistencia firme (5). Dependiendo del tamaño y la edad de presentación, el diagnóstico diferencial se hará con el fibroadenoma, si se da en mujeres jóvenes y es pequeño, o con el fibroadenoma gigante juvenil, si es más voluminoso. En las mujeres de mediana o tercera edad, el diagnóstico diferencial se hará principalmente con el cáncer de mama.

Ecosonográficamente puede presentarse de gran tamaño, sólido, hipoeogénico, bien definido, redondo, ovalado o lobulado, correcta transmisión.

Homogéneo o heterogéneo. Puede presentar áreas quísticas que sería una de las diferencias con el fibroadenoma, en lesiones más pequeñas, muchas veces es indistinguible de este último. La mamografía revela una opacidad nodular, redondeada u ovalada de bordes bien definidos, la sospecha de TP muchas veces depende del tamaño del nódulo. Con esto queremos decir que las lesiones menores de 3 centímetros de crecimiento lento, muchas veces pueden ser confundidas con fibroadenomas, por lo que siempre debemos estar pendientes de la biopsia definitiva luego de la resección del nódulo.

El diagnóstico patológico del TP a veces es difícil con la citología —punción con aguja fina— incluso con una biopsia por trucut por diversas razones: primero, los TP son heterogéneos, bifásicos y algunas áreas son indistinguibles de los fibroadenomas y una pequeña biopsia puede tomar muestras únicamente de esas áreas. Segundo, hay características histológicas que pueden coincidir tanto en los fibroadenomas como en los TP. Tercero, las biopsias con aguja gruesa pueden incluir solamente el componente mesenquimal maligno lo que puede sugerir un diagnóstico errado de sarcoma (12) (13). Sin embargo, debemos recordar que todo tumor de mama debe tener un diagnóstico histológico previo a la cirugía, que junto con las manifestaciones clínicas y estudios imagenológicos nos acercarán mucho al diagnóstico definitivo.

Características anatomopatológicas, inmunohistoquímicas y genómicas

Los TP son definidos como un grupo de tumores fibro-epiteliales bifásicos caracterizados por un componente epitelial y uno mesenquimal típicamente organizado, macroscópicamente es una masa sólida con áreas quísticas de pequeños a grandes tamaños de 1 a 45 centímetros, la apariencia de las paredes son: con fisuras parecidas a las hojas de cebolla en los tumores de mayor tamaño; otros tumores tienen apariencia sólida con apenas unos quistes visibles. La mayoría están bien circunscritos y son de color blanco-grisáceo, amarillo o rosado, con focos de necrosis y hemorragia en los tumores de mayor dimensión, pudiendo presentar material mucoso (ver figura 2).

Características microscópicas

Neoplasia bifásica compuesta por componente epitelial benigno y células estromales en huso. El sello de este tumor es la formación como hojas que protuyen a los espacios quísticos. El margen puede ser infiltrativo o no.



Figura 2. Aspecto macroscópico de un tumor phyllodes benigno, nótese el aspecto carnosos y lobulado con cavitaciones hemorrágicas de lesión (Foto cortesía Dra. Ma. Eugenia Bruni).

El estroma es mucho más celular que en los fibroadenomas: estroma hiper-celular frecuentemente con apariencia de fibrosarcoma. Las células mio-fibroblásticas y fibroblásticas en forma de huso generalmente constituyen el estroma, pero las células mesenquimales multinucleadas y con atipias también pueden presentarse (14) (15). En algunos casos se observa diferenciación lipomatosa, condroide u ósea. En el extremo morfológico benigno, el TP puede recordar un fibroadenoma celular o una fibromatosis mamaria. Ahora bien, en el espectro morfológico maligno, la presencia de un componente heterólogo en un TP siempre lo clasifica como maligno, aun en ausencia de otros criterios histológicos. El diagnóstico diferencial será con un carcinoma metaplásico, sarcoma o inclusive, un melanoma (13).

Las figuras mitóticas son raras en TP benignos, pero suelen ser numerosas particularmente en los tumores de alto grado. El sobre crecimiento estromal puede presentarse, predominando el componente mesenquimal puro (14) (15).

Con respecto a la inmunohistoquímica de los TP, típicamente las citoque-ratinas y el P63 son negativas. El P40 ha demostrado ser más específico pero menos sensible que el P63 para diferenciar entre TP maligno y carcinoma metaplásico (13).

Recientemente se han demostrado mutaciones somáticas en el gen MED12 exon 2 del cromosoma X (Xq13.1), en pacientes con leiomiomas

uterinos y tumores fibroepiteliales benignos de la mama, incluyendo los TP benignos. Igualmente, en el caso de los TP *borderline* y malignos, se han encontrado mutaciones en otros genes, tales como, PIK3C, RARA, FLNA, SETD2, KMT2D, así como aberraciones en los oncogenes TP53, RB1, EGFR Y NF1. En un intento de mejorar el diagnóstico molecular de los TP de histología ambigua, se han desarrollado perfiles genómicos que incluyen varios genes, los cuales están siendo validados en diferentes poblaciones (16) (16).

Correlación de las características histológicas con el comportamiento clínico

Los TP benignos menores o iguales a 4 centímetros de diámetro tienen bajas tasas de recurrencias cuando los comparamos con los de mayor tamaño. En un estudio reciente de 952 pacientes, Koh y colaboradores determinaron que un tamaño del tumor mayor de 9 cm y la presencia de elementos heterólogos malignos predicen las metástasis en TP malignos (17).

De la misma manera, en los TP con márgenes bien circunscritos, la recurrencia es poco frecuente, a diferencia de aquellos con los márgenes infiltrantes donde la tasa de recurrencia aumenta. Asimismo, el aumento de actividad mitótica —definida de 3 a 4 figuras mitóticas por campo de 10 aumento— confiere mayor agresividad y se relaciona con una mayor tasa de recurrencias.

Muchos investigadores han estudiado los TP en un intento de identificar factores histológicos que se correlacionen con el pronóstico (13) (14) (18) (19). Algunos describen dentro de las características:

1) Tipo de interfase entre el tumor y la mama normal. 2) Proporción de estroma neoplásico en relación con las estructuras epiteliales. 3) Índice mitótico, es decir, el número de mitosis /10 campos de gran aumento. 4) Anaplasia citológica (ver tabla 1). A este respecto, Tan y colaboradores (20) analizaron 605 pacientes y encontraron que la atipia, la mitosis, el sobrecrecimiento estromal y los márgenes quirúrgicos (criterios de AMOS) predicen el riesgo de recurrencia. Esto ha permitido desarrollar modelos matemáticos de predicción de riesgo de recurrencias, los cuales han sido validados en distintas poblaciones (21).

El sobre crecimiento del estroma es definido como: crecimiento dominante de células fusiformes, neoplásicas respecto al componente epitelial, el

sobre crecimiento del estroma existe cuando el componente de células fusiformes ocupa la totalidad del campo microscópico de gran aumento (40X), que borra de modo local el patrón fibroepitelial característico, reconocido como TP (18) (19).

Clasificación de los TP

Los TP se dividen en dos grandes categorías en bajo y alto grado:

- Bajo grado: un tumor con márgenes definidos, citología con escasas atipias. Y hasta tres figuras mitóticas en campo de 10 aumento. Bajo grado de recurrencia local y potencial metastásico. Es un tumor con bajo potencial maligno (15).
- Alto grado: puede presentarse con márgenes infiltrantes, moderadas a severas atipias nucleares y tres o más figuras mitóticas por campos de 10 aumento. La presencia de sobre crecimiento estromal es indicativa de alto grado tumoral. Al decir alto grado nos referimos a un tumor con alto potencial maligno (15).

Desde 1982 la OMS clasificó los tumores de la mama y órganos genitales femeninos separando los TP en: benignos, *borderline* y malignos; o basados en la actividad mitótica, en el tipo de margen, sobre crecimiento estromal y el pleomorfismo celular. Para efectos prácticos, varios autores incluyen los tumores benignos y *borderline* como de bajo grado y los tumores malignos representan los TP de alto grado (15) (22). Como se dijo anteriormente, los TP malignos pueden tener elementos de liposarcoma, condrosarcoma, osteosarcoma, o rhabdomioma. Es rara la existencia de elementos epiteliales malignos y nunca se observa componente intraductal. La diferenciación escamosa no es un hallazgo frecuente. La presencia de un componente heterólogo maligno en un TP lo clasifica como maligno, aun en ausencia de otros criterios histológicos (13).

Tratamiento

El tratamiento de elección para los TP *borderline* y malignos era la mastectomía simple o la radical. Actualmente, el tratamiento quirúrgico está representado por la exéresis amplia de la lesión con un margen de tejido sano circundante. La extensión de la resección depende de la dimensión del tumor y la relación mama-tumor. Muchos autores están a favor de la cirugía conservadora y una de las razones es descrita como que la recurrencia local no tiene aparente relación con la diseminación metastásica.

La mayoría de los estudios recomiendan un margen no menor de 1 a 2 centímetros, basados en la evidencia de recurrencia local en márgenes menores a los ya mencionados (7) (8) (23) (24). Los TP tienen un crecimiento radial, comprimen el parénquima adyacente de la mama creando una pseudo cápsula con especies de lenguetas que protruyen y crecen dentro del tejido mamario adyacente. Por esta razón, se recomienda, como el menor tratamiento, una escisión local con márgenes adecuados, es decir una resección local amplia. Jamel Ben y colaboradores (3) reportaron en su serie de 106 pacientes que la mastectomía simple es el tratamiento quirúrgico de elección para los tumores *borderline* y malignos, justificando la cirugía conservadora solo cuando el volumen mamario es suficiente para permitir márgenes claros.

Hasta ahora la mastectomía radical no ha mostrado beneficios en la supervivencia global, la terapia conservadora con márgenes quirúrgicos apropiados es considerada adecuada para todos los pacientes con una relación mama-tumor suficiente donde se obtenga un buen efecto cosmético.

Cabe destacar que la diseminación en este tipo de tumores (TP malignos) ocurre principalmente por vía hematogena, por lo cual la disección axilar no pareciera ser necesaria. Matar y colaboradores (25), en 1995, reportaron tres casos con ganglios afectados. En la serie de Kapisiris y colaboradores (26) se demostró que no hubo invasión ganglionar linfática en veintiún pacientes con diagnóstico de TP maligno en la disección linfática. Otros autores reportan la presencia de adenopatías palpables en axila hasta en 15 % de las pacientes, resultando al examen patológico solo el 1 % como positivas (2) (3) (27) (28). Podemos concluir que las metástasis linfáticas son descritas en menos del 10 % de los tumores malignos (3) por lo que la disección axilar estaría indicada en aquellos pacientes con ganglios linfáticos palpables. En relación al procedimiento de ganglio centinela en los TP malignos.

Debemos recordar que estos tumores contienen receptores para estrógeno y progesterona; sin embargo actualmente no existe indicación diagnóstica ni terapéutica.

Recurrencia

En la literatura, la incidencia de recurrencia local varía de 9 a 29 %, algunos autores describen hasta 60 %, probablemente por el reducido número de paciente de algunas series (23) (26) (29). La mayoría de ellas ocurren los dos primeros años del tratamiento inicial (65 %). Los pacientes con tumores

malignos tienen un alto riesgo de recurrencia local que varía de un 24 % a un 58 % versus 25 % en los tumores *borderline* y de 4,3 % a 8 % en los benignos. Se han identificado factores de riesgo para la recurrencia local como son: los márgenes quirúrgicos, las atipias nucleares y el sobre crecimiento estromal (23) (30).

En el estudio de Jamel y colaboradores, la recurrencia local tuvo un aumento significativo en los pacientes que presentaron tumores mayores de 10 centímetros, las formas *borderline* y maligna, atipias nucleares, la presencia de necrosis y hemorragia, el número de mitosis, el sobre crecimiento estromal y los márgenes del tumor. El tamaño del tumor y el estado de los márgenes fue un predictor independiente de recurrencia local. En contraste, la edad de la paciente no mostró una relación significativa con el control local.

Cabe mencionar que las recurrencias histológicas son generalmente idénticas al tumor primario. Sin embargo, la transformación sarcomatosa puede ocurrir durante la recurrencia después de la resección de un TP benigno y *borderline*. Reinfuss y colaboradores (23) explican esta transformación con la existencia de un foco maligno que pudo pasar inadvertido en el examen patológico. El examen detallado del estroma con múltiples secciones es mandatorio.

La recurrencia local no pareciera estar asociada con las metástasis. En la serie de la Dra. Lenhard, todas las pacientes que tuvieron metástasis a distancia se les había practicado una mastectomía. Moffat (30) tampoco encontró una relación directa entre la recurrencia y las metástasis a distancia; sin embargo, distintas series han reportado que 60 a 85 % de los pacientes con metástasis habían desarrollado en alguna oportunidad una recurrencia local. Esta discordancia de resultados puede explicarse por la baja incidencia de la enfermedad y por la heterogenicidad de los tratamientos. En casi todos los estudios el riesgo de metástasis a distancia estuvo directamente relacionado con: el tamaño del tumor, el tipo histológico, márgenes de resección, las atipias nucleares y el sobre crecimiento estromal, no encontrando relación con la edad, ni con el tipo de cirugía —mastectomía vs. conservación—.

Metastásis

Los órganos más comúnmente afectados por la enfermedad metastásica son el pulmón, la pleura y los huesos. Lenhard y colaboradores (8) reportaron una tasa de 7 % de metástasis (pulmón y a hígado). Sin embargo, en otras series la diseminación metastásica varía de 25 a 40 %.

La radioterapia ha sido usada con buenos resultados para el control local de esta enfermedad (31). En la serie de Yazid Belkacemi y colaboradores (22) donde esta última, aumentó control local a los 10 años en el grupo de tumores *borderline* y maligno de 59 % y 86 % respectivamente. Incluso existen algunos estudios donde mejoran la sobrevida libre de enfermedad.

De igual manera, diferentes regímenes de quimioterapia han sido aplicados para los TP malignos. La doxorubicina y la ifosfamida han mostrado alguna eficacia en mujeres con diseminación metastásica (31). En un estudio de ciento un pacientes, cuatro fueron tratadas con quimioterapia (32) y el rol de la quimioterapia adyuvante en pacientes con sobre crecimiento estromal fue considerado. Esta recomendación no ha sido aceptada universalmente.

Factores pronósticos y sobrevida

Los datos concernientes a factores pronósticos para algunos autores todavía son conflictivos, algunos los relacionan con la necrosis del tumor, otros como Rinfuss consideran que los márgenes y el tipo histológico son los principales, hay quienes enfatizan el número de mitosis como el factor pronóstico más importante y otros nombran la aneuploidia y la fracción de la fase S. En resumen, podemos concluir que muchos estudios coinciden en que la edad no es un factor pronóstico; a diferencia del tipo histológico, tamaño del tumor, la necrosis, la hemorragia, los márgenes, la atipia nuclear y el alto recuento mitótico. Solo el tamaño del tumor y el estado de los márgenes continuó siendo un predictor independiente de la sobrevida. Además del hecho que aparezcan recurrencias, no está directamente relacionado a un pronóstico sombrío.

El pronóstico de los TP malignos es pobre y el papel de los tratamientos adyuvantes no está claramente definido debido a su baja frecuencia (33). Al mencionar la sobrevida, la mayoría de las series reportan a los 5 y 10 años tasas que varían de 54 a 82 % y de 23 a 42 % respectivamente para TP malignos. Lenhard y colaboradores (8) observaron una sobrevida global 89,5 % y 84,3 % a los 5 y 10 años respectivamente. En la serie de Jamel (3) la sobrevida libre de enfermedad y global a los cinco años fue de 76,2 % y 86,6 % respectivamente.

Conclusiones

Los TP representan un grupo heterogéneo de tumores fibro epiteliales bifásicos caracterizado por un componente epitelial y uno mesenquimal típicamente organizado; cabe destacar la baja incidencia de esta neoplasia mamaria.

Si bien es cierto que han sido descritas un gran número de clasificaciones histológicas y pronósticas; en general, el pronóstico va a depender de las características histológicas y biológicas del tumor. Dentro de los factores pronósticos favorables se describen: el tamaño histológico del tumor —menor o igual a 3 centímetros—, el bajo número de mitosis, la ausencia de atipia celular y necrosis, ausencia de tumor residual después del tratamiento y los márgenes claros.

La escisión local amplia parece el tratamiento mas adecuado en todos los pacientes en donde la relación mama tumor permita un buen efecto cosmético, recordando que la disección axilar de rutina no es requerida, ya que las metástasis linfáticas son descritas en menos del 10 %.

Los pacientes con TP malignos tienen alto riesgo de recurrencia local y metástasis y a distancia.

La falta de una interpretación estandarizada de los factores histológicos y las pequeñas series reportadas, nos permiten seguir estudiando el pronóstico y el comportamiento clínico de este tipo de tumores. Reiterando la importancia del estudio histológico previo y posterior a la cirugía.

Tabla 1
Correlación de las características histológicas
con el comportamiento clínico

	Benigno	<i>Borderline</i>	Maligno
Bordes	Circunscrito	Infiltrante parcial o completo	Infiltrante
Estroma	Homogeneo, respecto a estructuras epiteliales.	Más denso	Sobre crecimiento estromal
Mitosis	0-4	5-9	>9

Bibliografía

1. Azzopardi JG. Sarcoma of the Breast Philadelphia: WB Saunders Co; 1979.
2. Rowell MD, Perry RR, Hsiu JG, Barranco SC. Phyllodes tumors. *Am J Surg.* 1993;(165): p. 376-379.
3. Jamel B, Tarak D, Amor G. Phyllodes tumors of the breast: a case series of 106 patients. *Am J Surg.* 2006;(192): p. 141-147.
4. Parker SJ, Harries SA. Phyllodes tumours. *Postgrad Med J.* 2001;(77): p. 428-435.
5. Gonzalo I, Fernandez-Carro A, Meneses M. Tumor phyllodes de mama. Caso clínico. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia.* 2010; 37(2): p. 82-84.
6. Birch JM, Alston RD, McNall RJ, et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene.* 2001;(20): p. 4621-4628.
7. Mangi AA, Smith BL, Gadd MA, Tanabe KK, Ott MJ, Souba WW. Surgical management of phyllodes tumors. *Arch Surg.* 1999; 134(5): p. 487-492 [discussion 492-3].
8. Lenhard MS, Kahlert S, Himsl I, Ditsch N, Untch M, Bauerfeind I. Phyllodes tumour of the breast: clinical follow-up of 33 cases of this rare disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 June; 138(2): p. 217-221.
9. Fisk A. Cystosarcoma phyllodes of the mammary gland-Muller's tumor. For the 180th birthday of Johannes Muller. *Virchows Arch A: Pathol Anat Histol.* 1981; 392(1): p. 1-6.
10. Müller J. Über den feineren bau und die formen der krankhaften geschwulste. *Berlin G. Reimer.* 1938;: p. 54-60.
11. Torres L. Fibroadenomas y Tumores Phyllodes. In Hernández Muñoz G, editor. *Avances en Mastología.*: Tecnofama Internacional; 1996. p. 14-25.
12. Karim RZ, Gerega SK, Yang YH, Spillane A, Carmalt H, Scolyer RA, et al. Phyllodes tumours of the breast: a clinicopathological analysis of 65 cases from a single institution. *Breast.* 2009 June; 18(3): p. 165-170.

13. Tan BY, Tan PH. Diagnostic Approach to Fibroepithelial Breast Lesions. *Surg Pathol Clin*. 2018 March; 11(1): p. 17-42.
14. Christensen L, Nielsen M, Madsen PM. Cystosarcoma phyllodes: a review of 19 cases with emphasis on the occurrence of associated breast carcinoma. *Acta Path Microbiol Immunol Scand (Section A)*. 1986;(94): p. 35.
15. Moinfar F. Biphasic Tumours. In Moinfar F, editor. *Essential of Diagnostic Breast Pathology*. Berlin: Springer Berlin Heidelberg New York; 2007. p. 321-323.
16. Tan BY, Acs G, Apple SK, Badve S, Bleiweiss IJ, Brogi E, et al. Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. *Histopathology*. 2016 January; 68(1): p. 5-21.
17. Koh VC, Thike AA, Nasir ND, Yip GW, Bay BH, Tan PH. Size and heterologous elements predict metastases in malignant phyllodes tumours of the breast. *Virchows Arch*. 2018 April; 472(4): p. 615-621.
18. Hart WR, Bauber RC, Oberman HA. Cystosarcoma phyllodes: a clinic pathology study of 26 hypercellular periductal stromal tumors of the breast. *Am J Clin Pathol*. 1978;(70): p. 21.
19. Mies C. Sarcoma y linfoma mamarios. In Bland K, Copelan E. *La mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas*. Buenos Aires: Panamericana; 2007. p. 318-336.
20. Tan PH, Thike AA, Tan WJ, Thu MM, Busmanis I, Li H, et al. Phyllodes Tumour Network Singapore. Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: a nomogram based on histological criteria and surgical margins. *J Clin Pathol*. 2012 January; 65(1): p. 69-76.
21. Chng TW, Gudi M, Lim SH, Li H, Tan PH. Validation of the Singapore nomogram for outcome prediction in breast phyllodes tumours in a large patient cohort. *J Clin Pathol*. 2018 February; 71(2): p. 125-128.
22. Belkacémi Y, Bousquet G, Marsiglia H, Ray-Coquard I, Magné N, Malard Y, et al. Phyllodes tumor of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 February 1; 70(2): p. 492-500.
23. Reinfuss M, Mitus J, Duda K, Stelmach A, Rys J, Smolak K. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. *Cancer*. 1996; 77(5): p. 910-916.

24. De Ross WK, Kaye P, Dent DM. Factors leading to local recurrence or death after surgical resection of phyllodes tumours of the breast. *Br JSurg.* 1999; 86(3): p. 396-399.
25. Matar N, Soumani A, Noun M, al e. Phyllodes tumors of the breast. Forty one cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1997;(26): p. 32-36.
26. Kapiris I, Nasiri N, A'Hern R, al e. Outcome and predictive factors of local recurrence and distant metastases following primary surgical treatment of high-grade malignant phyllodes tumours of the breast. *Eur J Surg Oncol.* 2001;(27): p. 723-730.
27. Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Rosendahl I, Silfversward C. Prognostic factors in cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of 77 patients. *Cancer.* 1991;(68): p. 2017-2022.
28. Norris HJ, Taylor HB. Relationship of histologic features to behavior of cystosarcoma phyllodes. Analysis of ninety-four cases. *Cancer.* 1967;(20): p. 2090-2099.
29. Asoglu O, Ugurlu MM, Blanchard K, al e. Risk factors for recurrence and death after primary surgical treatment of malignant phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol.* 2004;(11): p. 1011-1017.
30. Moffat CJ, Pinder SE, Dixon AR, al e. Phyllodes tumours of the breast: a clinicopathological review of thirty-two cases. *Histopathology.* 1995;(27): p. 205-218.
31. Sheen-Chen SM, Chou FF, Chen WJ. Cystosarcoma phylloides of the breast: a review of clinical, pathological and therapeutic option in 18cases. *Int Surg.* 1991; 76(2): p. 101-104.
32. Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, al e. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer.* 2000; 89(7): p. 1502-1511.
33. Shah-Patel LR. Malignant phyllodes breast tumor. *Radiol Case Rep.* 2017 July; 12(4): p. 645-647.

CAPÍTULO XVI
PATOLOGÍA BENIGNA
DE LOS DUCTOS MAMARIOS

FRANCISCO ARCIA ROMERO
SARAH ÚRDANETA LEANDRO
NELSON HAMANA HOBAICA

Ectasia ductal

La ectasia ductal es una dilatación en uno o más de los ductos lactíferos principales, rellenos con una secreción inicialmente serosa, que luego se hace cremosa, pultácea, de color pardo o verdosa. Con el progreso de la enfermedad la dilatación ductal se extiende a la periferia, por su contenido irritante la pared del ducto se inflama y fibrosa haciéndose más gruesa. La fibrosis acorta los ductos, por lo cual el pezón se desvía o retrae. El epitelio del conducto se atrofia y llega a romperse en algunos sitios, el material irritante pasa al tejido periductal, al estroma mamario, provocando una intensa reacción inflamatoria donde se forma una cavidad que se llena de un material amarillo-pardo, constituyendo un tumor palpable. En ciertos pacientes hay proceso inflamatorio que sugiere infección, que llama la atención que cede en pocos días. En general son recidivantes.

Etiología

Se ha encontrado que el déficit de vitamina A y especialmente el hábito de fumar es un antecedente muy importante en un elevado porcentaje de las pacientes con ectasia ductal, que en algunos grupos llega al 75 % (1). En cambio Ammari y colaboradores (2) lo consideran un fenómeno del envejecimiento, sin relación con sepsis o cigarrillo.

Clínica

Es más frecuente en mujeres peri-menopáusicas y post-menopáusicas. Excepcionalmente se ha descrito en adolescentes (3) o en varones (4).

En su período inicial la ectasia ductal es asintomática, todavía no hay inflamación y no hay manera de detectarla. Luego hacen su aparición: masa mamaria, secreción y retracción del pezón. Se palpa una masa o cambio de consistencia en la areola o su vecindad, puede ser dolorosa a la palpación. La secreción espontánea por un solo poro, serosa, serosanguinolenta o pultácea, en ocasiones hay que provocarla a la compresión con un dedo de la zona areolar.

La masa indurada por fibrosis y la retracción del pezón en mujeres perimenopáusicas obliga a plantear el diagnóstico diferencial con carcinoma (5).

Mamografía

Los hallazgos mamográficos están representados por la visualización retroareolar de los ductos con diámetros superiores a los 3 mm, frecuentemente bilateral, menos frecuentemente puede ser causa de una asimetría retroareolar de aspecto tubular, una imagen nodular retroareolar es menos frecuente. En ocasiones las secreciones intraluminales pueden calcificarse y se visualizan como imágenes lineales con centro menos denso, al comienzo en forma de bastones y con una orientación hacia el pezón. En las etapas evolutivas de la ectasia ductal existen cambios inflamatorios crónicos y retracción del pezón. Se puede observar una imagen densa irregular, con alteración de los tegumentos, que plantea el diagnóstico diferencial con carcinoma (ver figura 1).

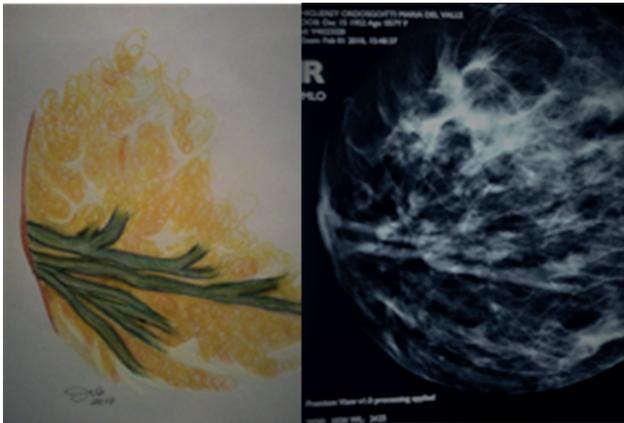


Figura 1.

Ecosonograma

La ecosonografía muestra imágenes tubulares anecoicas con diámetros superiores a los 3 mm, ubicadas en las regiones retroareolares, frecuentemente bilaterales y simétricas, aunque pueden existir distintos grados de dilatación. El contenido espeso de los ductos está representado por ecos en su interior, en mayor o menor grado, cuando estas secreciones se calcifican y con los actuales equipos de alta resolución se evidencian sombras acústicas en el barrido realizado (6) (ver figura 2).

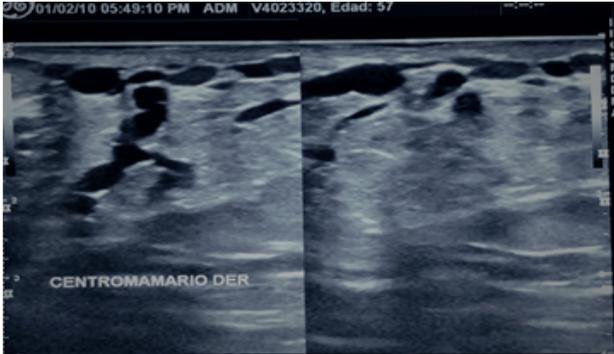


Figura 2

Tratamiento

En muchas pacientes, que solamente tienen escasa secreción a la expresión sin proceso inflamatorio activo y la exploración complementaria, permite excluir el diagnóstico de cáncer, se les explica la situación y se les observa con evaluación periódica.

Ante un proceso infeccioso, se indica un antibiótico tipo Cefalosporina de última generación, mientras se espera el resultado de cultivo y antibiograma para utilizar el antibiótico específicamente indicado. Debe hacerse limpieza local con un antiséptico. Cuando el derrame es persistente y ha tenido procesos inflamatorios repetidos, o la retracción e induración, o la exploración complementaria plantean el diagnóstico diferencial con un proceso maligno se indica intervención quirúrgica.

Resección segmentaria de conductos galactóforos

Se practica cuando está afectado un solo galactóforo o un pequeño grupo vecino, especialmente en mujeres jóvenes y que deseen futuros embarazos. Bajo anestesia local o general, se realiza mediante incisión periareolar, cuya localización depende de la ubicación de la lesión. Se disecciona en el plano subcutáneo —muy delgado y con muy poca grasa en esta área—, hacia la periferia y hacia el pezón. Se identifica el o los trayectos de los ductos dilatados, de color azulado, pocas veces es necesario profundizar un poco en el tejido mamario para encontrarlos. Se disecciona a su alrededor, incluyendo tejido sano, procurando no herirlos, y se extirpan en toda su extensión, hasta el pezón. En la mayoría de los casos no es necesario aproximar el tejido para reconstruir la glándula.

Resección en bloque de conductos galactóforos

Se indica en mujeres peri menopáusicas y menopáusicas o pre menopáusicas que no deseen futuros embarazos y, especialmente, cuando el compromiso ductal es más amplio. Incisión en el borde areolar, generalmente en la hemi circunferencia inferior. Se entra al delgado plano subcutáneo y se disecciona ampliamente por debajo de toda la circunferencia areolar. Se seccionan los ductos en el espesor del pezón, procurando dejar el mínimo posible, que no comprometa la vascularización cutánea. Se incide en el tejido mamario profundamente, alrededor de la amplia zona central expuesta y se reseca un cono de tejido que incluye todos los galactóforos de primer orden. Frecuentemente es necesario para evitar retracciones muy importantes, movilizar tejido vecino para aproximarlos en la porción central de la mama. Se coloca una sutura reabsorbible en jareta en la base del pezón, para mantener su posición.

Galactoforitis crónica recidivante

Es un proceso inflamatorio que se origina en los ductos vecinos al pezón, en los cuales el epitelio cilíndrico es sustituido por un epitelio plano, proceso conocido como “metaplasia escamosa”. La descamación y secreción del epitelio epidérmico origina una obstrucción progresiva de los conductos, que retienen la secreción, se dilatan e inflaman, se infectan y llegan a la supuración.

Fisiopatología

Hace muchos años se ha descrito que el origen del problema es la metaplasia escamosa de los ductos (5) (7) (8). Como su causa etiológica se ha resaltado el tabaquismo y que la intensidad de su consumo es directamente proporcional al desarrollo de la metaplasia pavimentosa (1).

Ya Uriburu (9) sostenía, entre otros autores, que tiene su origen en la ectasia ductal. Los conductos obstruidos por la queratina retienen la secreción, que los dilata, hay inflamación e infección. Se produce efracción de la pared, puede difundirse al estroma y tejido adiposo vecino con citoesteatonecrosis e infección asociada, se forma un pequeño absceso que puede en ocasiones drenarse por el pezón, o abrirse en la piel vecina, originando una fístula periareolar.

Tomé Poyatos y colaboradores (1) sostienen que la galactoforitis crónica recidivante supurativa tiene una secuencia fisiopatológica que comienza con la ectasia ductal. La inflamación e infección de la pared ductal y el tejido vecino la llevan en el 20 % de oportunidades a desarrollar la galactoforitis supurativa. Proceso crónico y recidivante que origina en el 10 % de los casos el absceso periareolar. Cuando este se drena determina la fistula periareolar.

Clínica

En la fase de galactoforitis supurativa hay masa palpable, secreción por el pezón y retracción, similares a la ectasia ductal. Además hay dolor crónico, no cíclico. La secreción es espontánea y de carácter purulento.

Cuando se forma el absceso periareolar la tumoración, originalmente indurada, se hace fluctuante y es sensible al tacto. Hay fiebre y malestar general.

En la fistula periareolar aparece el orificio fistuloso, en el borde de la areola o en su vecindad, con secreción purulenta. Frecuentemente, el pezón se umbilica o se retrae en grado variable.

Mamografía

En el caso del absceso subareolar, la clínica da el diagnóstico y el estudio mamográfico para evaluar el resto del parénquima. Debemos esperar que termine el proceso agudo para su realización, ya que es necesaria la compresión mamaria. Si no hay resolución completa de la clínica con el tratamiento médico instaurado, al realizar el estudio se observa en la región retroareolar una imagen nodular densa, cuyo borde anterior está en relación con el sistema ductal principal. Se puede observar engrosamiento de la piel suprayacente, dependiendo de la magnitud del proceso. En caso de la fistula periareolar los cambios nodulares mencionados no están presentes por el drenaje del contenido y solo se observará la alteración de la piel por donde se drenó. Si la fistula persiste y se desea evaluar el trayecto para el tratamiento quirúrgico se puede realizar una fistulografía con contraste iodado hidrosoluble.

Ecosonograma

El absceso subareolar está representado por una imagen redondeada, de contornos más o menos definidos, dependiendo de la etapa del proceso, con ecos de diferentes diámetros en su interior, los cuales dependiendo de la densidad del contenido se movilizarán fácilmente en los distintos cortes. En

el caso de la fístula periareolar se puede observar una imagen anecoica irregular que representa la cavidad del absceso; por otro lado, el trayecto fistuloso se observa como una imagen lineal hipoeoica, en relación con la dermis.

Anatomía patológica

Es una enfermedad de los ductos mamarios, por lo general retroareolar, no relacionada con el embarazo (10) (11) NH2 y distinta de la enfermedad quística de la mama.

Es una enfermedad progresiva, con cambios en el epitelio y en la luz ductal, con presencia de células espumosas características en los conductos, con reacción inflamatoria peri ductal, hasta llegar a la fibrosis y la obliteración. Los criterios más importantes que permitirán ubicarla de una manera diferenciada en el espectro de las enfermedades mamarias pueden esquematizarse de la siguiente manera (12):

Lesiones tempranas:

Ductos centrales o sub areolares, desde donde puede diseminarse.

Ductos dilatados con el siguiente contenido:

Histiocitos espumosos.

Secreción *proteínacea*.

Cristales de colesterol.

Calcio.

Inflamación peri ductal:

Concéntrica peri ductal.

Linfocitos, plasmocitos e histiocitos.

Con células gigantes (Granulomatosa).

Con predominio plasmocítico (Plasmocitaria).

Formación de abscesos o fístulas.

Atrofia del epitelio:

Con metaplasia escamosa.

Reemplazado por tejido de granulación.

Fibrosis periductal.

Lesiones tardías.

Esclerosis con obliteración ductal (llamada mastitis obliterativa. Contiene fibras elásticas).

Recanalización periférica por pequeños ductos (guirnalda).

Destrucción total del epitelio.

Puede ser una consecuencia del papiloma intraductal.

Tratamiento

Tratamiento de la galactoforitis supurativa

En el período de galactoforitis supurativa se indica tratamiento antiinflamatorio y analgésico por el dolor. El antibiótico se elige de acuerdo al resultado del cultivo. Limpieza local con un buen antiséptico.

En casos muy sintomáticos y recidivantes, se indica tratamiento quirúrgico, que consiste en las técnicas de resección segmentaria o en bloque de galactóforos, de acuerdo al número y extensión de conductos galactóforos comprometidos.

Tratamiento del absceso

En la fase inicial del absceso mamario, se indica antibiótico terapia, preferiblemente de acuerdo al antibiograma, o se inicia con una Cefalosporina de última generación, con un anaerobicida, debe mantenerse por no menos de 15 a 20 días. En algunas oportunidades se logra que el proceso ceda. Un procedimiento adicional, que en algunos casos seleccionados puede dar resultado, es la punción-aspiración repetida, pero en la mayor parte de los casos llega a la fluctuación y se requiere incisión y drenaje (13).

Algunos autores recomiendan en primer término una incisión periareolar pequeña para drenaje y después de 2 o 3 días de la resolución del proceso inflamatorio agudo se inserta una sonda o estilete fino para identificar el trayecto, sobre la cual se hace una incisión radiada, con escisión de una pequeña porción de piel de la areola y cuando se comunica con el pezón se practica en este una incisión en forma de “V”. Se recomienda dejar que la herida granule, con especial cuidado aséptico y se logra una curación en 6 a 8 semanas, con resultados estéticos adecuados.

Tratamiento de la fístula ductal

Cuando ya la fistula está establecida —como ocurrió en una elevada proporción de nuestros casos— en pacientes jóvenes, cuando está comprometido un solo galactóforo se cateteriza el trayecto con un estilete romo, que se extrae por el poro galactóforo, se incide la areola alrededor del orificio fistuloso, profundizando hasta el tejido sano. En la punta del pezón, donde emerge el estilete, se procede en forma similar y se practican incisiones radiadas a cada lado para reseca el trayecto, con una pequeña porción de tejido sano alrededor. Puede cerrarse de primera intención con puntos separados y dejar un dren de látex por pocos días.

Cuando el proceso compromete muchos ductos y especialmente en pacientes de más edad, sin expectativa de embarazo o lactancia, se indica resección en bloque de conductos galactóforos, con incisión en el borde areolar que incluye el o los orificios de fistulas y la porción central del espesor del pezón.

Berna y colaboradores (14) utilizaron un procedimiento no quirúrgico en fistula de los ductos mamarios, 11 casos, en cuyo ultrasonido encontraron proceso inflamatorio asociado, sin ectasia ductal, practicaron con éxito una combinación de microondas y ultrasonido por veinte días, con solo dos recurrencias que cedieron con el mismo tratamiento.

Papilomas intraductales

Papiloma intraductal solitario

Es un crecimiento papilar del epitelio de un ducto principal, con un eje conjuntivo vascular.

Su edad de aparición es diversa, más frecuente entre los 40 y 50 años.

Clínica

Secreción por el pezón: el síntoma más frecuente del papiloma intraductal es la secreción espontánea por el pezón, hemática y/o serosa, de presentación intermitente. La paciente puede encontrar una mancha amarillenta o marrón en el sostén o la ropa. En otras pacientes la secreción es más constante y abundante, una ligera presión sobre la mama provoca la salida de suero o sangre.

Localizar el orificio en el radio del pezón a través del cual emerge el líquido es una excelente guía para la ubicación del papiloma dentro de la mama. Una suave presión digital en el radio de la areola obtiene la aparición de una gota en el orificio correspondiente del pezón.

Tumor: puede palparse en la zona areolar o en su vecindad un tumor, o aumento discreto de consistencia, constituido por el papiloma, que ha obstruido el conducto, lo ha dilatado por retención de secreción que en ocasiones llega a infectarse y dar signos inflamatorios. Con menor frecuencia el tumor puede palparse en otras localizaciones, en cualquier cuadrante de la mama.

Signos de retracción: ordinariamente no provoca retracción. Ocasionalmente por un proceso inflamatorio repetido, existe una fibrosis periductal

que puede provocar depresión de la piel, retracción del pezón, o distorsión del contorno de la mama.

Imagenología

Mamografía

La clínica orientará la interpretación de la imagen; ya que esta no tiene cambios específicos, el crecimiento es lento; dependiendo del tamaño del papiloma y si ocasiona obstrucción, el ducto se dilata y se manifiesta como una imagen lineal densa, solitaria, de diámetro superior a los 3 mm en relación con el segmento del poro secretante. En ocasiones puede presentar calcificaciones pequeñas y simular sospecha (15) (ver figura 3).

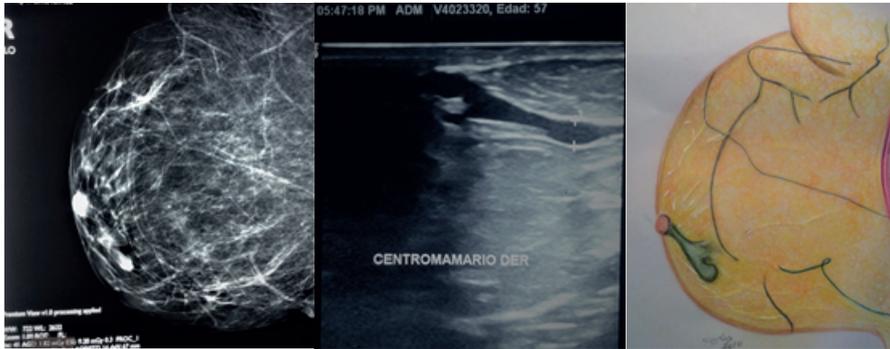


Figura 3

Galactografía

Hoy en día en desuso por el avance tecnológico en equipos de ecosonografía. Su práctica e interpretación amerita de un personal con experiencia. Previa citología de la secreción se cateteriza el poro secretante y administra contraste iodado hidrosoluble de manera muy lenta hasta que la paciente presente disconformidad. Se observa que el ducto presenta en su interior una excrecencia (se evidencia un defecto de llenado), de acuerdo al tamaño del mismo, el ducto puede estar amputado o dilatado.

Ecosonograma

En los diferentes cortes realizados se visualiza una imagen redondeada (corte transversal) o lineal (corte longitudinal), anecoica o hipoeoica, solita-

ria, en un ducto principal, con ecos internos agrupados, ubicada no más allá de 20 mm, de la base del pezón, está en contacto con la pared ductal o unida por un pedículo, en ocasiones proyecta discreta sombra hacia el parénquima (ver figura 4)

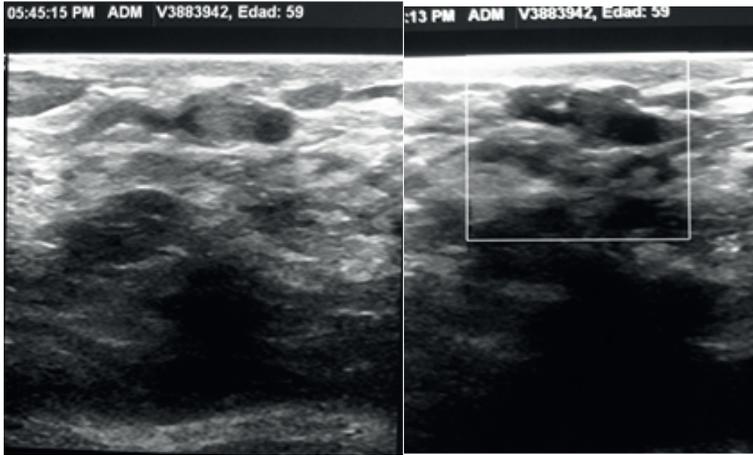


Figura 4

Ductoscopia

Vaughan y colaboradores (16) revisan su experiencia en 89 casos de pacientes con secreción patológica por el pezón a quienes se practicó escisión ductal directa guiada por ductoscopia y recolección de lavado ductal. El 88 % tuvieron patología, la inmensa mayoría benigna (71 % papilomas), pero la incidencia de atipias fue de 62 %. La ductoscopia mamaria ofrece la ventaja de una elevada tasa de localización de lesiones como guía intraoperatoria. Para ellos la más segura herramienta fue la combinación de lavado ductal con visualización ductoscópica, pero el uso de esta técnica preoperatoria no es de tanta ayuda en la mayoría de los casos. El lavado ductal obtenido de pacientes sintomáticos con enfermedad benigna, frecuentemente muestra atipias.

Biopsia de aguja

Jaffer y colaboradores en el Mount Sinai Medical Center, analizaron 104 casos de papiloma intraductal puro en biopsias percutáneas de corte (core needle), la proporción de atipias y malignidad en la escisión es de 16,4 %, lo cual sugiere su potencial precanceroso y recomiendan la extirpación de

estas lesiones diagnosticadas por biopsia de aguja. La correlación radiológica-patológica es muy importante para estos autores.

Rizzo y colaboradores (18) analizaron 142 casos que recibieron tratamiento quirúrgico posterior de 345 papilomas intraductales en quienes se había practicado biopsia percutánea de corte (*core needle*) en su mayoría asintomáticos, por alteración en mamografía de pesquisa. De los 142 casos, 125 (93,9 %) eran papilomas intraductales solitarios y los 17 casos restantes tenían papilomas múltiples. Concluyen recomendando mamografía de rutina y escisión quirúrgica de todos los papilomas intraductales solitarios reconocidos en una biopsia percutánea de corte porque casi la cuarta parte (24,5 %), el diagnóstico se cambió a procesos más severos: 14,0 % a hiperplasia ductal atípica y 10,5 % a carcinoma ductal *in situ*.

Anatomía patológica

Constituyen un grupo heterogéneo de proliferaciones epiteliales con una repuesta del estroma conectivo muy variable, que va desde una apariencia laxa, hasta formaciones esclerosas que atrapan y comprimen grupos celulares. Estas características producen un espectro morfológico variable y algunos problemas diagnósticos (ver figura 5).

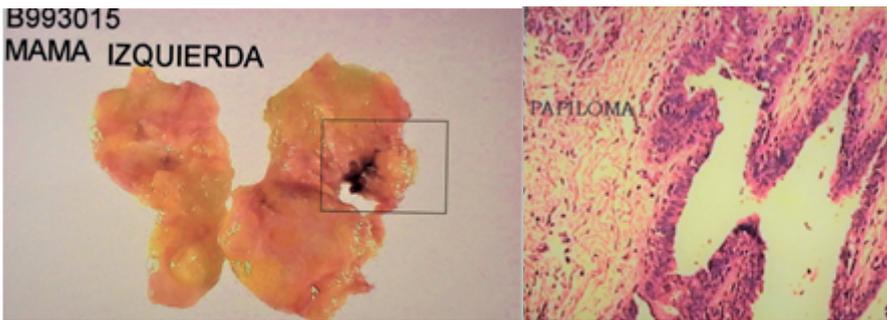


Figura 5

La base morfológica es la formación de una papila en la luz de un ducto mamario (10). La papila, en cualquier parte que se presente, se describe como una formación con un tallo fibro vascular revestido por un epitelio. El epitelio de revestimiento tiene características biológicas y morfológicas ductales y en las lesiones benignas tiene las dos capas propias de los ductos mamarios normales, constituidas por células epiteliales y mio epiteliales.

Dentro de una misma lesión hay variaciones morfológicas en relación a la presencia de atipias (10) (11), lo que debe tenerse pendiente en el momento de clasificarlas.

Para discernir acerca de este problema se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones (19) ante la presencia de atipias:

Papiloma con atipias.

Papiloma con carcinoma ductal *in situ*.

Carcinoma ductal *in situ*, papilar.

Más allá de las atipias, a este tipo de lesiones corresponde el adenocarcinoma papilar, bien sea o no intraquístico.

Otro aspecto que debe tomarse en cuenta es la unicidad o multiplicidad de los papilomas, al igual que su unilateralidad o bilateralidad. En el caso de los papilomas múltiples, que deben ser diferenciados de lo que se llamó papilomatosis o epiteliosis, términos poco apreciados en la actualidad y que se refieren a hiperplasias epiteliales. Los papilomas múltiples son formaciones papilares en ductos pequeños, que pueden tener un rango muy amplio de variaciones en el estroma, pero que deben tenerse en consideración por cuanto es más probable que se acompañen de atipias y que sean bilaterales (20), por lo que más que precursoras, son lesiones marcadoras.

Las características diferenciales de proliferaciones benignas y neoplasias intraductales son las siguientes (19):

	Papiloma intraductal	Carcinoma intraductal <i>in situ</i>, papilar
Tipos celulares	Epiteliales y mioepiteliales	Solo epitelial
Orientación epitelial	Al azar	Perpendiculares al tallo, sólido, cribiforme o micropapilar
Núcleo	Normocromático	Hipercromático
Estroma	Prominente, fibroso de color rosado	Delicado, escaso, de color azul
Metaplasia apocrina	Presente	Ausente
Ductos mamarios adyacentes	Hiperplasia epitelial	Carcinoma intraductal <i>in situ</i>

La citología de las lesiones papilares tienen una apariencia característica, con agrupaciones en varios planos de células epiteliales y mioepiteliales en

las lesiones benignas (10, 11), pero nos es muy confiable para diferenciar entre lesiones atípicas y neoplasias intraepiteliales.

En lo que refiere al riesgo para el desarrollo de lesiones malignas, el tema es desarrollado en el capítulo de enfermedades no malignas de la mama, pero puede resumirse diciendo que la condición de lesión papilar per se, no cambia la situación tal como ocurre en las demás hiperplasias epiteliales (21).

En resumen, se trata de hiperplasias epiteliales con organización papilar que crecen en el interior de los ductos, con una repuesta estromal variable, que se constituyen en problemas complejos ante la presencia de atipias.

Tratamiento

El tratamiento del papiloma intraductal solitario es la extirpación quirúrgica. En los tumores de localización central, se comienza por identificar el poro galactóforo secretante, sobre todo en los casos que no hay tumor palpable. Como ya se explicó, la compresión selectiva radio por radio permite identificarlo. El ducto comprometido se identifica y se dilata con cuidado con dilatadores oftálmicos, introduciéndose un catéter plástico muy fino e instilar un colorante como el azul de metileno o sutura 000 de polipropileno. Se practica una incisión periareolar en piel y subcutáneo, se expone el sistema ductal principal y se extirpa el ducto dilatado, coloreado o con la sutura en su interior, si se han utilizado estos métodos, con tejido sano alrededor. Por la dificultad para diferenciar en el corte congelado las lesiones papilares benignas y malignas, se recomienda no tomar decisión adicional de inmediato —corte congelado— y esperar los cortes definitivos en parafina.

En los papilomas de ubicación periférica, la incisión se practica sobre el tumor, se extirpa con suficiente tejido sano alrededor y se envía para biopsia definitiva.

Wu W y colaboradores (22) practicaron exploración con un ductoscopio de fibra óptica en 648 pacientes con secreción por el pezón. Encontraron neoplasias intraductales en 187 casos (34,1 %), de los cuales papiloma intraductal eran 159 (29,0 %), papilomatosis intraductal 12 (2,2 %) y carcinoma 16 casos (2,9 %). Describen 135 pacientes operados en su hospital: 91 con resección del tumor o segmentectomía con localización por ductoscopio de fibra óptica, y los otros 44 segmentectomía después de infusión de azul de

metileno en el ducto mamario con el mismo equipo. En conclusión, el ducoscopio de fibra óptica no es solo seguro en el diagnóstico de lesiones intraductales de la mama, sino también un excelente asistente para localizarlas y removerlas en la operación.

Papilomas múltiples

Consiste en el crecimiento de muchas lesiones papilomatosas en las ramas de varios ductos en un sector de la mama.

Edad de aparición

Es muy poco frecuente. Se presenta en mujeres de edad media, de 38-40 años.

Clínica

Clínicamente se manifiesta más frecuentemente por un tumor palpable, voluminoso, en ocasiones muy grande (23), mal delimitado, de superficie irregular, que puede ser multinodular. Se ubica debajo de la areola o próximo a su borde, otras veces es periférico. Bilateral en 25 % de los casos. La telorrea, serosa o sanguinolenta es menos frecuente que en el papiloma intraductal solitario.

Se considera una afección precancerosa, dando origen al carcinoma apocrino papilar intraductal. Con frecuencia se asocia con cambios fibroquísticos.

Imagenología

No hay hallazgos característicos y pueden ser ocasionalmente diagnosticados en caso de realizarse una galactografía en pacientes con telorrea (24).

Tratamiento

Debe hacerse la resección de la totalidad de la lesión evidente macroscópicamente, con un margen de tejido sano, cuidando que no haya tumor residual, por la alta frecuencia de recidivas locales. La mejor indicación en muchas oportunidades es una cuadrantectomía y excepcionalmente una mastectomía simple con reconstrucción inmediata.

Bibliografía

1. Tomé Poyatos P, Hernández García JM. Galactoforitis Crónica Recidivante Supurativa. In Sierra García A, Piñero Madrona A, Ulana Moreno J, editors. *Cirugía de la Mama*. Madrid: Aran Ediciones SL; 2006.
2. Ammari FF, Yaghan RJ, Omari AK. Periductal mastitis. Clinical characteristics and outcome. *Saudi Med J*. 2002; 96(4): p. 819-822.
3. Leung AK, Kao CP. Mammary duct ectasia: a cause of bloody nipple discharge. *J Natl Med Assoc*. 2004; 96(4): p. 543-545.
4. Al-Masad JK. Mammary duct ectasia and periductal mastitis in males. *Saudi Med J*. 2001; 22(11): p. 1030-1033.
5. Haagensen CD. *Diseases of the Breast* Philadelphia: WB Saunders; 1971.
6. Powell DE, Stelling CB. *The Diagnosis and Detection of Breast Disease*. Mosby. 1944;(10): p. 192-224.
7. Habib DV, Perzin KH, Lipson R, Lattes R. Subareolar abscess associated with squamous metaplasia of lactiferous ducts. *Am J Surg*. 1970;(119): p. 523.
8. Powell BC, Maul KL, Sachatello CR. Recurrent subareolar abscess of the breast and squamous metaplasia of lactiferous ducts: a clinical syndrome. *South Med J*. 1977;(70): p. 935.
9. Uriburu JV. *La mama*. 2nd ed. Buenos Aires: Libreros López; 1977.
10. Rosen PP. *Rosen Breast Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2001.
11. Tavassoli FA. *Pathology of the Breast*. 2nd ed.: Mac Graw Hill; 1999.
12. Kempson RL, Rouse MD. *Surgical Pathology Criteria*. [Online].; 2006. Available from: <http://surgpathcriteria.stanford.edu/> Stanford Univ.
13. Gioffrè Florio MA, Famà F, Buccheri G, Di Cara G. Non-lactational mastitis: our experience. *Ann Ital Chir*. 2006; 77(2): p. 127-130.
14. Berná JD, Sánchez J, Madrigal M, Ródenas J. An alternative approach to the treatment of mammary duct fistulas: a combination of microwave and ultrasound. *Am Surg*. 2002; 68(10): p. 897-899.
15. *The Radiologic Clinics of North America*. 1983 March..

16. Vaughan A, Crowe JP, Brainard J, Dawson A, Kim J, Dietz JR. Mammary ductoscopy and ductal washings for the evaluation of patients with pathologic nipple discharge. *Breast J.* 2009; 15(3): p. 254-260.
17. Jaffer S, Nagi C, Bleiweiss IW. Excision is indicated for intraductal papilloma of the breast diagnosed on core needle biopsy. *Cancer.* 2009; 115(13): p. 2837-2843.
18. Rizzo M, Lund MJ, Oprea G, Schniederjan M, Wood WC, Mosunjac M. Surgical follow-up and clinical presentation of 142 breast papillary lesions diagnosed by ultrasound-guided core-needle biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15(4): p. 1040-1047.
19. Collins JC, Schnitt SJ. Papillary lesions of the breast. Selected diagnostic and management issues. *Histopathology.* 2008;(52): p. 20-29.
20. Ali-Fermi , Carolin R, Wellis K, Visscher T. Dul. Clinicopathologic analysis of breast lesions associated with multiple papillomas. *Hum. Pathol.* 2003;(34): p. 234-239.
21. Lewis JT, Hartman LC, Vieekand RA, Maloney SD. An analysis of breast cancer in women with single, multiple and atypical papilloma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006;(30): p. 665-672.
22. Wu W, Li XR, Yang KY, Dong BN, Chen DJ. Breast intraductal lesion resection under breast fiberoptic ductoscopy. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2008; 33(1): p. 81-84.
23. Kavolius J, Matsumoto C, Greatorex P, Petermann G. Case of the Month. Giant multiple intraductal papilloma of the breast: a case report and review of the literature..
24. Powell DE, Stelling CB. *The Diagnosis and Detection of Breast Disease.* Mosby. 1944;(10): p. 201.

CAPÍTULO XVII
PROCESOS INFLAMATORIOS BENIGNOS
DE LA MAMA

DR. BIAGIO MACCARONE

Resumen

Los procesos inflamatorios benignos de la mama representan un capítulo importante en la patología de esta glándula. Afectan preferentemente a mujeres en edad fértil y el diagnóstico de algunas de estas lesiones puede resultar sencillo y su tratamiento no ofrecer dificultades. Sin embargo, en otros casos existen serios problemas, tanto para identificar el tipo de lesión como para determinar su adecuada conducta terapéutica. Afortunadamente, la mayoría de las lesiones inflamatorias mamarias finalmente demostrarán ser benignas. No obstante, el médico debe estar vigilante excluyendo en cualquier lesión la posibilidad de cáncer mamario. Cuando se enfrenta clínicamente una lesión sospechosa y su estudio no resulta totalmente clarificador, no debe postergarse la realización de una biopsia. En este artículo se revisan algunos conceptos sobre los procesos inflamatorios benignos más habituales de la mama, con especial énfasis en las bases del diagnóstico y las principales tendencias en su manejo y tratamiento.

Introducción

Las lesiones benignas de la mama ocurren con mucha más frecuencia que las malignas y entre ellas, las inflamatorias ocupan un capítulo importante, caracterizadas por la respuesta de las estructuras mamarias a diferentes agentes agresores.

El proceso patológico se traduce en una serie de reacciones de tipo histológico y citológico, acompañados de los signos cardinales: tumor, rubor, calor y dolor, en intensidad variable según la respuesta a nivel del parénquima mamario, la localización y el tipo de lesión, cuyo resultado varía según la zona afectada; si se alteran los sistemas de drenaje, existe linfangitis.

La glándula mamaria puede ser agredida por numerosos procesos inflamatorios benignos de distinto origen. Estos ocurren preferentemente en mujeres en edad reproductiva. Su importancia radica fundamentalmente en su

frecuencia, así como en los problemas tanto diagnósticos como terapéuticos que suelen presentarse.

Frente a cualquier cuadro inflamatorio de la mama, siempre existe la necesidad de establecer un diagnóstico diferencial con el cáncer inflamatorio de mama. Las características clínicas que manifiesta la lesión son herramientas muy valiosas para lograr esta diferenciación.

Existen varias clasificaciones de los procesos inflamatorios benignos de la mama entre las cuales se incluyen:

1. Sépticos o bacterianos
2. Asépticos o inflamatorios

También pueden ser divididos de acuerdo al sitio de su localización en:

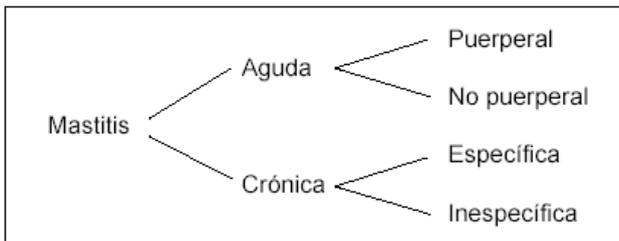
1. Periféricos
2. Centrales (a nivel del complejo areola-pezones)

Además pueden ser catalogados como:

1. Puerperales
2. No puerperales

Con fines didácticos, agruparemos los procesos inflamatorios benignos de la mama en agudos y crónicos. Ver cuadro 1, donde están incluidos la mayoría de los tipos de mastitis, teniendo en consideración que existen varias controversias en algunas condiciones clínicas particulares.

Cuadro 1. Clasificación de mastitis según su evolución



1) Procesos inflamatorios agudos de la mama

La mama puede ser asiento de diversas infecciones agudas por diferentes agentes bacterianos. La más importante, por su frecuencia, es la mastitis de la mujer lactante.

Mastitis aguda puerperal

Es un proceso inflamatorio de la glándula mamaria, secundario a un foco infeccioso aparecido durante la lactancia, usualmente a los pocos días o semanas después del parto. Se trata de un cuadro doloroso para la madre que amamanta, el cual entorpece la lactancia materna y el cuidado del recién nacido (1).

La incidencia mundial de mastitis puerperal está en disminución, las variaciones en los datos dependen de diferencias en los reportes o sitios geográficos. Entre los factores que influyen en la disminución de la incidencia se incluye el uso precoz de antibióticos y, en especial, la educación realizada conducente a un correcto cuidado del pezón, un tratamiento oportuno de las grietas o heridas de este, y el fomento de técnicas adecuadas de amamantamiento (2).

La mastitis en la actualidad se ve aproximadamente en el 2,5 % de las madres que amamantan. Alrededor del 10 % de los casos evolucionarán a la formación de abscesos (3).

La incidencia de mastitis puerperal sería igual en mujeres primíparas y en multíparas, aunque algunos autores señalan que sería más frecuente en las primeras, explicado por la falta de experiencia en los cuidados de la mama. Algunos reportes sugieren que la multípara con historia de mastitis, tiene tres veces más probabilidades de hacer mastitis puerperal en embarazos subsecuentes (3) (4) (5) (6) (7).

Patogenia

Para que se produzca una mastitis aguda durante la lactancia, necesariamente deben concurrir dos condiciones (1):

1. Algún grado de retención láctea.
2. Una puerta de entrada de gérmenes, la que generalmente corresponde a una grieta del pezón o los propios conductos mamarios que pueden ser colonizados por microorganismos de la región orofaríngea del lactante, los que a su vez son adquiridos fundamentalmente por contaminación en las maternidades.

El proceso se ve favorecido por la retención láctea, el desaseo, un deficiente estado nutricional y la posible inmunodeficiencia posparto de la madre. Si el proceso infeccioso no se detiene, inevitablemente se llegará a la formación de un absceso.

Una vez producida la colonización de la leche retenida y el desarrollo de los gérmenes en el tejido mamario, la infección puede producir un verdadero flegmón o celulitis de todo el órgano, es decir una mastitis difusa, o producir abscedación del área en que se retuvo la leche. En gran medida, la forma de evolución de la mastitis depende del germen agresor, siendo también determinada por la forma y lo oportuno del tratamiento (3).

Tipos de mastitis aguda puerperal

Se describen dos formas de mastitis puerperal (3) (8):

a. Forma esporádica. Se presenta en mujeres no hospitalizadas. Es una infección aguda que afecta el tejido conectivo y adiposo interlobular. La vía de entrada de la infección es usualmente una grieta en el pezón. El cuadro clínico se traduce en dolor localizado, hipersensibilidad, eritema y fiebre. La leche no se infecta. El germen causal más frecuente es el *Staphylococcus aureus*.

b. Forma epidémica. Se describe con frecuencia en mujeres hospitalizadas. Es una infección severa del sistema glandular mamario, con síntomas y signos semejantes pero mucho más severos que en la mastitis esporádica. La infección es transmitida por una persona portadora del *Staphylococcus aureus* al lactante, quien la traspasa al sistema ductal de la madre. Como el desorden inflamatorio involucra principalmente el componente glandular del parénquima mamario, es corriente observar pus saliendo del pezón.

Gérmenes involucrados

En el 98 % de los casos el agente causal es *Staphylococcus aureus*. Se ha descrito con mucho menos frecuencia el *Streptococcus pyogenes* y excepcionalmente, bacilos gram negativos como salmonella sp.(1) (9) (10).

Cuadro clínico

Se presenta de preferencia en el primer período de la lactancia (segunda a sexta semana después del parto) y en la mayoría de los casos es unilateral. Inicialmente aparece dolor local, sensación de tensión mamaria, casi siempre acompañada de fiebre alta, cefalea y escalofríos. Posteriormente, la mama aumenta difusamente de volumen por la retención láctea asociada y asoman los signos inflamatorios como enrojecimiento, calor local y a veces edema cutáneo.

Se aprecia una celulitis del tejido conectivo periglandular que de no mediar un tratamiento oportuno, puede evolucionar a la formación de abscesos. Estos últimos se perciben como masas que tienden a ocupar una posición periférica en la mama, que se van haciendo fluctuantes y que tienden a buscar salida hacia el exterior (1) (11).

Diagnóstico

Se establece principalmente sobre la base del cuadro clínico y el examen físico, corroborado con ayuda del laboratorio. En los abscesos el proceso infeccioso y su agente causal se confirman con el cultivo de la secreción purulenta.

El cultivo cuantitativo y recuento de leucocitos (12) en la leche es un estudio engorroso y poco práctico. En una retención láctea con signos inflamatorios y/o fiebre, es recomendable abordar el cuadro como una mastitis aguda inicial y tratarla como tal (1).

Diagnóstico diferencial (1)

- *Retención láctea.* Inicialmente el diagnóstico diferencial con esta condición es difícil, puesto que también se produce dolor, aumento de volumen difuso de la mama, signos inflamatorios cutáneos y a veces fiebre. Solo la vigilancia estricta definirá cuándo el cuadro presenta evidencias de una infección de la glándula.
- *Cáncer inflamatorio.* Es poco habitual que un cáncer de mama concorra con una mastitis aguda puerperal —1 en cada 3.000 partos en EE.UU.—. Sin embargo, ante la menor sospecha de una neoplasia maligna, es perentorio precisar el diagnóstico sin tardanza. Planteada la duda clínica, a veces es suficiente una punción aspirativa, puesto que si consigue extraer gotas de pus se fundamenta el diagnóstico de mastitis. En caso de persistir la sospecha, hay que tener presente que la mamografía tiene utilidad limitada debido a la hiperdensidad del tejido glandular lactante, lo que disminuye considerablemente la sensibilidad de este examen. La ecografía mamaria presta mayor utilidad puesto que define las características físicas de la masa en evaluación y puede sugerir su naturaleza benigna o maligna. La citología por punción aspirativa es exitosa la mayoría de las veces en demostrar la naturaleza benigna o maligna de la lesión; sin embargo, los cambios propios de la mama lactante pueden alterar el aspecto citológico por lo cual se requiere de un citólogo con experiencia. Si es necesario

Llegar a una biopsia la técnica quirúrgica debe ser meticulosa, especialmente en la hemostasia. Hay que minimizar complicaciones como infección y fistulas, para lo cual resulta beneficioso suprimir la lactancia antes de efectuar el procedimiento.

- *Cáncer de mama*. Algunas formas clínicas de mastitis agudas de evolución tórpida llevan a la formación de una masa indurada que simula clínica y mamográficamente un carcinoma. El diagnóstico se puede hacer por citología o biopsia.

Tratamiento

Una vez iniciado el cuadro el tratamiento debe ser enérgico, intentando evitar la abscedación. Los objetivos básicos son mejorar el vaciamiento de la mama y eliminar el germen causante (1) (3).

1.1) Tratamiento médico

Debe ser instaurado en las primeras horas de iniciado el cuadro, cuando el proceso infeccioso aún es difuso, e incluye:

- Suspensión glandular con el fin de disminuir el dolor.
- El uso del frío local puede ser útil en las primeras horas, puesto que tiene un efecto analgésico.
- Extracción de la leche a través de la succión por parte del niño y, si no es posible, con extractores (pezonera).
- Mientras sea posible no se debe interrumpir la lactancia. Cuando esto no sea factible se puede frenar mediante restricción hídrica y uso de bromocriptina.
- Analgésicos tipo Acetaminofén® y moduladores de inflamación: Traumeel® y Wobenzym®.
- Tratamiento de la infección mediante antibióticos. Considerando que en el 98 % de los casos el agente infeccioso es *Staphylococcus aureus*, habitualmente se inicia el tratamiento con una Cefalosporina® o Clindamicina® por vía oral. En casos más severos la paciente se debe hospitalizar y recibir tratamiento antibiótico endovenoso.
- El seguimiento y control clínico son fundamentales para evaluar la evolución del cuadro. El ultrasonido mamario es un excelente método de imagen para conocer el estado de las mamas y saber si el cuadro involuciona satisfactoriamente o progresa a la formación de absceso.

1.2) Quirúrgico

- Se considera que si al cabo de tres días la mastitis no ha mejorado, es muy probable que haya progresado a un absceso y se debe suspender la lactancia.
- Abscesos pequeños pueden ser susceptibles de vaciarse por punción ecoguiada. Sin embargo, este método muchas veces resulta insuficiente. Cuando ya han pasado algunos días, seguramente la pared fibrosa del absceso no permitirá que este se colapse.
- En la mayoría de los casos hay que recurrir a la cirugía practicando vaciamiento del pus, lavado de la cavidad y drenaje. Hay que procurar el uso de anestesia general, ya que permite un mejor vaciamiento, desbridamiento de tabiques y aseo. Si ello no es factible, se recurre a la anestesia local, utilizando lidocaína al 2 % en el sitio en que se realiza la incisión, asociado a sedación.
- Una incisión apropiada es aquella que permite un amplio vaciamiento del absceso, lavado de la cavidad e instalación de drenes. Debe realizarse en la zona más fluctuante y de mayor declive. Si es posible se realiza una incisión estética, periareolar o submamaria.
- Debridamiento del tejido mamario comprometido y luego lavado de la cavidad con suero fisiológico.
- Drenes de látex.
- Curaciones hasta que ceda la supuración y se cierren la cavidad y la herida.

El tratamiento quirúrgico necesariamente se debe asociar a un tratamiento antibiótico, inicialmente endovenoso y luego puede continuarse con terapia oral.

Mastitis aguda no puerperal inespecífica

En este concepto nos referiremos al tipo de mastitis que ocurre fuera del período de lactancia y en el que generalmente la inflamación de la mama no se origina en el tejido parenquimatoso. Habitualmente se generan en lesiones previas como ocurre en el caso de hematomas, secundarios a traumatismos mamarios, que pueden infectarse. También pueden originarse en infecciones de las glándulas de Montgomery, lesiones supuradas cutáneas, quistes subcutáneos que se infectan, picaduras de insectos infectadas, forúnculos, eczema pezón y areola, intertrigo mamario, etc.

Frecuentemente, las pacientes afectadas presentan condiciones predisponentes, tales como diabetes *mellitus* o inmunosupresión por terapia esteroidea.

Los abscesos que se originan pueden ubicarse en cualquier sitio de la mama pero corrientemente son periféricos y únicos. Provocan dolor localizado en relación con un aumento de volumen indurado o con fluctuación concomitante, recubierto de piel eritematosa. Algunas veces manifiestan fiebre y leucocitosis.

Su tratamiento es el vaciamiento y drenaje, el cual resulta usualmente exitoso, complementado por antibióticos de acuerdo al resultado del cultivo del pus. Estos abscesos deben diferenciarse de los abscesos retroareolares no puerperales, puesto que estos últimos frecuentemente recurren después del drenaje (3) (13).

Ectasia ductal y comedomastitis

Ectasia ductal y comedomastitis son dos cuadros clínicos que afectan la región de los grandes conductos bajo el pezón y que, a pesar que su modo de presentación y algunas características clínicas, los hacen ver como entidades separadas, solo se trata de etapas evolutivas de una misma enfermedad. Este hecho les ha llevado a recibir diversos nombres como mastitis periductal, ectasia ductal, enfermedad secretoria, comedomastitis y mastitis de células plasmáticas (1) (14) (15) (16). La enfermedad se caracteriza por un ensanchamiento y dilatación del sistema ductal principal de la mama, que puede presentar un diámetro luminal irregular y asociarse o no con inflamación y fibrosis periductal (3). A menudo se localiza cerca del pezón o de la areola.

Epidemiología

Representan el 2 al 4 % de las consultas por patología mamaria (1). En estudios de autopsia se detectan entre el 11 al 75 %, lo cual podría explicarse debido a que muchos cambios diagnosticados como ectasia ductal corresponden a variaciones propias de la edad e involución (16).

La edad de presentación varía según el tipo de cuadro. Para los casos diagnosticados como inflamación periareolar la media correspondería a 33 años, para abscesos no puerperales a 35 años, para las fistulas mamarias a 37 años y para la ectasia ductal a 58 años (17) (18) (19).

Patogenia

La etiología de la enfermedad no está clara. Se ha atribuido a fenómenos involutivos, ya que habitualmente se presenta en mujeres mayores de 40 años, pero no es excepcional que se encuentre en mujeres menores e incluso en niñas. También se atribuye cierta participación al embarazo, la lactancia y a la succión, lo que se basa en que la enfermedad es más frecuente en multíparas y lactancias prolongadas, pero un porcentaje no despreciable se presenta en nulíparas y mujeres que no han lactado (1). Para Meguid (15), la causa primaria sería el proceso de epidermización o metaplasia escamosa del epitelio cuboidal que recubre los conductos, el cual causa queratinización llevando a obstrucción de estos por un tapón de queratina. En este proceso de metaplasia escamosa ductal se atribuye un factor etiológico al hábito de fumar (19) (20) (21) (22).

Cuadro clínico

La enfermedad en la mayoría de los casos es asintomática, siendo descubierta incidentalmente durante intervenciones quirúrgicas mamarias motivadas por otra causa. Cuando produce síntomas, esta se manifiesta por (1) (14):

a) *Dolor no cíclico*. Es de tipo sordo o punzante, localizado en la región central o retro areolar, reagudizado por períodos, sin guardar relación con el ciclo menstrual.

b) *Descarga por el pezón*. Si la secreción acumulada en los conductos es fluida o cremosa es posible que escurra por el pezón, ya sea en forma espontánea o al exprimirlo. La secreción eliminada puede ser serosa —pardusca o verdosa— o cremosa, y salir por uno o varios conductos a la vez —esta última condición hace más probable el diagnóstico de ectasia ductal—. Rara vez la secreción es sanguinolenta debido a fenómenos inflamatorios de la pared. Si la secreción es espesa —comedones— rara vez asoma por el pezón y solo se visualiza durante la intervención quirúrgica o el examen macroscópico del trozo de mama extirpado; en caso de aparecer secreción espesa, se observa cómo verdaderos moldes de material blanquecino grisáceo simulando pasta dental.

c) *Retracción del pezón*. Puede encontrarse hasta en el 75 % de las pacientes (16), y es el resultado de la fibrosis periductal que lleva al acortamiento de los conductos con la consiguiente retracción del pezón. En

ocasiones es posible palpar los conductos con zonas engrosadas simulando un rosario.

d) *Absceso*. La inflamación pericanalicular puede llevar a la ruptura de la pared del conducto poniendo el material acumulado en contacto con el tejido vecino. Esta inflamación no es estéril, lo que se demuestra en que se aíslan gérmenes aerobios y anaerobios (16) en secreciones por el pezón de pacientes con ectasia ductal y la tasa de infección de herida operatoria luego de biopsias por esta patología es cinco veces mayor que biopsias por otras patologías benignas. Si la infección progresa se desarrollan abscesos crónicos periareolares recidivantes los cuales, por drenaje espontáneo o quirúrgico, pueden desarrollar fístulas habitualmente de curso crónico (1) (16).

e) *Tumor*. La filtración de material amorfo intraductal hacia el estroma circundante puede originar la formación de un “tumor inflamatorio” de evolución más crónica, que aparece como una masa firme, de límites poco definidos, que suele adherir a la piel y retraer el pezón. El estudio histológico descubre un proceso inflamatorio, en el que abundan linfocitos y células plasmáticas y una importante reacción fibrótica, mastitis de células plasmáticas.

f) *Adenopatías axilares*. Debido al carácter inflamatorio de las lesiones, no es raro que se puedan palpar ganglios linfáticos aumentados de tamaño en la axila.

Diagnóstico

La mayor importancia de esta patología, en su etapa sintomática, es la posibilidad de que sea confundida con un carcinoma. Es comprensible que la presencia de un tumor de límites poco precisos, que puede adherir a la piel y retraer el pezón, a veces acompañado de adenopatías axilares y que aparece en la edad cercana a la menopausia, induzca a pensar en un carcinoma; sin embargo, es inaceptable que se proceda a terapias quirúrgicas radicales sin tener un diagnóstico histopatológico preciso. Ocasionalmente la presencia de una masa retroareolar de consistencia más o menos blanda acompañada de descarga sanguinolenta por el pezón, puede inducir a pensar en un papiloma intraductal o intraquístico.

Algunos exámenes que pueden contribuir al diagnóstico son:

- *Mamografía*. Suele observarse ensanchamiento de la zona de los grandes conductos. Si el material intraductal es radiolúcido puede verse un lumen dilatado. Otras veces es posible observar la pared engrosada

por la fibrosis. Cuando el material lipídico se calcifica aparecen calcificaciones alargadas con el aspecto de lancetas o agujas de localización central, en algunas ocasiones con disposición radiada (1). Estas calcificaciones de los conductos secretores presentan un aspecto lo bastante típico como para no ocasionar confusiones diagnósticas con las calcificaciones más variables de tipo molde del comedocarcinoma (11). La etapa de tumor inflamatorio se manifiesta por una masa densa, de límites difusos que asemeja al carcinoma.

- *Citología*. El estudio citológico de la descarga por el pezón o de la punción aspirativa, revela material amorfo abundante y células inflamatorias y ocasionalmente células espumosas, que son macrófagos cargados de material lipídico (1).
- *Ecografía*. Generalmente muestra la presencia de masas heterogéneas que contienen ecos en su interior (1) (10).

Tratamiento

Cuando la enfermedad es asintomática no requiere tratamiento. Si se manifiesta por dolor, puede ser suficiente la administración de analgésicos o antiinflamatorios. Si existe descarga por el pezón de tipo seroso o cremoso, provocada por maniobras de expresión de este, por varios conductos, por ambos pezones y el estudio clínico y mamográfico permiten diagnosticar una ectasia de los conductos, basta con mantener a la paciente en observación sugiriéndole que abandone el hábito de fumar.

Solo en caso de complicaciones con formación de una masa tumoral que requerirá estudio histopatológico o de abscesos, recidivas y/o fistulas se requerirá de tratamiento quirúrgico (1).

Por lo tanto, las indicaciones quirúrgicas en esta patología se refieren a:

- Obtención de biopsia frente a un diagnóstico diferencial con carcinoma.
- Manejo de abscesos y fistulas. A este respecto, Bundred (23) reporta casos de abscesos multiloculares extensos tratados por punción aspirativa guiada por ecografía, asociado al uso de antibióticos. Para la mayoría de los centros, el tratamiento de un absceso requiere del drenaje amplio.

En nuestro hospital se prefiere el manejo de los abscesos en dos tiempos: primero vaciamiento y drenaje mediante una incisión peri areolar sin tratar

ningún conducto, y luego en una segunda etapa cuando el cuadro agudo ha cedido se procede al tratamiento definitivo mediante la realización de un cono retro areolar o resección centro mamaria —operación de Urban— que evita las recidivas al resecar todos los conductos afectados. En caso de presentarse fistulas mamarias, la incisión debe incluir la fístula, se utiliza una incisión radial. Autores (24) reportan recidivas en todas sus pacientes con abscesos retro areolares por anaerobios luego de drenaje y antibióticos; las recidivas se presentan entre las tres semanas y un año del cuadro agudo.

Tratamiento antibiótico

Estudios (13) sobre la flora microbiana de infecciones mamarias no puerperales muestran predominancia de gérmenes anaerobios, pero destaca que en estas infecciones el aerobio que predomina es el *Staphylococcus aureus*. Otro estudio (25) en cuarenta y un abscesos mamarios reporta que en el 44 % se aisló solo gérmenes anaerobios y en el 39 % el aislamiento fue mixto. En cuanto a la sensibilidad de las cepas, se reporta (13) que el 99 % de todas las cepas aisladas fueron sensibles a ampicilina/sulbactam; un 96,7 % lo fueron a ceftazidima y ciprofloxacina; siendo la sensibilidad más baja para metronidazol con 72,2 %. Por lo tanto, parece racional plantear que el tratamiento antibiótico de los abscesos mamarios no puerperales debe ser combinado, tratando de cubrir principalmente a anaerobios, pero sin dejar de lado el *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, el tratamiento definitivo debe atenerse a la sensibilidad específica que presenten las cepas, en el cultivo realizado.

2) Procesos inflamatorios crónicos de la mama

Mastitis tuberculosa

Es un tipo raro de mastitis que debería sospecharse en cualquier mujer que presente abscesos y fistulas mamarias persistentes (26). Habitualmente se manifiesta como una masa unilateral firme, indolora, que puede estar fija a la piel, con o sin ulceración y como en alrededor de un tercio de los casos se encuentran adenopatías axilares, el cuadro simula un cáncer mamario. Otras veces la enfermedad se expresa con nodularidad difusa de la glándula y múltiples fistulas (27). La mamografía sugiere carcinoma en la mayoría de los casos. El diagnóstico definitivo se hace más bien con el estudio histopatológico que con los cultivos y el mejor tratamiento es la resección completa de la o de las lesiones seguido de terapia con drogas antituberculosas (3).

Mastitis micóticas

Son frecuentes como afección epizoótica en animales, pero es rara en humanos. Generalmente son consecuencia de una septicemia por hongos, pudiendo simultáneamente estar afectados varios otros órganos. Se ha encontrado actinomicosis, blastomicosis, esporotricosis, criptococosis y otros, en diferentes circunstancias. En general, aparecen clínicamente como un tumor, generalmente de evolución subaguda por lo que es fácil confundirlo con un cáncer. A veces la lesión tiende a fistularse. El diagnóstico es extraordinariamente difícil, ya que solo se descubre en la histología si esta se realiza con tinciones especiales. El tratamiento se hace sobre la base de antimicóticos de uso sistémico, previa identificación del hongo infectante (3).

Las lesiones luéticas son prácticamente históricas. La mama fue una localización muy inhabitual de lesiones terciarias —gomas— y aún más rara de lesiones primarias —chancros del pezón— (3).

Procesos inflamatorios inespecíficos

Mastitis granulomatosa idiopática

Esta entidad fue descrita como una entidad nosológica independiente por Kessler y Wolloch (28) en 1972, a raíz de cinco mujeres que presentaban masas mamarias debidas a una lobulitis granulomatosa, en parte necrotizante, que no estaba asociada a trauma, infección ni a cuerpo extraño y que presentaban características clínicas similares a las de un carcinoma mamario.

La mastitis granulomatosa idiopática es, por definición, de origen desconocido y su diagnóstico se establece por la demostración de patrones histológicos característicos asociado a la exclusión de otras posibles causas de lesiones granulomatosas de la mama (8) (29). Las tinciones y cultivos para bacterias, hongos y organismos alcohol ácido resistentes, deben ser negativas.

Su asociación con los partos y la lactancia, su ocurrencia en mujeres púerperas jóvenes y su similitud con la tiroiditis autoinmune, sugieren una etiología autoinmune (30) (31). Sin embargo, esta hipótesis ha sido objetada por algunos autores que no han encontrado anomalías inmunológicas en estas pacientes (32). Otra teoría apunta hacia una base hormonal, puesto que existen informes de incidencia aumentada de mastitis de lobular de granulomatosa en mujeres que usan anticonceptivos orales (33). También han

sido considerados como causas de esta enfermedad reacciones alérgicas, a cuerpo extraño o un agente infeccioso aún no identificado.

Debido a la frecuente relación con los partos y la lactancia, se ha postulado que esta patología podría constituir una respuesta inmune localizada a la extravasación de secreciones desde los lóbulos, del tipo reacción a cuerpo extraño.

Se presenta preferentemente en mujeres de alrededor de 30 años, casi siempre multíparas, con antecedente de partos recientes, en que aparece una masa ubicada por fuera de la areola, habitualmente unilateral, de consistencia firme, a veces con inflamación de la piel que la recubre. Estas lesiones clínicamente pueden semejar en todo a un cáncer de mama.

Como desde el punto de vista clínico es difícil hacer el diagnóstico diferencial utilizando los métodos rutinarios actualmente en uso, la mayoría de las enfermas son sometidas a biopsia. Cuando se sospecha el diagnóstico antes o durante este procedimiento, debe además obtenerse material suficiente para cultivo de bacilos tuberculosos y de bacterias aeróbicas y anaeróbicas. La mastitis granulomatosa tiene características anatomopatológicas definidas (29), de las cuales la más importante es la presencia de inflamación predominantemente lobular.

Ocasionalmente la infiltración inflamatoria se extiende a los límites del lóbulo. La inflamación es compatible con un proceso granulomatoso. El infiltrado está compuesto de histiocitos, algunos polimorfonucleares y células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño y de Langhans. No hay áreas de caseificación dentro de los granulomas. Puede existir formación de abscesos, generalmente pequeños, y ocasional compromiso de todo el lóbulo.

El diagnóstico diferencial histopatológico debe establecerse con la tuberculosis mamaria, sarcoidosis, enfermedad por arañazo de gato y la reacción granulomatosa en el carcinoma mamario, siendo fundamental la realización de técnicas de histoquímica —PAS, Grocott, Ziehl-Neelsen—, ocasionalmente inmunofluorescencia (Auramina, para detectar bacilos alcohol ácido resistentes) y, rara vez, inmunohistoquímica para detectar carcinoma invasor, marcadores epiteliales como citokeratinas.

El tratamiento de la mastitis granulomatosa idiopática está poco definido. Cuando la masa semeja una lesión maligna y se realiza su resección completa, puede resultar exitoso si es que el cuadro no recurre. En este caso no se necesita otra terapia. Por el contrario, cuando posterior a la cirugía se

desarrollan nuevamente áreas inflamatorias o la resección es incompleta, y todos los estudios permiten descartar con certeza una infección y el cuadro histológico es concordante, se plantearía el tratamiento específico con corticoides (34) puesto que existen algunas presunciones de que se trate de una enfermedad autoinmune.

Necrosis grasa

La necrosis grasa es una condición benigna que habitualmente ocurre como resultado de un trauma en la glándula mamaria. La importancia de la necrosis grasa radica en que clínica y radiológicamente puede simular un cáncer de mama, requiriéndose algunas veces realizar una biopsia para establecer el diagnóstico diferencial (1) (11).

En 1920, a raíz del caso de dos mujeres en que se hizo el diagnóstico clínico de carcinoma de la mama y que fueron sometidas a mastectomía radical, para luego encontrar en la biopsia solo focos de necrosis adiposa, se comenzó a poner mayor atención sobre la importancia de esta patología (30).

Generalmente aparece como una masa de consistencia firme o dura, muchas veces acompañada de retracción de la piel o el pezón, eritema cutáneo, equimosis —muy útiles para sugerir el diagnóstico— y adenopatías axilares. Con frecuencia la lesión es superficial, a veces subcutánea. Ocurre con mayor frecuencia en mamas obesas y se localiza de preferencia en la unión de los cuadrantes superiores. Ocasionalmente hay descarga por el pezón asociada. Corrientemente, la necrosis grasa es secundaria a traumatismo cerrado, pero también puede deberse a ruptura o aspiración de quistes, biopsias, tumorectomías, mamoplastia reductora (35) (36), reconstrucción mamaria (TRAM), terapia anticoagulante así como también a consecuencia de radioterapia; sin embargo, no se debe olvidar que a menudo ocurre en pacientes sin historia relevante.

Las imágenes radiológicas de la necrosis grasa pueden ser patognomónicas, observándose uno o más quistes lipídicos u oleosos, de tamaño variable, con una parte central grasa hipodensa rodeada por una tenue pared fibrosa, con o sin calcificaciones que, cuando existen, se disponen más frecuentemente a modo de cáscara de huevo. Sin embargo, en otras ocasiones, se constatan nidos de micro calcificaciones sospechosas y/o áreas espiculadas (37). Es el aspecto irregular de las masas y la aparición frecuente de micro calcificaciones, por depósito de calcio en los jabones que se forman, lo que

hace que el cuadro pueda simular una neoplasia maligna.

La apariencia macroscópica es de una lesión de superficie grisáceo-amarillenta con áreas de degeneración líquida, que puede parecer pus. La biopsia demuestra la presencia de macrófagos que contienen lípidos —lipófagos—, fibroblastos y células gigantes de cuerpo extraño. Cuando el origen ha sido un traumatismo, se encuentran áreas de hemorragia o hemosiderosis (1) (11).

La evolución posterior a su descubrimiento es variable. Algunos casos manifiestan un crecimiento lento para luego estabilizarse. En otros casos no se producen cambios durante largo tiempo y en otros la lesión desaparece espontáneamente por reabsorción.

Generalmente se recurre a la extirpación local, más bien con fines diagnósticos. En estos casos, una vez sospechado el cuadro por el aspecto macroscópico, deben tomarse muchas precauciones con la meticulosidad de la técnica quirúrgica, ya que como se trata de mamas grandes e infiltradas de grasa, donde es fácil que se produzca una recidiva como consecuencia del trauma quirúrgico.

Enfermedad de Mondor

Corresponde a una tromboflebitis de las venas superficiales de la mama, descritas por Fiessinger y Mathieu en 1922; en 1939, Henri Mondor presentó su primera comunicación y en 1944 realizó una descripción tan precisa del cuadro clínico que con justicia se le identifica como “enfermedad de Mondor” (38).

No es una enfermedad frecuente y su aparición generalmente se asocia a traumatismo local; el trauma quirúrgico debe tenerse presente y están reportados casos posteriores a cirugía benigna de la mama, o de exploración de la axila. Una cuarta parte de los casos se presentan en hombres (39).

El cuadro clínico es muy simple: su signo fundamental es el cordón visible y palpable, acompañado de dolor inconstante. La importancia de esta entidad es que puede confundirse con carcinoma o alguna otra lesión de la mama y podría realizarse una biopsia innecesariamente.

La enfermedad de Mondor es auto limitada y no requiere tratamiento, la evolución es hacia la desaparición espontánea en un lapso variable, generalmente de 6 a 8 semanas.

Proceso inflamatorio retroareolar de la adolescente

La Dra. Yvonne Pabst (1) ha descrito un cuadro clínico peculiar, que representa el 0.5 al 1 % del volumen de su consulta mastológica. Se caracteriza por afectar a niñas entre los 12 y los 16 años de edad y su etiología es desconocida. Se manifiesta por la aparición, en forma aguda, de un nódulo retroareolar, doloroso, a veces tan preciso que semeja un fibroadenoma, que está cubierto por piel enrojecida y tensa.

En algunos casos que operó encontró una cavidad con líquido grumoso-gelatinoso, sin gérmenes. El estudio histológico reveló solo un proceso inflamatorio inespecífico.

Manejado en forma conservadora, con analgésicos-antiinflamatorios regresa en forma completa en 10 a 20 días sin dejar secuelas.

Bibliografía

1. Pabst Y. Enfermedades inflamatorias de la mama II. Bol Hosp S J de Dios. 1992; 39: p. 328-336.
2. Olsen CG, Gordon REJ. Breast disorders in nursing mothers. Am Fam Physician. 1990; 41: p. 1509-1516.
3. Bland KI. Inflammatory, infectious and metabolic disorders of the breast. In Bland KI, Copeland EM, editors. The Breast. Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 75-108.
4. Nölting DE. Lactancia, sus Cuidados y Complicaciones. In Uriburu JV, colaboradores y. La Mama. Buenos Aires: López Libreros Editores; 1977. p. 381-390.
5. Uriburu JV. Infecciones de la Mama. Mastitis. In Uriburu JV, colaboradores y. La Mama. Buenos Aires: López Libreros Editores; 1977. p. 391-425.
6. Haagensen CD. Infections in the Breast. In Haagensen CD. Diseases of the Breast. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1986. p. 384-393.
7. Jonsson S, Pulkkinen MO. Mastitis today: incidence, prevention and treatment. Ann Chir Gynaecol. 1994;(208): p. 84-87.

8. Tanabe KK. Duct Ectasia, Periductal Mastitis, and Infections. In Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S, editors. *Diseases of the Breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 51.
9. Rench A, Baker CJ. Group B streptococcal breast abscess in a mother and mastitis in her infant. *Obstet Gynecol*. 1989;(73): p. 875-877.
10. Stamm AM. Salmonella bredeney mastitis during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1989;(59): p. 295-300.
11. Stelling CB, Powell DE. Trastornos inflamatorios, granulomatosos y de la mama masculina. In Stelling CB, Powell DE, editors. *Enfermedades de la mama. Diagnóstico y detección*. Madrid: Mosby/Doyma; 1995. p. 395-396.
12. Thomsen AC, Hansen KB, Müller BR. Leukocyte counts and microbiological cultivation in the diagnosis of puerperal mastitis. *Am J Obstet Gynecol*. 1983;(146): p. 938-941.
13. Edmiston C, Walker A, Krepel C, Gohr C. The non-puerperal breast infections: aerobic and anaerobic microbial recovery from acute and chronic disease. *J Infect Dis*. 1990;(162): p. 695-699.
14. Meguid MM, Oler A, Numann PJ. Subareolar Breast Abscess: The Penultimate Stage of the Mammary Duct-associated Inflammatory Disease Sequence. In Bland KI, Copeland EM, editors. *The Breast. Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 109-152.
15. Meguid M, Oler A, Numann P, Khan S. Pathogenesis-based treatment of recurring subareolar breast abscesses. *Surgery*. 1995;(118): p. 775-782.
16. San Martín S. Enfermedades benignas de la mama. In Arraztoa J, editor. *Patología mamaria*. Santiago: Mesiterráneo; 1993. p. 38-43.
17. Blackwell RE. Benign Tumors of the Breast: Duct Ectasia. In Blackwell RE, Grotting JC, editors. *Diagnosis and Management of Breast Disease*. USA: Blackwell Science; 1996. p. 93-101.
18. Haagensen CD. Diseases of the Breast. In Haagensen CD. *Mammary Duct Ectasia*. 3rd ed. USA: W. B. Saunders Company; 1986. p. 357-368.

19. Dixon J, Ravisekar O, Chetly V, Anderson T. Periductal mastitis or duct ectasia: different conditions with different aetiologies. *Br J Surg.* 1996;(83): p. 820-822.
20. Salomon R. Recurrent breast abscess: role of smoking. *J Gynecol Obstet Biol Reprod Paris.* 1996;(25): p. 242-243.
21. Bundred N. Aetiological factors in benign breast disease. *Br J Surg.* 1994;(81): p. 788-789.
22. Crowe D, Helvie M, Wilson T. Breast infection. Mamographic and sonographic findings with clinical correlation. *Invest Radiol.* 1995;(30): p. 582-587.
23. Bundred N. Mammary duct ectasia-periductal mastitis complex (letter). *Br J Surg.* 1996;(86): p. 872-873.
24. Leach R, Eykyn S, Phillips Y, Corrin B. Anaerobic subareolar breast abscess. *The Lancet.* 1979;(1): p. 35.
25. Brook I. Microbiology of non-puerperal breast abscesses. *J Infect Dis.* 1998;(157): p. 377-379.
26. Goksoy E, Duren M, Durgun V, Uygun N. Tuberculosis of the breast. *Eur J Surg.* 1995;(161): p. 471-473.
27. Shinde SR, Chandawarkar RY, Deshmukh SP. Tuberculosis of the breast masquerading as carcinoma: a study of 100 patients. *World J Surg.* 1995;(19): p. 379-381.
28. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. *Am J Clin Path.* 1972;(58): p. 642-646.
29. Jorgensen MB, Nielsen DM. Diagnosis and treatment of granulomatous mastitis. *Am J Med.* ; 119(93): p. 97-101.
30. Brown LK, Tang PH. Post-lactational tumoral granulomatous mastitis: a localized immune phenomenon. *Am J Surg.* 1979;(138): p. 326-329.
31. Davies JD, Burton PA. Postpartum lobular granulomatous mastitis. *J Clin Path.* 1983;(36): p. 363.
32. Carmatt HL, Ramsey-Stewart G. Granulomatous mastitis. *Med J Australia.* 1981;(1): p. 356-359.
33. Cohen C. Granulomatous mastitis. *Am J Med.* 1977;(52): p. 14-16.

34. DeHertogh DA, Rossof AH, Harris AA, Economou SG. Prednisone management of granulomatous mastitis. *N Engl J Med.* 1980;(303): p. 799-800.
35. Lee BJ, Adair FE. Traumatic fat necrosis of the female breast and its differentiation from carcinoma. *Ann Surg.* 1920;(72): p. 188.
36. Miller JA, Festa S, Goldstein M. Benign fat necrosis simulating bilateral breast malignancy after reduction mammoplasty. *South Med J.* 1998;(91): p. 765-767.
37. Hogge JP, Robinson RE, Magnant CM, Zuurbier RA. The mammographic spectrum of fat necrosis of the breast. *Radiographics.* 1995;(15): p. 1347-1356.
38. Uriburu JV. Flebitis Cordonales de Tórax (Enfermedad de Mondor) y de Miembro Superior. In *La Mama.* Buenos Aires: López Libreros Editores p. 701-710.
39. Haagensen CD. Thrombophlebitis of the Superficial Veins of the Breast (Mondor's Disease). In *Diseases of the Breast.* 3rd ed. USA: W. B. Saunders Company; 1986. p. 379-382.

CAPÍTULO XVIII

GINECOMASTIA

LUIS G. TORRES STRAUSS¹
HUMBERTO LÓPEZ FERNÁNDEZ²
ALFREDO TORRES GONZÁLEZ³

-
- ¹ Jefe Servicio Mastología Hospital Luis Blanco G. de la Cruz Roja Venezolana Valencia-Venezuela. Miembro titular de la Sociedad Venezolana de Mastología, Sociedad Venezolana de Oncología, Sociedad Venezolana de la Cruz Roja. Miembro Sociedad Mundial de Senología. Mastólogo de la Universidad de Carabobo. Jefe del Centro de Mastología de Clínica El Viñedo, Valencia, Venezuela. Miembro del Alumni Club del MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, EEUU. Coordinador del Women's Center de Idaca, EEUU.
- ² Adjunto Servicio Mastología Hospital Luis Blanco G. de la Cruz Roja Venezolana Valencia-Venezuela. Director de Consulta de Fundación de Lucha contra el Cáncer de Mama (FUNCAMAMA). Miembro Sociedad Venezolana de Mastología, Sociedad Venezolana de la Cruz Roja. Miembro correspondiente Asociación Española de Cirujanos. Miembro Sociedad Mundial de Senología.
- ³ Médico internista. Hematology-Oncology Fellow. Universidad de Miami, Jackson Memorial Hospital.

Puntos claves:

- En la mayoría de las veces el aumento del volumen mamario en el hombre es producto del incremento benigno del tejido mamario y adiposo: ginecomastia.
- La ginecomastia fisiológica puede observarse en neonatos, en la pubertad, en sobrepeso y obesidad y durante el envejecimiento.
- Se debe a un desbalance hormonal. Disminución de testosterona y aumento de estrógenos.
- Se requiere una cuidadosa evaluación clínica, imagenológica y laboratorio, ya que obedece a múltiples causas.
- El tratamiento para las ginecomastias sintomáticas es variable: control de peso, ejercicios físicos, bloqueo hormonal y cirugía —liposucción y/o resección quirúrgica—, según el caso.
- Siempre tener en cuenta el cáncer de mama. Constituye el 0,9 a 1 % de los cánceres de mama y el 0,2 % de las malignidades en el hombre.

Desarrollo de la mama masculina

Antes del desarrollo puberal, la mama del varón y la de la hembra son similares. Con la pubarquia, la mama masculina desarrolla estructuras ductales retroareolares sin ramificaciones y escaso estroma circundante. Existe una moderada cantidad de tejido graso. Al no tener estimulación estrogénica las lobulares no se forman. El pezón es pequeño. La mama en el hombre no tiene función específica.

Concepto

La ginecomastia (del griego: *gyne*, femenino; *mastos*, mama) se define como el crecimiento o desarrollo del tejido mamario en el sexo masculino, palpable e histológicamente diferente de la grasa, pudiendo ser uni o bilateral y debida a múltiples causas. Requiere ser diferenciada de la lipomastia

—incremento de grasa sin tejido mamario—. Se trata de un trastorno muy frecuente, el cual en un buen número de casos no debe ser considerado una enfermedad; sin embargo, requiere, por parte del equipo médico, la experticia y conocimientos actuales para su correcta definición y adecuado tratamiento.

Se clasifican en ginecomastias fisiológicas —primarias— y secundarias —a un estímulo extra mamario—.

Las ginecomastias fisiológicas se observan en tres etapas de la vida, a saber neonatal, puberal y senil (1) (2).

- *Neonatal*: Se observa hasta en un 60 % de los neonatos masculinos y se debe al paso de estrógenos maternos por vía placentaria.
- *Puberal*: Ocurre a partir de los doce años (3) y se observa hasta en un 65 % de los adolescentes. Es transitoria, remitiendo en forma espontánea en un periodo de 1 a 2 años y en un grupo pequeño de pacientes (8 %) persiste por más de tres años. Viene dada por el desbalance hormonal —disminución de la relación testosterona-estrógenos—. Puede estar acompañada de signos inflamatorios con dolor, muchas veces exacerbado por la palpación.
- *Senil*: entre el 32 y 65 % de hombres de la tercera edad pueden desarrollar ginecomastia según resultados de autopsia (4) y viene dada por la conversión a través de aromatasas de los andrógenos a estrógenos. También es debida al aumento de peso y obesidad que se observa en este grupo etáreo.

En todas estas causas se asocia la disminución de la producción de los andrógenos, aumento de los estrógenos o un aumento en la síntesis de precursores de andrógenos a estrógenos. En cualquiera de estos casos ocurre una inversión en la relación andrógenos-estrógenos. Podríamos afirmar que fisiológicamente el estradiol es el estrógeno más importante, más activo biológicamente y la mayor cantidad de él proviene de la conversión periférica de la testosterona o la androstenediona.

La prolactina, hormona estimulante de la secreción láctea no tiene un rol evidente en el desarrollo de la ginecomastia (5).

Las ginecomastias patológicas se resumen en las tablas 1 y 2.

TABLA 1	
GINECOMASTIAS PATOLÓGICAS	
Tumorales	Testicular
	Hipófisis
	Mama
	Adrenales
	Hígado
	Linfoma
	Leucemia
	Focos Ectópicos de Gonadotrofina
	Coriónica
Endocrinológicas	Hipogonadismo
	Síndrome de Klinefelter
	Resistencia a los Andrógenos
	Hermafroditismo
	Defectos enzimáticos de la síntesis de Testosterona
	Atrofia o daño testicular
	Hipertiroidismo
	Alta Concentración de Aromatasas
Déficit de Corticoides	
Enfermedades Crónicas	Hepáticas
	Renales
	Malnutrición
	Fibrosis Quística
	HIV / SIDA
	Colitis Ulcerativa
<p>Carol J. Singer-Granick, MD; Mark S. Granick, MD Gynecomastia: What the Surgeon Needs to Know ePlasty. 2009;9:41-51. En: www.medscape.com/viewarticle/711880</p>	

Es importante destacar que las mismas patologías que se observan en la mama femenina se presentan en la masculina, siendo muy discutible la asociación entre ginecomastia y carcinoma mamario en el hombre sin que exista una comprobación científica de contundencia.

TABLA 2	
DROGAS QUE PUEDEN OCASIONAR GINECOMASTIA	
Relacionadas con la actividad estrogénica	Citrato de Clomifeno
	Dietilestilbestrol
	Digital
	Estrógenos
	Heroína
	Anticonceptivos orales
	Tamoxifeno
	Cannabis / Marihuana
Inhibidores de la Testosterona o su síntesis	Antineoplásicos
	Cimetidina
	Ciproterona
	Penicilamina
	Diazepam
	Finasteride
	Flutamida
	Ketoconazol
	Fenitoina
	Espironolactona
	Medroxiprogesterona
Aumento de la síntesis de estrógenos por testículos	Acetato de Leuprolida
	Acetato de Goserelina
Mecanismo Ideopático	Gonadotrofina Coriónica Humana
	Amiodarona
	Bumetanida
	Busulfan
	Calcitonina
	Domperidona
	Etionamida
	Furosemida
	Isoniazida
	Metildopa
	Nifedipina
	Reserpina
	Sulindac
	Teofilina
	Antidepresivos Tricíclicos
	Verapamilo

Carol J. Singer-Granick, MD; Mark S. Granick, MD Gynecomastia: What the Surgeon Needs to Know ePlasty. 2009;9:41-51.
En: www.medscape.com/viewarticle/711880

Evaluación

Además de un completo y exhaustivo interrogatorio para descartar causas patológicas de ginecomastia, se debe realizar un examen físico detallado y una evaluación paraclínica integral.

De acuerdo al examen físico, la ginecomastia la podemos clasificar en:
(1)

- Grado I: Leve aumento del tejido mamario sin piel
- Grado II: Aumento moderado del tejido mamario con o sin piel
- Grado III: Agrandamiento visible con piel extra o en exceso

A la palpación debemos examinar toda el área mamaria, identificando contextura, nódulos con sus características —movilidad, dolor, cambios de temperatura— y secreciones a través del complejo areola pezón. El paciente generalmente se presenta con un aumento de volumen en región mamaria, a menudo unilateral, muchas veces doloroso y desagradable desde el punto de vista cosmético. Típicamente encontramos un disco retroareolar móvil, con márgenes definidos mas no exactamente demarcados. Se debe prestar singular atención a una masa firme, excéntrica, no bien definida, fija y retráctil, lo cual hace sospechar una lesión maligna.

En hombres que practican fisico culturismo y que usan esteroides anabolizantes, la ginecomastia es una afección común.

Igualmente debemos practicar una evaluación física abdominal con énfasis en área hepática y exploración testicular.

Investigar hábitos. Drogas recreacionales como alcohol, esteroides anabólicos, marihuana (*cannabis sativa*), heroína, morfina y metadona podrían estar involucradas en el desarrollo de la ginecomastia.

Todos estos datos deben ser registrados debidamente en la historia clínica.

Paraclínicos

Imágenes mamarias:

- Ecografía Mamaria en todos los pacientes (importante para evaluación de masas y porcentaje de tejido adiposo).
- Mamografía en aquellos pacientes mayores a 35 años, o con aumento de volumen mamario de rápido crecimiento (sospecha de patologías neoplásicas).

Laboratorio (6) (7)

- Perfil hormonal sexual (testosterona, estrógenos, progesterona, prolactina, FSH, LH, BHCG).
- Perfil hormonal tiroideo
- Perfil de funcionalismo hepático y renal
- Otros: de acuerdo a resultados anteriores y según la sospecha de la causa.

Punción percutánea

Preferimos la punción con aguja de corte guiada por ultrasonido en caso de duda.

Tratamiento

El tratamiento de la ginecomastia variará de acuerdo a su causa.

- Ginecomastia neonatal: se resuelve espontáneamente al pasar el estímulo de los estrógenos transplacentarios.
- Ginecomastia puberal: en muy pocas ocasiones se decide tratamiento quirúrgico, ya que como se comentó anteriormente, apenas el 8 % de los casos persisten pasados tres años (ver figuras 1,2 y 3)



Figura 1. Ginecomastia puberal.

Aunque el tratamiento con bloqueo hormonal *no ha sido aprobado*, algunos autores (8) han considerado su uso, observando una disminución del volumen de la ginecomastia y el dolor asociada a ella en aquellos pacientes que habían sido tratados con Tamoxifeno.



Figura 2. Ginecomastia puberal.

Estudios esporádicos con empleo de testosterona con diferentes resultados incluyen empeoramiento de la patología por aromatización periférica (9).



Figura 3. Ginecomastia puberal.

Otros ensayos con citrato de clomifeno han sido reportados en pacientes prepuberales con 64 % de respuesta satisfactoria (10). El Danazol ha mostrado ser medianamente efectivo, con un tiempo de respuesta largo 6 a 12 semanas con dosis muy variable (11) (12) (13) (14).

Se ha postulado que los inhibidores de Aromatasa podrían tener un papel en el tratamiento; sin embargo, no hay estudios relevantes (15) (16).

Deseamos enfatizar que, aunque no existe un claro consenso acerca del tratamiento medicamentoso de la ginecomastia porque no se han realizado estudios formales con un número de pacientes y seguimiento a largo plazo apropiados, el uso de Tamoxifeno 20 mg diario parece ser el tratamiento más documentado y forma parte de nuestro protocolo.

Prevención

En pacientes con sobrepeso y obesidad las medidas van dirigidas a tratar de lograr un adecuado peso para la talla y así podrían obtenerse resultados importantes.

Un grupo especial lo constituyen aquellos pacientes con cáncer de próstata con bicalutamida, ya que la incidencia de ginecomastia es de hasta 73 % con esta medicación sola, al sumar Tamoxifeno 20 mg diarios se reduce al 10 % y al 51 % en aquellos con Anastrozole 1 mg diario (17) (18).

La radioterapia profiláctica en este grupo de pacientes es efectiva; sin embargo, no se emplea con frecuencia.

En nuestro centro preferimos el Tamoxifeno para la prevención.

Cirugía

Su finalidad es buscar que el paciente obtenga de nuevo el aspecto de un tórax del sexo masculino y se emplea cuando el tratamiento médico no ha sido satisfactorio.

La escogencia de las diferentes técnicas quirúrgicas dependerá de la forma y distribución del tejido mamario y de la grasa en cada caso particular (19) (20) (21) (ver figura 4).



Figura 4. Diseño cirugía.

Las técnicas empleadas son:

- Adenoginecomastectomía: Consiste en la resección del tejido mamario conservando el complejo areola pezón. Es una Mastectomía subcutánea. Se puede practicar con resección de piel en aquellos casos donde existe un exceso importante (22).
- Liposucción: Técnica a escoger en aquellos casos donde la ginecomastia es a predominio graso.
- Mixta: Cuando empleamos una combinación de ambas técnicas. Los casos ideales para esta combinación son ginecomastias grandes, adiposas, con grandes remanentes de piel.

Adenoginecomastectomía

Existen múltiples incisiones descritas en la literatura, pero la de preferencia en nuestro centro de trabajo es la incisión periareolar inferior, pudiendo practicar prolongaciones transversales de las incisiones en aquellos casos de gran volumen.

Previo al acto quirúrgico, y con el paciente despierto y en posición sentada dibujamos el perímetro del tejido mamario de forma tal que al momento de la intervención quirúrgica esté delimitado el alcance de la cirugía.

Posterior a la inducción anestésica, procedemos a infiltrar el tejido mamario con una solución compuesta a partes iguales con Lidocaina al 1% y Solución fisiológica 0,9 más Adrenalina de común acuerdo con el anestesiólogo. El objetivo de esta maniobra es facilitar la hidrodisección separando

el tejido glandular del resto de los planos —subcutáneo y aponeurótico— y facilitar la hemostasia.

De rutina, y posterior a culminar la resección, colocamos un drenaje de succión continua de silicón por 3 a 7 días según el gasto, el cual es cuantificado diariamente.

En la cura operatoria procedemos al uso de un vendaje tipo faja la cual mantenemos por una semana, facilitando la prevención de hematomas y/o seromas. En el posoperatorio mediato y hasta por 6 semanas ordenamos que el paciente emplee una faja elástica.

Liposucción

Se procede al igual que en el caso anterior, marcar el contorno del volumen mamario con el paciente en posición vertical. Al tener el paciente anestesiado, infiltramos toda el área a intervenir con la solución de hidrodissección-hemostática ya descrita. Se practica una incisión en el surco submamario de unos 5mm de longitud, a través de la cual se introducen cánulas de liposucción. El movimiento y la resección deben ser uniformes, yendo de lo profundo a lo superficial, levantando la mama de manera tal que se evite perforar la aponeurosis. Rara vez dejamos drenajes (ver figuras 5 y 6).

Una vez terminada la intervención, el paciente sale con un vendaje o faja que cubre el perímetro del tórax.



Figura 5. Liposucción mamaria.



Figura 6. Liposucción mamaria.

Mixta

En esta modalidad, primero efectuamos la liposucción y en un segundo tiempo efectuamos la resección, incluyendo la excéresis de piel en casos donde exista un gran remanente. En ocasiones combinamos la desepitelización para poder reubicar el complejo areola pezón.

Recientemente hemos empleado una combinación de liposucción para remover la grasa y mamotomía —técnica de corte y aspiración al vacío— para el tejido fibroglandular. Se trata de un procedimiento mínimamente invasivo que es sumamente efectivo y puede realizarse bajo guía ecográfica.

Independientemente de la técnica quirúrgica empleada, siempre se debe dejar una discreta cantidad de tejido subareolar para evitar retracciones y deformidades estéticas.

Bibliografía

1. Oroz J, Pelay M, Roldán P. Ginecomastia. Tratamiento quirúrgico Anales. 2005. www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol28/sup2/suple12a.html.
2. Singer-Granick CJ, Granick MS. Gynecomastia: What the Surgeon needs to know ePlasty. 2009;(9): p. 41-51.

3. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med.* 1993;(328): p. 490-495.
4. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med.* 2007; 357(12): p. 1229-1236.
5. Pensler JM, Silverman BL, Sanghavi J, Goolsby C, Speck G, Brizio-Molteni L. Estrogen and progesterone receptors in gynecomastia. *Plast Reconstr Surg.* 2000;(106): p. 1011-1013.
6. Cakan N, Kamat D. Gynecomastia: evaluation and treatment recommendations for primary care providers. *Clin Pediatr.* 2007;(46): p. 487-490.
7. Martínez J, Lewi JE. An Unusual Case of Gynecomastia Associated With Soy: Discussion. *Endocrine Practice.* 2008; 14(4): p. 415-418.
8. Ting AC, Chow LW. Comparison of tamoxifen in the management of idiopathic gynecomastia. *Am Surg.* 2000;(66): p. 38-42.
9. Eberle AJ, Sparrow JT, Keenan BS. Treatment of persistent gynecomastia with dihydrotestosterone heptanoate. *Journal of Pediatrics.* 1986;(109): p. 144-149.
10. Le Roith D, Sobel R, Glick SM. The effect of clomifene citrate on pubertal gynecomastia. *Acta Endocrinol.* 1980;(95): p. 651-653.
11. Bucle R. Danazol therapy in gynecomastia; recent experience and indications for therapy. *Postgraduate Medical Journal.* 1979; 55(5): p. 71-78.
12. Daniels IR, Layer GT. How should gynecomastia be managed? *Australian and New Zealand Journal of Surgery.* 2003;(73): p. 213-216.
13. Jones DJ, Holt SD, Surtees P, al e. A comparison of danazol and placebo in the treatment of adult idiopathic gynecomastia: results of a prospective study of 55 patients. *Annals of the Royal College of Surgeons of England.* 1990;(72): p. 296-298.
14. Hanvadi S, Banerjee D, Monypenny IJ, al e. The role of tamoxifen in the management of gynecomastia. *Breast.* 2006;(15): p. 276-280.
15. Braunstein GD. Aromatase and gynecomastia. *Endocrine related cancer.* *N Engl J Med.* 1999;(6): p. 315-324.
16. Miller WR, Jackson J. The therapeutic potential of aromatase inhibitors. *Expert opinion in Investigative drugs.* 2003;(12): p. 337-351.

17. Saltzstein D, Sieber P, Morris T, al e. Prevention and management of bicalutamide-induced gynaecomastia and breast pain: randomized endocrinologic and clinical studies with tamoxifen and anastrozole. Prostate cancer and Prostatic disease. 2005;(8): p. 75-83.
18. Perdona S, Autorino R, De Placido S, al e. Efficacy of tamoxifen and radiotherapy for prevention and treatment of gynaecomastia and breast pain caused by bicalutamide in prostate cancer: a randomised controlled trial. Lancet Oncology. 2005;(6): p. 295-300.
19. Thoroughgood V. Gynaecomastia. 2016 April 13..
20. Rahmani S, Turton P, Shaaban A, Dall B. Overview of gynecomastia in the modern era and the Leeds Gynaecomastia Investigation algorithm. Breast J. 2011;(17): p. 246-255.
21. Schröder L, Rudlowski C, Walgenbach-Brünagel G, Leutner C, Kuhn W, Walgenbach K. Surgical Strategies in the Treatment of Gynecomastia Grade I-II: The Combination of Liposuction and Subcutaneous Mastectomy Provides Excellent Patient Outcome and Satisfaction. Breast Care. 2015;(10): p. 184-188.
22. Lanitis S, Starren E, al e. Surgical management of gynaecomastia: outcomes from our experience. The Breast. 2008; 17(6): p. 596-603.

CAPÍTULO XIX
ANOMALÍAS CONGÉNITAS Y ADQUIRIDAS DE
LA GLÁNDULA MAMARIA

MIGUEL JOSÉ SAADE AURE¹
RAMÓN ANTONIO SAADE CÁRDENAS²

¹ Individuo de Número. Sillón II. Academia Nacional de Medicina. Profesor Titular Jubilado de la Universidad Central de Venezuela.

² Profesor Agregado de la Universidad Central de Venezuela.

Las anomalías de la glándula mamaria pueden ser congénitas cuando están presentes desde el nacimiento, otras veces son adquiridas; es decir, las mamas en el nacimiento son normales, pero en el transcurso de la vida se modifican y experimentan alteraciones.

Se han descrito diversas alteraciones en la morfología y estructura de la glándula mamaria, como resultado de variaciones en los mecanismos reguladores de su desarrollo.

Puede decirse que, en conjunto, las anomalías del desarrollo mamario no son infrecuentes, lo que ocurre es que, en muchos casos, por tratarse de pequeñas alteraciones no se les concede importancia y en otros, no se investigan en las exploraciones clínicas habituales. Sin embargo, cuando se considera su posible existencia y se buscan sistemáticamente, se pueden encontrar anomalías de número, tamaño, forma y localización. En una gran cantidad de casos, muchas de las formaciones consideradas inicialmente simples verrugas o lunares resultan ser verdaderos pezones.

Múltiples factores, como la herencia, el sexo y la raza, intervienen en la aparición de las anomalías del desarrollo de la glándula mamaria, dificultando el establecimiento de su frecuencia. Así, diversos estudios muestran resultados estadísticos divergentes en cuanto a la existencia de estas anomalías. Por ejemplo, Famá y colaboradores (1) señalan una frecuencia entre el 0,4 y 6,0 %, presentes en la población general, mientras que Lesavoy y colaboradores (2) y Down y colaboradores (3) reportan de 2 a 6 %; Prat-Calero y colaboradores (4) señalan la presencia de tejido mamario ectópico en 6 % de las mujeres y Fernández-Cid y Rivas (5) señalan que, en conjunto, las anomalías del desarrollo pueden alcanzar hasta un 10 % de las mujeres.

En cuanto a los sitios de distribución, la politelia es más frecuente en la superficie anterior del tórax; por su parte, la polimastia se localiza con mayor frecuencia en la axila. La ubicación axilar es más llamativa para la paciente, induciéndola a ir a la consulta médica, mientras que la torácica, suele pasar inadvertida o se le deja de conceder importancia (6).

Desde el punto de vista embriológico, la glándula mamaria deriva del ectodermo y del mesodermo, el parénquima se origina del ectodermo, mientras el estroma proviene del mesodermo (7).



Figura 1. Línea láctea o mamaria.

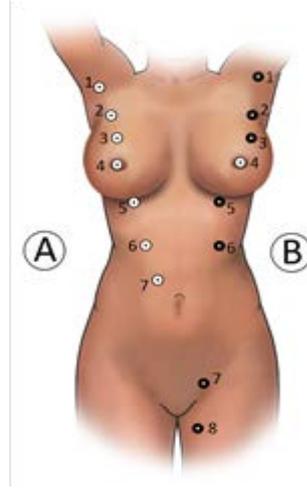


Figura 2. Ubicación de la polimastia a lo largo de la línea o cresta mamaria: **A)** según Williams; **B)** según Merkel.

Los primeros indicios de la formación de las mamas surgen alrededor de la sexta semana del desarrollo embrionario con la aparición de un cordón epitelial —línea láctea—, que consiste en dos líneas engrosadas del ectodermo epidérmico que van a lo largo de cada lado del cuerpo, desde la futura región axilar hasta la inguinal. Al cabo de un tiempo, el cordón desaparece quedando solo siete puntos diminutos o papilas, cada uno de los cuales representa el enlace epitelial de la futura mama. Al nacer, solo persiste un par y se desarrollan las glándulas mamarias en el quinto espacio intercostal en la línea media clavicular (8) (9) (10) (ver figura 1). En la figura 2 se ilustra la ubicación correspondiente a los siete pares de glándulas mamarias que, según Williams, tendrían los primitivos antepasados del hombre, la distribución más amplia la señala Merkel llegando hasta la región inguinal y a la parte supero interna del muslo (6).

Conviene separar las anomalías del desarrollo de la glándula mamaria, dependiendo de si estas corresponden a un aumento o a una disminución en el número o en el tamaño, considerándose así las anomalías en el sentido de “más” o de “menos” respectivamente. Cualquiera de ellas puede referirse a toda la mama o solamente al pezón (6).

Anomalías en el sentido de “más”

A.- En la mama:

Cuando aparecen más de dos mamas por individuo, se habla de hiper-mastia o polimastia, de mamas supernumerarias o de mamas accesorias. Este fenómeno se debe a un defecto en la involución de uno o varios botones embrionarios. Tales estructuras se sitúan habitualmente a lo largo de la línea láctea embriológica, es decir, desde la axila siguiendo la línea mamilar hasta la región inguinal e incluso hasta la parte superointerna del muslo, presentándose en cualquier tamaño y forma (11) (12) (13). También se describe la existencia de mamas supernumerarias en región glútea, parte posterior del cuello, cara, brazo, hombro y línea media dorsal, las que podrían explicarse por una prolongación dorsal de la cresta mamaria (ver figura 3).



Figura 3. Localización de mamas supernumerarias, descritas en la bibliografía en la mujer y el hombre. (5).

Por otra parte, cuando estas alteraciones aparecen fuera de la cresta mamaria, aunque cerca de ella, constituyen mamas ectópicas y cuando aparecen en una localización a distancia de la línea o cresta mamaria son mamas aberrantes, las cuales tienen mayor predisposición a la degeneración maligna (5) (6) (14) (15) (ver figura 4).

El tejido mamario accesorio puede presentarse en cualquier combinación de sus componentes o como elementos aislados: parénquima glandular, areola o pezón. Según los componentes mamarios que aparecen en su constitución se distinguen los siguientes tipos:

el embarazo y la lactancia. Cuando se trata de una mama supernumeraria completa, formada por tejido glandular y pezón, el diagnóstico es sencillo. Sin embargo, cuando se presentan constituidas solo de parénquima glandular, pero no de areola y pezón, pueden diagnosticarse de manera errónea como lipomas. Su naturaleza se pone de manifiesto cuando aumentan de tamaño, se congestionan y duelen durante la fase premenstrual, embarazo y lactancia. Asimismo, la mamografía muestra un tejido glandular en el caso de polimastia y un tejido adiposo en el caso del lipoma (ver figura 7). Estas anomalías tienen clara indicación quirúrgica para suprimir molestias y surge también una indicación de orden estético.

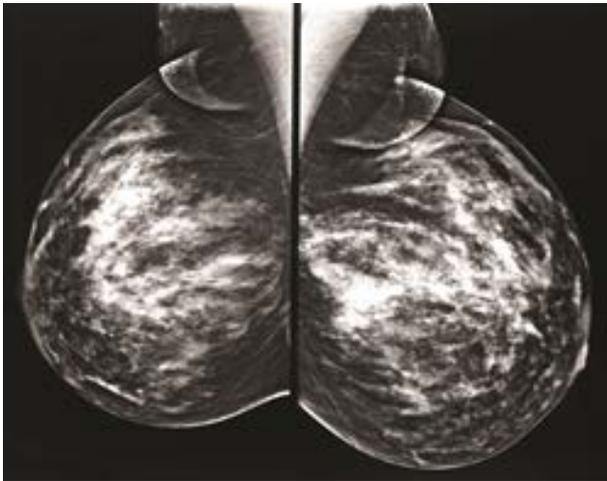


Figura 7. Mamografía: Proyección oblicua medio lateral. Muestra tejido glandular en ambas axilas.

Las mamas supernumerarias pueden experimentar los mismos cambios hormonales que el tejido mamario normal; por lo tanto, son susceptibles de desarrollar todas las enfermedades que afectan a la mama normal, como los fibroadenomas, quistes y carcinomas (4) (5) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26). En la figura 8 se observa la región axilar de una paciente que presentaba una masa que por ultrasonido resulto ser un quiste. Se ha llegado a la conclusión que se debe extirpar toda polimastia confirmada, especialmente si se trata de una mama aberrante dado que su predisposición al cáncer es mucho mayor (6). La localización más frecuente de estos carcinomas es la axila, pero también pueden aparecer en la región paraesternal, subclavicular, submamario y región vulvar. El carcinoma más frecuente es de tipo ductal, pero los medulares, papilares y lobulares infiltrantes han sido reportados también (19).

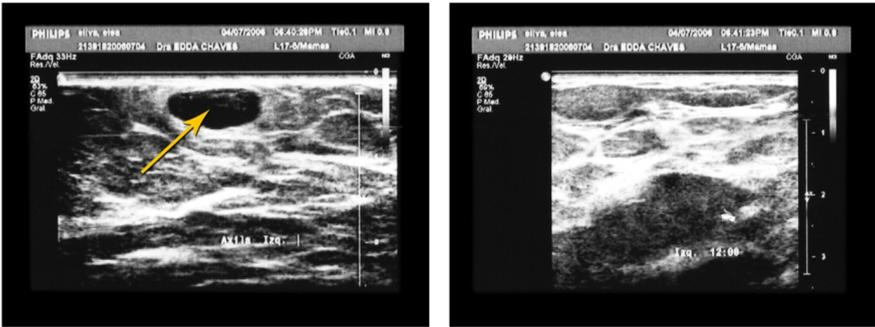


Figura 8. Quiste axilar izquierdo, en una mujer de 40 años (EE.UU.).

B.- En el pezón:

Hipertelias, politelias. Con estos términos se denominan las alteraciones en número por exceso.

La politelia es, por lo general, un pezón rudimentario de 2 o 3 mm de diámetro, rodeado de una pequeña areola que no suele sobrepasar los 5 mm de diámetro y lo más frecuente es que esté ubicado en la región anterior del tórax, a lo largo de la línea o cresta mamaria (6) (ver figura 9). Estos pezones pueden situarse en plena areola o por fuera de ella, si está cerca, es accesorio y si está lejos, es aberrante. Puede haber dos o más pezones dentro de la areola, (27) cada uno de ellos conectado con una porción del sistema canalicular (ver figura 10). También pueden existir varias areolas independientes y separadas, cada una con su propio pezón, ubicadas sobre la misma mama. En la axila se pueden encontrar politelias puras.



Figura 9. Politelia.



Figura 10. Pezón doble.

Según los componentes que aparezcan en su constitución, se distinguen los siguientes tipos:

- Politelias completas: cuando existe una areola y un pezón que pueden ser rudimentarios.
- Politelias mamilares: solo se desarrolla el pezón.
- Politelias areolares: caracterizadas por la presencia de una areola sin que se forme el pezón.
- Politelias pilosas: en el caso de que se desarrolle un grupo de folículos en lugar de la areola.
- Politelias melánicas: se manifiestan como una mancha pigmentada por hipermelanosis epidérmica, que remeda una areola, su existencia aun se discute (5).

El tratamiento de la politelia es sumamente sencillo y su extirpación se efectúa casi siempre por razones estéticas.

Anomalías de forma del pezón y la areola

Las anomalías congénitas de forma del pezón suelen ser frecuentes, entre ellas cabe distinguir: a.- el pezón plano, el cual puede dificultar la succión del recién nacido e imposibilitar la lactancia materna; b.- pezón invaginado o invertido, el cual se encuentra constantemente retraído. La retracción del pezón se debe a un acortamiento de los conductos galactóforos y a un exceso de tejido fibroso entre dichos conductos; c.- pezón prominente, el cual debe diferenciarse del telotismo —conocido como protrusión o denominado de manera errónea como erección del pezón—, ya que no es un órgano eréctil, sino que se eleva debido a la contracción del músculo subareolar; d.- el pezón exageradamente grande (hipertrófico) se le llama macrotelia y

el pequeño (hipotrófico) se le llama microtelia; e.- pezón pediculado, más delgado en el área de implantación que en su extremo distal; f.- otras variedades de forma, como el pezón hendido, labiado o fisurado y el pezón umbilicado (6) (ver figuras 11 y 11a. Por su parte, en lo que respecta a la areola esta también puede ser prominente o retraída en exceso.

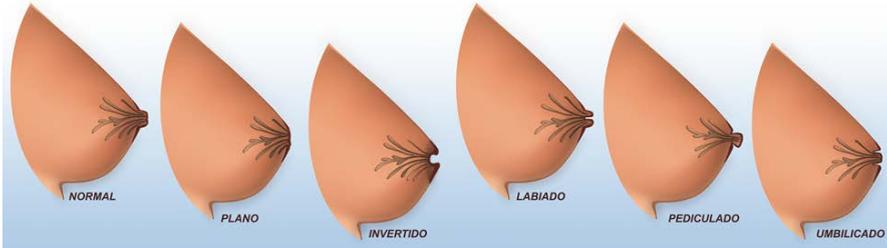


Figura 11. Anomalías morfológicas del pezón.

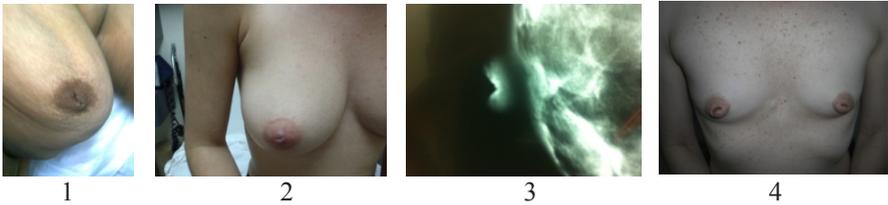


Figura 11A. 1 Pezón invaginado. 2 Pezón fisurado. 3 Mamografía de pezón fisurado. 4 Pezones umbilicados.

Anomalías en el sentido de “menos”

A.- En la mama:

Amastia: es la ausencia total de una o ambas mamas. Es una de las anomalías menos frecuentes de la mama. La agenesia mamaria se explica por una involución completa de todos los elementos del primordio mamario y constituye la más grave de todas las anomalías (28). La ausencia unilateral de la mama es más usual que la amastia bilateral. En ese caso, hay una ausencia de todos los componentes de la mama y en su lugar tan solo se encuentra piel torácica normal (ver figura 12). Este fenómeno, cuando es unilateral, coincide frecuentemente con anomalías del hemitórax de ese lado; sobre todo, atrofia del músculo pectoral. Alfred Poland describió que en los casos de amastia unilateral, se presenta una falta de músculo pectoral mayor y menor, de la cintura escapular y malformaciones del miembro superior homolateral. La hipoplasia o ausencia completa de la mama o pezón homolateral, defectos de los cartílagos costales y de las costillas 2, 3 y 4 o 3, 4 y



Figura 12. Amastia.

5, hipoplasia de los tejidos subcutáneos de la pared del tórax y braquisindactilia. A este conjunto de hallazgos clínicos que se presentan parcialmente o en su totalidad se conocen como síndrome de Poland.

El síndrome de Poland es unilateral, más frecuente en la mujer que en el hombre y es más común en el lado derecho, la etiología no está muy clara y es escasamente familiar. El tratamiento varía de acuerdo a las anomalías y su aspecto físico (29) (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37) (38) (39) (40) (41).

B.- En el pezón:

Atelia: la ausencia de pezón es aparentemente la menos común de todas las anomalías de la mama. Hay una falta de desarrollo de la areola y el pezón, a pesar que persiste el crecimiento del botón. Por lo tanto, la persona tendrá una glándula más o menos rudimentaria en ausencia de areola y pezón. En la exploración clínica se encuentra un nódulo subcutáneo constituido por tejido conectivo o adiposo. Cuando no existe un sistema canalicular que dé lugar a una salida a través del pezón, el tejido mamario involuciona (5).

Alteraciones en la forma de la mama

Las mamas normales son a menudo desiguales en cuanto a su tamaño, aunque perfectamente simétricas en cuanto a su contorno (16), predominando el volumen de la mama izquierda sobre el de la derecha. Entre las dos mamas se configura el valle intermamario o seno propiamente dicho, espacio muy variable dependiendo del volumen y del asiento mamario (ver figura 13).

Se admite en términos generales que la mama en la mujer adulta se extiende desde la segunda o tercera costilla hasta la sexta o séptima costilla y desde la línea para-esternal hasta la línea axilar anterior (6).

Las mamas pueden tener un predominio del diámetro antero posterior, dando lugar a mamas cónicas o piriformes. Si estos diámetros se reducen,



Figura 13. Mamas normales.

las mamas serán aplanadas o discoideas. Cuando los diámetros no varían desde su base hasta la parte más prominente, son cilíndricas o globulosas. Cuando hay menor diámetro en la base que en la superficie, son pediculadas. Por último, la pseudohipertrofia mamaria puede ocasionar las mamas péndulas, frecuentes en mujeres de edad avanzada (5).

La sinmastia, del griego *sin* “junto a” y *mastos* “mama” es la terminología para la confluencia medial de la mama que se reconoce como una membrana a todo lo largo de la línea media en las mamas y consiste en la fusión o confluencia pre-esternal de tejido, la cual se considera una anomalía de escasa frecuencia. En el tratamiento, el denominador común es la necesidad de resección de la piel pre-esternal (29) (42) (43) (ver figura 14).



Figura 14. Sinmastia.

Alteraciones del tamaño de la mama

Además de las anomalías mamarias que están presentes desde el nacimiento, existen otras que son adquiridas. Es decir, las mamas son normales al nacer, pero se modifican por un trastorno que aparece en determinado momento de la vida, como son las alteraciones de tamaño: hipertrofia o hipotrofia. El volumen normal de las mamas es muy difícil de determinar, pero, en general, es posible diferenciar un gran volumen o hipertrofia mamaria de un hipodesarrollo o hipotrofia mamaria.

El exceso de volumen de la mama es conocido como hipertrofia mamaria o macromastia, el cual puede afectar a una o ambas mamas. Este es un desarrollo excesivo de la glándula, el cual condiciona unas mamas grandes, voluminosas y que pueden originar graves trastornos físicos y psicológicos a las personas que lo padecen. En ocasiones, el tamaño llega a ser tan grande que se habla entonces de mamas gigantes o gigantomastia (44) (45) (46) (47) (ver figura 15). En general, existe una tendencia familiar y su desarrollo suele desencadenarse en la pubertad. Todas estas pacientes presentan síntomas físicos como dolor en el hombro, el cual corresponde a la zona de apoyo del sostén, y que, en casos graves, provoca una depresión muy evidente o incluso una ulceración por el apoyo y roce continuo. Las mujeres en este grupo, sufren además de molestias en la espalda por el peso de las mamas y dolor por congestión mamaria o por pequeñas zonas de necrosis de la grasa. En el pliegue submamario es frecuente la aparición de intertrigo, que es una afección inflamatoria por el contacto de la piel por sus caras. El pliegue submamario es asiento frecuente de inflamación cutánea y es un lugar



Figura 15. Gigantomastia en mujer de 55 años.

de elección para el anidamiento de gérmenes microbianos y micóticos que aprovechan la humedad y la maceración (5).

Aparte de estos problemas físicos, existen otros trastornos socio-psicológicos asociados como la disminución de la autoestima y dificultad para el uso de prendas de vestir. Las personas intentan esconder su prominencia mamaria adoptando una postura típica con cifosis dorsal. Estas pacientes tienen clara indicación de reducción mamaria.

En un porcentaje menor de casos la hipertrofia mamaria coincide con el embarazo, con la lactancia o con la obesidad.



Figura 16. Hipertrofia mamaria por el embarazo.

a.-Hipertrofia por el embarazo y por la lactancia: con motivo del embarazo o de la lactancia una o ambas mamas pueden aumentar desmesuradamente de tamaño y pasado dicho período no entran en regresión completa, quedando las mamas más voluminosas que antes. Con frecuencia, este aumento se debe a un predominio de tejido adiposo, el mayor peso, es la razón de la ptosis y la mama queda como una enorme masa péndula (48) (49) (ver figura 16).

b.- Hipertrofia por la obesidad: se ve con frecuencia en los distintos tipos de obesidad, una pronunciada hipertrofia bilateral de las mamas constituidas a expensas de la envoltura adiposa y no del tejido glandular como se ve en otras hipertrofias, por eso se denominan pseudohipertrofias, las que, por falta de turgencia, se convierten en mamas péndulas (6).

Hipotrofia mamaria

La falta de desarrollo de la mama se conoce como hipotrofia mamaria o hipomastia. Si el defecto de crecimiento es unilateral, resultará en una anismastia o asimetría mamaria, ya que las mamas presentan volúmenes distintos (ver figura 17). La hipotrofia mamaria puede deberse al hipogonadismo. Asimismo, puede ser ocasionado por agenesia ovárica, si la falta de desarro-



Figura 17. Asimetría mamaria.

llo mamario es total en la época de la pubertad. Una de las características del síndrome clínico originalmente descrito por Turner, en el cual hay disgenesia ovárica, es la falta de desarrollo mamario (5) (16) (50) (51) (52) (53) (54) (55) (56). Es una enfermedad genética caracterizada por la presencia de un solo cromosoma X, a las mujeres con síndrome de Turner les falta parte o todo un cromosoma X. En algunos casos se produce mosaicismo, es decir, que la falta de cromosoma X no afecta a todas las células del cuerpo. La condición se diagnostica ya sea al nacer, a causa de anomalías asociadas o en la pubertad cuando existe ausencia o retraso de la menstruación y no muestran signos de caracteres sexuales secundarios.

Otra causa es la ausencia de respuesta del tejido mamario, que puede presentarse cuando el desarrollo de la paciente, desde el punto de vista de los caracteres sexuales es normal, pero una o ambas mamas se desarrollan de manera deficiente (ver figura 18). La hipotrofia también se presenta en los casos de intersexualidad, manifestándose en un cuadro de virilismo (6).



Figura 18. Asimetría mamaria en una joven de 14 años.

La hipomastia o amastia adquirida por extirpación temprana de la glándula, es una observación excepcional que ocurre en la infancia, en niñas que maduraron prematuramente y, debido a un diagnóstico erróneo, donde se pensó en la presencia de un tumor, fueron sometidas a una resección glandular, eliminando por completo el primordio mamario en el período inicial del crecimiento (6) (30).

Diversos factores también pueden inducir hipoplasia mamaria, estos incluyen traumatismos, abscesos, biopsias (29) (30), toracotomías anterolaterales y posterolaterales y radioterapia (57) (58) (59) (60) (61).

La atrofia mamaria senil es la mama atrófica fisiológica que se presenta en la vejez.

Bibliografía

1. Famá F, Gioffré-Florio MA, Villari SA, Carusor R, Barresi V, Mazzei S, et al. Breast abnormalities: a retrospective study of 208 patients. *Ann Plast Surg.* 1995; 35(4): p. 356-360.
2. Lesavoy MA, Gómez A, Nejdil R, Yosspurg G, Syiau TJ, Chang P. Axillary breast tissue: clinical presentation and surgical treatment. *Ann Plast Surg.* 1996; 36(6): p. 661-662.
3. Down S, Barr L, Baidam AD, Bundred N. Management of accessory breast tissue in the axilla. *Chir Ital.* 2007; 59(4): p. 499-506.
4. Prat-Calero A, Stoyanov T, Valero A, Rueda J, Abad M, Moreno B, et al. Fibroadenoma de mama ectópica como diagnostico diferencial de la masa axilar solitaria. *Rev de Senología y Patol Mamaria.* 2010; 23(1): p. 226-227.
5. Fernández-Cid A, Rivas D. Anomalías del desarrollo mamario. In Fernández-Cid A, editor. *Patología mamaria.*; 1982. p. 143-149.
6. Uriburu JV. *La Mama.* 2nd ed. Buenos Aires: López Libreros Editores; 1997.
7. Garrott J. *Mama.* In Harkins HN. *Principios y Practicas de cirugia.* Mexico DF: Editorial Interamericana; 1965. p. 444-471.
8. Moore KL, Persaud TV. *Embriología clínica.* 9th ed. Barcelona: Editorial Gea Consultaría SLL; 2009.

9. Langman. Embriología médica. 9th ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2004.
10. Rehman I. Embriology and anatomy of the breast. In Stephen H, Patrick HJ, Ranven K, Snyderman R, Urban J, editors. The breast. Saint Louis: Mosby Co; 1978. p. 3-32.
11. De Cholnoky T. Accessory breast tissue in the axilla. New York J Med. 1951;(51): p. 2245–2248.
12. Greer K. Accessory axillary breast tissue. Arch Dermatol. 1974;(109): p. 88-89.
13. Ortu E, Qaziq H. Polymastia. In Bergsma D, editor. Birth Defects Compendium. New York: Alan R. Liss, Inc; 1979. p. 874.
14. Camisa C. Accessory breast on the posterior thigh of a man. J. Am. Acad. 1980; 3(5): p. 467-469.
15. Nieves F, Alemán C, Martínez F. Ectopia mamaria bilateral. A propósito de un caso. Rev de Senología y Patol Mamaria. 2010 Octubre; 21(10): p. 278.
16. Haagensen CD. Enfermedades de la Mama. 2nd ed. Buenos Aires: Editorial Beta; 1973.
17. Conde DM, Torresan RZ, Kashimoto E, Carvalho LE, Cardoso Filho C. Fibroadenoma in axillary supernumerary breast: case report. Sao Paulo Med J. 2005; 123(5): p. 253-255.
18. Sánchez M, Iglesias E, Fernández A, García A, Tang K, Gasca M, et al. Carcinoma primario en mama ectópica axilar. Rev de Senología y Patol Mamaria. 2010 Octubre; 23(1): p. 224.
19. Tresserra F, Domínguez M, Martínez M, Fabra G, Fernández-Cid C, Castilla M, et al. Carcinoma in ectopic breast tissue. Rev de Senología y Patol Mamaria. 2010 Octubre; 23(1): p. 227-228.
20. Artura A, Delgado C, García E, Estévez A, Sánchez M, Robles A, et al. Fibroadenoma vulvar. Rev de Senología y Patol Mamaria. 2010 Octubre; 21(1): p. 291.
21. Acedo-Díaz F, Guerra J, Novales G, Gómez A, Mendisofal L. Carcinoma sobre mama accesoria. Hospital de la Merced, Osuna. Córdoba. España. Rev de Senología y Patol Mamaria. 2010; 23(1): p. 257-258.

22. Kahraman-Cetintas S, Turan-Ozdemir S, Topal U, Kurt M, Gokgoz S, Saraydaroglu O, et al. Carcinoma originating from aberrant breast tissue. A case report and review of the literature. *Tumori*. 2008; 94(3): p. 440-443.
23. Brightmore T. Cystic lesión of a dorsal supemumerary breast in a male. *Proc R Soc Med*. 1971;(64): p. 662-663.
24. Guerry R, Pratt-Thomas H. Carcinoma of super- numerary breast of vulva with bilateral mammary cáncer. *Cancer*. 1976;(38): p. 2570.
25. Hassim A. Bilateral fibroadenoma in supemumerary breasts of the vulva. *J Obstet Gynaecol. Br Commonw*. 1969;(76): p. 275-277.
26. Doblado B, Torres N, Naranjo M, Salido S, Rodríguez A, Posada M, et al. Carcinoma de mama localmente avanzado sobre mama aberrante axilar. *Rev de Senología y Patol Mamaria*. 2010 Octubre; 23(1): p. 283.
27. Abramson D. Bilateral intra areolar polythelia. *Arch. Surg*. 1975;(110): p. 1255.
28. Goldenring H, Crelin E. Mother and daughter with bilateral congenital amastia. *Yale. J Biol Med*. 1961;(33): p. 466-467.
29. Bland K, Beenkens S, Copeland III E. Mama. In *Principios de cirugía*. México DF: Editorial Interamericana; 2006. p. 453-499.
30. Bland K, Romrell LJ. Congenital and acquired disturbances of breast development and growth. In Bland K, Copeland III E, editors. *The breast: comprehensive management of begin and malignant diseases*. EEUU: W.B. Saunders Company; 1991. p. 69-86.
31. Urschel HJ, Byrd H, Sethi S, Razzuk M. Poland's syndrome: improved surgical management. *Ann Thorac Surg*. 1984;(37): p. 204-211.
32. Mace J, Kaplan J, Schanberger J, al e. Poland's syndrome: report of seven cases and review of the literature. *Clin Pediatr*. 1972;(11): p. 98-102.
33. Amoroso P, Angelats J. Latissimus dorsimy ocutaneous flap in Poland syndrome. *Ann Plast Surg*. 1981 April; 6(4): p. 287-290.
34. David T. Nature and etiology of the Poland anomaly. *N. Engl J Med*. 1972;(287): p. 487.

35. Seyfer A. Poland's anomaly. Natural history and long-term results of chest wall reconstruction in 33 patients. *Ann Surg.* 1988;(208): p. 776-782.
36. Poland A. Deficiency of the pectoral muscles. *Guy's Hospital Reports, London.* 1841;(6): p. 191-193.
37. Cobben J, Robinson P, Van Essen AJ. Poland anomaly in mother and daughter. *Am J Med Genet.* 1989;(33): p. 519-521.
38. Pérez-Aznar J, Urbano J, García E, Quevedo P, Ferrer L. Breast and pectoralis muscle hypoplasia. A mild degree of Poland's syndrome. *Acta Radiol.* 1996;(37): p. 759-762.
39. Gatti J. Poland's deformity reconstructions with a customized, extrasoft silicone prosthesis. *Ann Plast Surg.* 1997;(39): p. 122-130.
40. Marks M, Argenta L, Izenberg P, Mes L. Management of the chest-wall deformity in male patients with Poland's syndrome. *Plast Reconstr Surg.* 1991;(87): p. 674-678.
41. Costa S. Tratamiento quirúrgico del Síndrome de Poland con omento transposto por videolaparoscopia. *Mastologia.* 1998;: p. 1986.
42. Spence R, Feldman J, Ryan JJ. Symmastia: the problem of medial confluence of the breasts. *Plast Reconstr Surg.* 1984;(73): p. 261.
43. McKissock P. Discussion of symmastia: the problem of medial confluence of the breast. *Plast Reconstr Surg.* 1984;(73): p. 267-269.
44. Parham K. Gigantomastia: report of a case. *Obstet Gynecol.* 1961;(18): p. 375-379.
45. Lewison E, Jones G, Trimble F, Da Lima L. Gigantomastia complicating pregnancy. *Surg Gynecol Obstet.* 1960;(110): p. 215-223.
46. Lorino C, Finn M. Unilateral juvenile hypertrophy of the breast. *Br J Radiol.* 1987;(60): p. 193.
47. Nolan J. Gigantomastia: Report of a case. *Obstet Gynecol.* 1962;(19): p. 526-529.
48. Luchsinger J. Bilateral Mammary Hypertrophy During Pregnancy. *Rev Obstet Ginec Venez.* 1960;(20): p. 707-710.

49. Moss T. Gigantomastia with pregnancy. *Arch Surg.* 1968;(96): p. 27.
50. Mattson C. Trastornos genéticos y congénitos. In *Salud-Enfermedad: un enfoque conceptual.* Madrid.; 2006. p. 143-144.
51. Nussbaum R, McInnes R, Willard H. Thomson and Thomson genetics in medicine. 6th ed.; 2001.
52. Newberger DS. Down syndrome: Prenatal risk assessment and diagnosis. *American Family Physician.* 2000;(62): p. 825-832, 837-838.
53. Wald N, Watt H, Hacshaw A. Integrated Screening For Down's Syndrome Based On Tests Performed During The First And Second Trimesters. *New Eng Med J of Med.* 1999;(341): p. 61-467.
54. Rosenfeld R. Turner's syndrome: a growing concern. *Journal of pediatrics.* 2000; 137(4): p. 443-444.
55. Saenger P. Turner's syndrome. *N Engl J Med.* 1996;(335): p. 1749-1754.
56. Elsheikh M, Dunger D, Conway G, al e. Turner's syndrome in adulthood. *Endocrine Reviews.* 2000;(21): p. 120-140.
57. Cherup L, Siewers R, Futrell J. Breast and Pectoral Muscle Maldevelopment after Anterolateral and Posterolateral Thoracotomies on Children. *Annals of Thoracic Surgery.* 1986;; p. 492-497.
58. Mathews D. Treatment of hemangioma. *Br J Plast Surg.* 1953;(6): p. 83.
59. Moss T. *Therapeutic Radiology* St. Louis: C. V. Mosby Co; 1959.
60. Underwood G, Gaul L. Disfiguring sequelae from radium therapy: Results of treatment of a birthmark adjacent to the breast of a female infant. *Arch. Dermat.* 1948;(57): p. 918-921.
61. Weidman A, Zimany A, Kopf A. Underdevelopment of the Human Breast After Radiotherapy. *Arch Derm.* 1966;(93): p. 708-710.

CAPÍTULO XX
FACTORES DE RIESGO EN CÁNCER DE MAMA

DR. RAMÓN PÉREZ BRETT

Factores de riesgo en cáncer de mama

Un factor de riesgo es cualquiera que signifique la posibilidad de padecer una enfermedad, tal como el cáncer.

Tener uno o varios factores no significa que padecerá la enfermedad. La mayoría de las mujeres que tienen uno o más factores de riesgo para cáncer de mama, nunca desarrollan la enfermedad. Sin embargo, muchas mujeres con cáncer de mama, no poseen factores de riesgo aparente. Algunos de estos factores de riesgo son inevitables; otros, pueden modificarse. No todos los factores aumentan el riesgo por igual. Algunos, como el genético, aumentan el riesgo más que otros. No se conoce exactamente por qué una mujer desarrolla un cáncer de mama; aunque tenga uno o más factores de riesgo, no hay manera de probarlo (1) (2).

Los factores de riesgo ayudan a seleccionar las pacientes para los programas de pesquisa y otras medidas preventivas. A cada paciente se le debe determinar su riesgo personal para cáncer de mama, según su propia circunstancia.

Género

El solo hecho de ser mujer es el factor de riesgo más importante para desarrollar un cáncer de mama. La exposición continua al efecto promotor de crecimiento de las hormonas femeninas de estrógeno y progesterona, es la principal causa del desarrollo de cánceres de mama. Uno de cada cien casos de cáncer de mama se presenta en el hombre.

Envejecimiento

El riesgo de desarrollar un cáncer de mama aumenta con la edad. Aproximadamente, uno de cada ocho cánceres invasivos de mama aparecen en mujeres menores de 45 años, mientras que dos de cada tres cánceres de mama invasivos se encuentran en pacientes mayores de 55 años.

Basándose en estos hechos, la mayoría de los grupos de estudio recomiendan comenzar los programas de pesquisa a los 40 años, con estudios mamográficos anuales o bianuales y luego anualmente, a partir de los 50. Después de los 70, pueden solicitarse las mamografías cada dos años, considerando el lento crecimiento tumoral a estas edades.

Tabla N° 1.

El Riesgo para el Cáncer de Mama Aumenta con la Edad	
30-39 años	0,44% (1 en 227)
40-49 años	1,49% (1 en 67)
50-59 años	2,79% (1 en 36)
60-70 años	3,38% (1 en 8)

Fuente: National Cancer Institute www.cancer.org 2004

Genéticos

Las mutaciones de ciertos genes pueden causar que algunas células se transformen en malignas. Aproximadamente, del 5 al 10% son hereditarios, resultado directo de defectos genéticos —mutaciones—, heredadas de un padre.

BRCA1 y BRCA2

Son las causas más comunes de cánceres de mama hereditarias (3) (4) (5) (6). En células normales, estos genes previenen el cáncer elaborando proteínas que mantienen estas células de crecimiento anormal. Si se hereda una copia mutada de alguno de estos genes, se obtiene un alto riesgo de desarrollar un cáncer. El riesgo puede alcanzar hasta un 80 %. Tienden a manifestarse en mujeres jóvenes y frecuentemente, bilateralmente. También, poseen un riesgo aumentado para desarrollar otros cánceres, particularmente, ovario.

Son frecuentes en mujeres judías askenazíes —europeas del este— pero pueden aparecer en cualquier raza o grupo racial.

Se pueden realizar estudios genéticos para BRCA1 y BRCA2 en pacientes cuyos grupos familiares incluyan dos o más integrantes con cáncer de mama y pueden ser de utilidad en ciertas situaciones.

HER2

El factor de crecimiento epidérmico factor 2 (HER2) es un gen de superficie celular que participa significativamente en regular el crecimiento celular. Su alteración genera mayor producción de receptores HER2 y que esta sobre-expresión cause un incremento de crecimiento y reproducción celular, dando origen a células tumorales más agresivas. La sobre-expresión de proteína HER2 afecta el 25 al 30 % de las pacientes con cáncer de mama.

GEN p53

Sus mutaciones pueden incrementar el riesgo de la mujer para cáncer de mama. Las pacientes en etapas tempranas de cáncer de mama, portadoras del gen supresor mutado p53, tienden a tener un peor pronóstico.

Historia familiar de cáncer de mama

El riesgo es mayor en mujeres con familiares cercanos con cáncer de mama (7) (8). Familiares del primer grado —madre, hermana, hija— duplican el riesgo; sin embargo, 85 % de estas mujeres no desarrollarán un cáncer de mama. Tener dos familiares de primer grado aumenta el riesgo en 5x. Si son diagnosticadas antes de los 50 años, el riesgo es mayor. Estas representan un incremento de 5 a 10 veces de mayor riesgo.

Tener un padre o hermano con cáncer de mama, también aumenta el riesgo. Entre el 20 y 30 % de las mujeres con cáncer de mama tienen un familiar con esta enfermedad. 70 a 80 % de las pacientes con cáncer de mama no tienen una historia familiar de cáncer de mama.

La Sociedad Americana del Cáncer considera que las siguientes condiciones incrementan el riesgo de cáncer de mama:

- Poseer dos o más familiares con cáncer de mama u ovario.
- Aparición del cáncer de mama en un familiar —madre, hermana, abuela o tía— antes de los 50 años en cualquiera de las dos ramas de la familia.
- Familiares con cáncer de mama y ovario.
- Uno o dos familiares con dos cánceres —mama y ovario o bilateral de mama—.
- Uno o más familiares masculinos con cáncer de mama.

- Antecedente familiar de cáncer de mama y ser descendiente judía askenazí.
- Antecedente familiar con historia de enfermedades asociadas a cáncer de mama hereditario como los síndromes de Li-Fraumeni y Cowdens.

Antecedente personal de cáncer de mama

Las pacientes que hayan padecido de cáncer en una mama tienen un alto riesgo de desarrollar otro en la mama contralateral, que se establece en un 0,5 a 1 % anual. De ahí que, el seguimiento clínico y mamográfico después del tratamiento inicial debe ser riguroso, especialmente si son portadores de mutación BRCA.

Factores reproductivos

Comprenden a una serie de factores asociados a la etapa reproductiva de la mujer y la influencia de las hormonas femeninas (9).

Menarquía

Menarquía temprana aumenta el riesgo para cáncer de mama (10). Se estima una reducción del 22 % del riesgo por cada cinco años de demora de la menarquía. La exposición prolongada a los estrógenos favorece a la división celular del tejido glandular. Los tumores receptores hormonales positivos están asociados con la disminución del riesgo con menarquías tardías.

Edad al primer parto

Mientras más joven es la paciente en comenzar sus embarazos, menor su riesgo en desarrollar un cáncer de mama (11). El riesgo relativo se incrementa en 3 % por cada año de retardo.

Paridad

Los embarazos reducen el riesgo del cáncer de mama (12). Cada embarazo a término reduce en un 7 % el riesgo de cáncer de mama y las pacientes que han tenido un hijo, tienen un 30 % menos de riesgo que la nulípara. Un embarazo gemelar proporciona un 15 % menos de riesgo que un embarazo sencillo.

Lactancia

La lactancia disminuye el riesgo de cáncer de mama (13). Mientras mayor duración, menor el riesgo. Se calcula un 4 % de menor riesgo por cada doce meses de lactancia.

Edad de menopausia

Menopausia tardía aumenta el riesgo del cáncer de mama. El riesgo aumenta en un 3 % por cada año adicional de menopausia natural o quirúrgica.

Hormonas endógenas

Siempre se ha considerado que altos niveles de hormonas endógenas incrementan el riesgo de cáncer de mama (14) (15) (16) (17) (18). Las mujeres postmenopáusicas con altos niveles de estrógeno y testosterona tienen dos a tres veces el riesgo que las que poseen bajos niveles. La prolactina en altos niveles está asociada con mayor riesgo de cáncer de mama, especialmente en cáncer con receptores de estrógeno positivos. Se han asociado los altos niveles de insulina con un riesgo mayor en pacientes postmenopáusicas, sin terapia hormonal sustitutiva.

Hormonas exógenas

Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales aumentan el riesgo de cáncer de mama en pacientes que lo consumen o que lo utilizaron recientemente (19). No así en aquellas pacientes que dejaron de utilizarlos hace más de diez años.

Tabla N° 2

Anticoncepción Oral y Riesgo Relativo para Cáncer de Mama	
Uso Anticonceptivos Orales	Riesgo Relativo
Nunca	1,0
Usuarios actuales	1,24 (1,15-1,33)
1-4 años sin utilizarlos	1,16 (1,08-1,23)
5-9 años sin utilizarlo	1,07 (1,02-1,13)
+ 10 años sin utilizarlo	1.01 (0,96-1,05)

Terapia de remplazo hormonal

Las usuarias de terapia hormonal sustitutiva tienen un riesgo aumentado de 66 % mientras estén utilizándola. Este riesgo incrementado es temporal ya que vuelve, al cabo de cinco años, a su riesgo previo a su ingesta. El riesgo es mayor para el uso combinado de estrógeno y progesterona que al estrógeno solo (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26) (ver tabla 3).

Raza y etnia

Las mujeres blancas tienen una discreta mayor tendencia a desarrollar un cáncer de mama, pero las pacientes de raza negra tienen una mayor tendencia a morir de la enfermedad (27).

Tejido mamario denso

La visualización mamográfica del tejido mamario aumentado con escaso tejido adiposo aumenta el riesgo en cinco veces (28) (29) (30). Desafortunadamente, esto dificulta su hallazgo. La densidad es independiente de las hormonas endógenas y está asociada al estado menstrual, peso y la lactancia, pero sobre todo a la genética (31).

Tabla N° 3

Riesgo Relativo para Carcinoma Invasivo de mama en relación al uso y tipo de THS	
Uso de THS de base	Riesgo Relativo
Nunca	1,00
Usuarías actuales	1,66
Usuarías actuales (sólo estrógenos)	1,30
Usuarías actuales (E2 + Pg)	2,00
Usuarías actuales de tibolona	1,45
Ex-usuarías	1,01
Último uso menor de 5 años	1,04
Último uso hace 5-9 años	1,01
Último uso hace + de 10 años	0,90

Condición fibroquística

Algunas de estas condiciones están relacionadas con el riesgo (32) (33).

Lesiones no proliferativas: No asociadas con sobrecrecimiento celular y no parecen afectar el riesgo.

- condición fibroquística (fibrosis y/o quistes)
- hiperplasia leve

- adenosis (no esclerosante)
- fibroadenoma
- tumor Filodes benigno
- papiloma
- necrosis grasa
- mastitis
- ectasia ductal
- otros tumores benignos —lipoma, hamartoma, hemangioma, neurofibroma—

Lesiones proliferativas sin atipias: Muestran excesivo crecimiento celular intraductal o lobulillar del tejido mamario. Aumentan el riesgo discretamente (1 ½-2 veces). Incluyen:

- hiperplasia ductal (sin atipias)
- fibroadenoma complejo
- adenosis esclerosante
- varios papilomas o papilomatosis
- cicatriz radial

Lesiones proliferativas con atipias: Poseen excesivo crecimiento celular intraductal o lobulillar del tejido mamario pero, ya no muestran el aspecto normal. Poseen un alto riesgo de 4-5 veces mayor. Incluyen:

- hiperplasia ductal atípica (HDA)
- hiperplasia lobulillar atípica (HLA)

Mujeres con una historia familiar de cáncer de mama con hiperplasia ductal o lobulillar atípica poseen un riesgo aun mayor a desarrollar un cáncer de mama en cualquier mama (34).

Carcinoma lobulillar *in situ*

Las mujeres con carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS) poseen un riesgo de 7 a 11 veces de desarrollar un cáncer en cualquiera de las mamas.

Factores no reproductivos

Peso corporal

El sobrepeso y la obesidad, mediada por el alto índice de masa corporal, aumenta moderadamente el riesgo de pacientes postmenopáusicas y es uno

de los pocos factores modificables. Se considera sobrepeso un índice de masa corporal de 25 a 29,9 y obesidad, por encima de 30. Comparando con una mujer delgada con índice de masa corporal (IMC) de 22,5 a 24,9, la paciente con sobrepeso tiene un riesgo mayor de un 10 a 20 % y la paciente obesa tiene riesgo mayor de 30 % de riesgo. Mujeres con IMC por debajo de 22,5 tienen un 15 % menor de riesgo. Sin embargo, las pacientes obesas premenopáusicas poseen un 20 % menos de riesgo (35) (36).

Actividad física

Existen estudios que muestran una disminución del 20 al 40 % del riesgo en mujeres pre y postmenopáusicas que realizan actividad física como caminar más de 10 horas o correr más de 3,5 horas semanales (37) (38) (39) (40). Se ha observado que el ejercicio disminuye los niveles de estrógeno y progesterona en las pacientes que practican altos niveles de actividad física. Estas pueden disminuir el número de ciclos ovulatorios y por ende, la exposición a los estrógenos.

Consumo de alcohol

Existe una importante asociación entre el consumo de alcohol y el cáncer de mama, según lo demuestran los estudios epidemiológicos (41) (42) (43) (44) (45). Las consumidoras de alcohol poseen mayores niveles de hormonas sexuales en sangre.

Tabla Nº 4.

Riesgo Relativo (95% CI) de Cáncer de Mama en Categoría de Masa Corporal (IMC) por estatus menstrual		
IMC	Pre-menopausica	Post-menopausica
Menos 22,5	0,96 (0,85 – 1,08)	0,85 (0,80-0,91)
22,5 – 24,9 (referencia)	1,00 (0,90 – 1,11)	1,00 (0,95-1,06)
25-27,4	0,93 (0,82-1,05)	1,10 (1,04-1,16)
27,5-29,5	0,99 (0,84-1,06)	1,21 (1,13-1,29)
Mayor de 30	0,79 (0,68-0,92)	1,29 (1,22-1,36)

Dieta

Los hallazgos de los efectos de la dieta para el riesgo de cáncer de mama han resultado inconsistentes e inconcluyentes. La mayor relación se ha

encontrado en un trabajo meta-analítico de 45 estudios que revela que una alta ingesta total de grasas aumenta el riesgo para cáncer de mama en un 13 %, mientras que otro estudio muestra un significativo incremento con una alta ingesta de grasa saturada, monoinsaturada y poliinsaturada (46) (47) (48).

Trabajo nocturno

Con alto peso al nacer, y las que tienen sueño prolongado, un menor riesgo (49) (50) (51). El sueño interrumpido o pocas horas de sueño reducen los niveles sanguíneos de melatonina que posee propiedades anticarcinogénicas (52). Esta también suprime otras hormonas asociadas a un aumento de riesgo.

Exposición in-útero

Altos niveles de estrógeno en sangre materna están asociados a un aumento de 30 % de riesgo en mujeres de alto peso al nacer, embarazo prolongado o mayor edad de la primera concepción. Las hijas de madres con pre eclampsia o eclampsia pueden tener un riesgo menor de hasta el 50 %, debido a los menores niveles maternos de estrógeno.

Altura corporal

La altura está asociada a un riesgo aumentado en pacientes postmenopáusicas, con un incremento de 7 a 5 por cada 5 centímetros de altura (53).

Radiaciones ionizantes

Las radiaciones ionizantes son factores de riesgo conocidos para cáncer de mama. Sus efectos están relacionados a la edad de exposición. Mientras más jóvenes, más riesgo. Las mujeres expuestas a rayos X diagnósticos por tuberculosis o neumonías, entre los 10 y 29 años de edad, tienen tres veces más riesgo para cáncer de mama (54). Las pacientes con linfoma de Hodgkin tratadas antes de los 30 años de edad con manto de radioterapia, poseen un incremento de 12 a 25 veces de riesgo (55) (56) (57) (58) (59) (60).

Medicaciones

En las mujeres que utilizan regularmente aspirina u otros antiinflamatorios no-esteroides (AINES), se ha demostrado una reducción de hasta un 25 % (61) (62) (63) (64). Se ha demostrado que pacientes postmenopáusicas consumidoras de AINES, tienen menores niveles de estrógeno que las no usuarias (65).

Bibliografía

1. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol.* ; 2(3): p. 133-140.
2. Statistical Information Team. Cancer Research. 2009.
3. Ford D, Easton DF, Stratton M. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* 1998; 62: p. 676-689.
4. Peto J, Collins N, Barfott R, al e. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91: p. 943-349.
5. Antoniou A, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003; 72(5): p. 1117-1130.
6. Metcalfe KA, Finch A, Poll A. Breast cancer risks in women with a family history of breast or ovarian cancer who have tested negative for a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Br J Cancer.* 2009; 100: p. 421-425.
7. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, et al. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 1997; 71: p. 800-809.
8. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 without the disease. 2001..
9. Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Reproductive factors and breast cancer risk according to joint estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. *Breast Cancer Res.* 2006; 8: p. R43.
10. Tanner JM. Trend towards earlier menarche in London, Oslo, Copenhagen, the Netherlands and Hungary. *Nature.* 1973; 243(5402): p. 95-96.
11. Ewertz M, Duffy SW, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer.* 1990; 46(4): p. 597-603.

12. Layde PM, Webster LA, Baughman AI, Wingo PA, et al. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *J Clin Epidemiol.* 1989; 42: p. 963-973.
13. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast. 2002..
14. Key T, Appleby P, Reeves G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94: p. 606-616.
15. Kaaks R, Berrino F, Key T, et al. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: p. 755-765.
16. Eliassen AH, Missmer SA, Tworoger SS, al e. Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among the premenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: p. 1406-1415.
17. Tworoger SS, Eliassen AH, Sluss P, Hankinson SE. A prospective study of plasma prolactin concentrations and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;(25): p. 1482-1488.
18. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, al e. Insulin, insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101: p. 48-60.
19. 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. 1996..
20. Collaborative Group on Hormonal Factors in. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. 1997; 350(9084): p. 1047-1059.
21. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet.* 2003; 362(9382): p. 419-427.

22. Reeves GK, Beral V, Green J, Gathani T, Bull D. Hormonal therapy for menopause and breast cancer risk by histological type: a cohort study and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2006;(7): p. 910-918.
23. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA.* 2002;(283): p. 485-491.
24. Magnussen C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami HO, Persson I. Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer.* 1999;(81): p. 1339-1344.
25. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Mike PC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst.* 2000;(92): p. 328-332.
26. Flesch-Janys D, Slinger T, Mutschelknauss E, et al. Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of menopausal hormone replacement therapy. *Int J Cancer.* 2008;(12): p. 933-941.
27. Deapen D, Liu L, Perkins C, et al. Rapidly rising breast cancer incidence rates among Asian-American women. *International Journal of Cancer.* 2002;(99): p. 747-750.
28. Oza AM, Boyd NF. Mammographic parenchymal patterns: a marker of breast cancer risk. *Epidemiol Rev.* 1993;(15): p. 196-208.
29. Tamimi RM, Byrne C, Colditz GA, Hankinson SE. Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 2007;(99): p. 1178-1187.
30. McCormack VA, Dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;(15): p. 1159-1169.
31. Boyd NF, Dite GS, al e. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 12(347): p. 886-894.
32. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, al e. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;(353): p. 229-237.
33. Garcia-Closas M, Brinton LA, Lissowska L, al e. Established breast cancer risk factors by clinically important tumour characteristics. *Br J Cancer.* 2006;(360): p. 187-195.

34. Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, al e. Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003;(361): p. 125-129.
35. Reeves GK, al e. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *Bmj*. 2007; 335(7630): p. 1134.
36. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, al e. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2003;(95): p. 1218-1226.
37. Maruti SS, Willett WC, Feskanich D, al e. A prospective study of age-specific physical activity and premenopausal breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2008;(100): p. 728-737.
38. Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ, al e. Physical activity and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;(16): p. 3642.
39. Howard RA, Leitzmann MF, Linet MS, al e. Physical activity and breast cancer risk among pre an dpostmenopausal women in the US. *Radiologic Technologists cohort Cancer Causes Control*. 2008.
40. Chan MF, Dowsett M, Folkerd E, al e. Usual physical activity and endogenous sex hormones in postmenopausal women: the European prospective investigation into cancer-norfolk population study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;(16): p. 900-905.
41. Baan R, Straif K, Grosse Y, al e. Carconogenity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol*. 2007;(8).
42. Key J, Hodgson S, Omar RZ. Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of the methodological issues. *Cancer Causes Control*. 2006;(17): p. 759-770.
43. Hamajima N, al e. Alcohol, tobacco and breast cancer-collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002; 87(11): p. 1234-1245.
44. Allen NE, Beral V, Casabonne D, al e. Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *J Natl Cancer Inst*. 2009 February;(djn514).

45. Rinaldi S, Peeters PH, Bezemer ID. Relationship of alcohol intake and sex steroid concentrations in blood in pre and post menopausal women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Causes Control*. 2006;(17): p. 1033-1043.
46. Koprowski C, Ross RK, Mack WJ, al e. Diet, body size and menarche in a multiethnic cohort. *Br J Cancer*. 1999;(79): p. 1907-1911.
47. Boyd NF, Stone J, al e. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer*. 2003; 9(89): p. 1672-1685.
48. Thiebaut AC, Kipnis V, Chang S. Dietary fat and post menopausal breast cancer in the National Institutes of Health -AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst*. 2007;(99): p. 451-462.
49. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, al e. Nightwork and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2005;(41): p. 2023-2032.
50. Kakizaki M, Kuriyami S, Sone T, al e. Sleep duration and breast cancer: the Ohsaki Cohort study. *Br J Cancer*. 2008;(99): p. 1502-1505.
51. Verkasalo PK, Liliberg K, Stevens RG, al e. Sleep duration and breast cancer: a prospective cohort study. *Cancer Res*. 2005;(65): p. 9595-9600.
52. Schernhammer ES, Ankinson SE. Urinary melatonin levels and post-menopausal breast cancer risk in the nurses' health study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;(18): p. 74-79.
53. Van den Brandt PA, Spiegelmann D, Yaun SS, al e. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2000;(152): p. 514-527.
54. John EM, Phipps AI, Knight JA, al e. Medical radiation exposure and breast cancer risk: findings from the Breast Cancer Family Registry. *Int J Cancer*. 2007;(121): p. 386-394.
55. Alm El-Din MA, Hughes KS, Finkelstein DM, al e. Breast cancer after treatments of Hodgkin's lymphoma: Risk factors that really matter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72(5): p. 1291-1297.
56. Taylor AJ, Winter DL, Stiller CA, Murphy M, Hawkins MM. Risk of breast cancer in survivors of childhood Hodgkin's disease in Britain: a population based study. *Int J Cancer*. 2007;(120): p. 384-391.

57. Gold DG, Neglia JP, Dusenberry KE. Second neoplasms after megavoltage radiation for pediatric tumors. *Cancer*. 2003;(97): p. 2588-2596.
58. Kenney LB, Yasui Y, Inskip PD. Breast cancer after childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Ann Intern Med*. 2004;(141): p. 590-597.
59. Berrington de González A, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet*. 2004;(363): p. 345-351.
60. Levi F, Randimbison L, Te VC, Vecchia CL. Cancer risk after radiotherapy for breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;(35): p. 390.
61. Takkouche B, Rigueira-Mendez C, Etminan M. Breast cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2008;(100): p. 1439-1447.
62. Mangiapane S, Biettner M, Schlattman P. Aspirin use and breast cancer risk: a meta-analysis and meta-regression of observational studies from 2001 to 2005. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;(17): p. 115-124.
63. González-Pérez A, García Rodríguez L, Lopez-Ridaura R. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cancer sites other than the colon and rectum: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2003;: p. 3-28.
64. Khuder SA, Mutgi AB. Breast cancer and NSAID use: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2001;(84): p. 1188-1192.
65. Hudson AG, Gierach GL, Modugno F, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and serum total estradiol in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;(17): p. 680-687.

