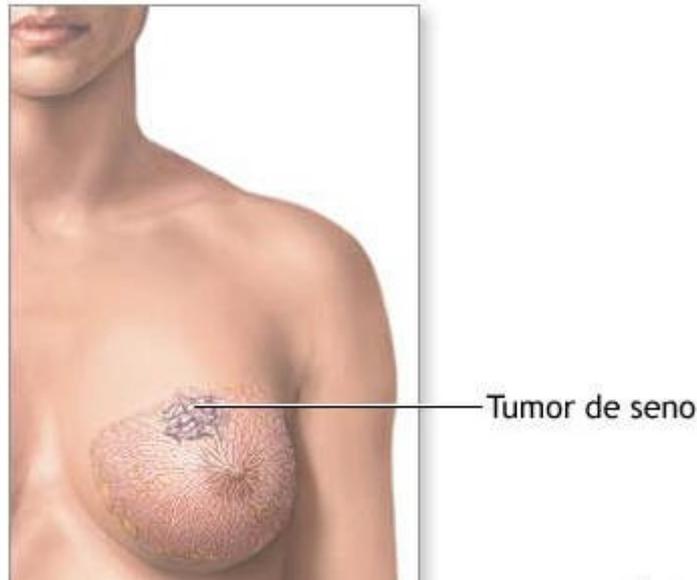


## ENFERMEDADES DE LA MAMA O CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es el más frecuente en las mujeres y los síntomas que lo sugieren son incluso más comunes. Por cada paciente diagnosticada de la enfermedad, otras 5 a 10 presentan biopsias compatibles con lesiones benignas. Otros trastornos como la mastalgia (asociada a un quiste subyacente o sin relación con ningún hallazgo en la mama) y la secreción del pezón también son motivo frecuente de consulta.

### TRASTORNOS BENIGNOS DE LA MAMA

#### MASTALGIA, QUISTES, BULTOS



La mastalgia, los quistes mamarios y los bultos (induraciones) mamarios no definidos son frecuentes y a menudo aparecen asociados; ninguna de estas condiciones es patológica. Su combinación suele describirse bajo el término habitual de **enfermedad fibroquística**, que es importante debido sobre todo a la escasa probabilidad de su relación con el cáncer de mama. No hay evidencia de que el tratamiento de la mastalgia, quistes o induraciones reduzca el riesgo de desarrollar un cáncer de mama.

La mastalgia es el trastorno benigno de la mama más frecuente. En mujeres premenopáusicas el dolor puede aparecer durante el ciclo menstrual como una variación más intensa de las molestias premenstruales. En algunos casos el dolor se asocia con quistes fácilmente palpables y puede aliviarse aspirando el quiste con una aguja de pequeño calibre. El líquido aspirado no necesita ser analizado citológicamente en mujeres menores de 30 años, pero deben registrarse el color, el volumen y la desaparición o recurrencia del quiste tras su aspiración. El cáncer originado en la pared del quiste, aunque es extremadamente raro, debe sospecharse si el líquido es sanguinolento o se reaccumula rápidamente (en el plazo de 12 sem) tras la aspiración. En estos casos debe extirparse el quiste en su totalidad.

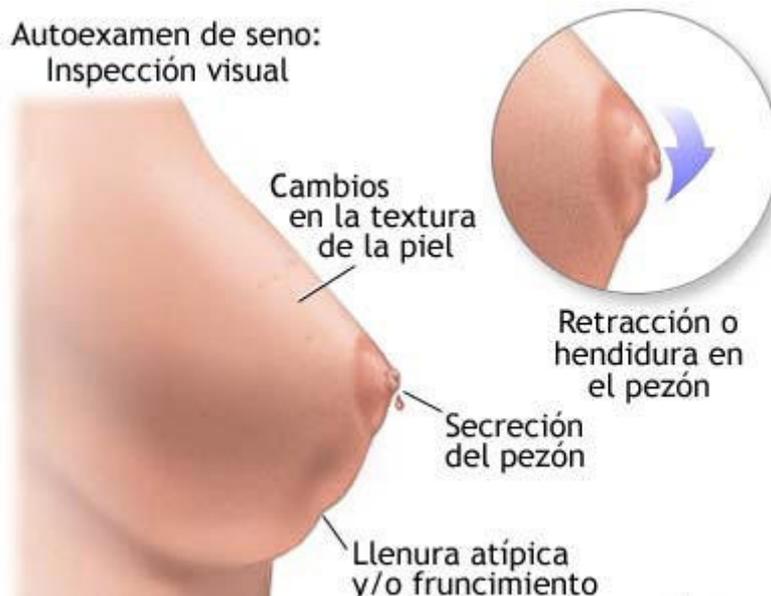
Otras causas de mastalgia se consideran de origen principalmente hormonal. La restricción en la ingesta de sustancias que contienen metilxantinas (p. ej., café) no es efectiva. En la mayoría de las pacientes la

mastalgia remite espontáneamente en meses o años. El danazol (un andrógeno atenuado con efectos secundarios androgénicos generalmente leves) a dosis de 100 a 400 mg/d v.o. durante 3 a 6 meses o el tamoxifeno (un antiestrógeno con mínimos efectos adversos) a dosis de 10 mg 2/d v.o. durante 3 a 6 meses pueden aliviar el dolor. Puesto que estos fármacos tienen efectos adversos a largo plazo, su uso debe limitarse a un ciclo corto en pacientes con síntomas inusualmente severos; el tamoxifeno probablemente puede administrarse con más seguridad durante incluso 5 años consecutivos, en especial en mujeres posmenopáusicas. Cualquier hemorragia inesperada debe estudiarse para excluir un cáncer de endometrio.

### **FIBROADENOMAS**

Estos tumores benignos generalmente se desarrollan en mujeres jóvenes, a menudo adolescentes, y pueden ser confundidos con un cáncer. Sin embargo, tienden a ser más circunscritos y móviles y a la palpación pueden sentirse "como canicas", pequeñas y uniformes. Los fibroadenomas generalmente pueden extirparse con anestesia local, pero recidivan con frecuencia. Después de que la paciente ha presentado varios fibroadenomas confirmados como benignos, ella misma puede decidir no extirpar otros que aparezcan posteriormente. Otras masas sólidas benignas de la mama incluyen la adiponecrosis y la adenosis esclerosante, que pueden diagnosticarse sólo con biopsia.

### **SECRECIÓN DEL PEZÓN**



La secreción del pezón no es un síntoma necesariamente patológico, incluso en mujeres posmenopáusicas. El cáncer de mama es su causa en <10% de las pacientes. La aparición de secreción mamaria por sí sola es de poca utilidad para el diagnóstico de un carcinoma subyacente; en un estudio, únicamente las secreciones guayacol-positivas se asociaban con cáncer. La causa más frecuente de secreción sanguinolenta es un papiloma intraductal subyacente.

En algunos casos, el cáncer o el tumor benigno que produce la secreción es palpable. En otros casos, la mamografía de rutina o con ductografía con

contraste permiten localizar el tumor. Si estas exploraciones no detectan el cáncer de mama, la causa de la secreción es probablemente benigna y la resección del tumor con colgajo del pezón, que suele realizarse de forma ambulatoria con anestesia local, puede eliminar el síntoma y aliviar la ansiedad de la paciente. La secreción láctea (galactorrea) en una mujer que no se encuentra en período posparto debe evaluarse precozmente a nivel endocrino.

## **INFECCIONES**

Las infecciones mamarias son muy infrecuentes, excepto en el puerperio o tras un traumatismo. Cuando la infección aparece en otras circunstancias, debe investigarse un trastorno subyacente.

## **GINECOMASTIA**

El aumento del tamaño mamario en la pubertad es normal y generalmente transitorio. En la senectud pueden aparecer cambios similares. La ginecomastia en ambos sexos puede ser debida a varias enfermedades (especialmente hepáticas), a fármacos (estrógenos, reserpina, digital, isoniazida, espironolactona, bloqueantes de los canales del calcio, ketoconazol, teofilina, cimetidina, metronidazol, metadona, antineoplásicos), consumo de marihuana y, menos frecuentemente, a trastornos endocrinos. La ecografía testicular puede detectar un tumor secretor de estrógenos y la TC o RM abdominal permiten identificar tumores suprarrenales secretores de estrógenos.

La ginecomastia puede ser unilateral o bilateral. La mayoría de los casos son generalmente secundarios a una proliferación del estroma, no de los conductos mamarios. Los pacientes pueden presentar cierta sensibilidad mamaria, la cual suele aparecer en los procesos benignos. En la mayor parte de los casos no se requiere tratamiento específico porque la ginecomastia disminuye o desaparece tras la retirada del fármaco o el tratamiento de la enfermedad causante. Los tratamientos hormonales no han sido validados. La extirpación quirúrgica del tejido mamario excesivo (p. ej., lipectomía por succión, aislada o con cirugía cosmética) ocasionalmente es el único tratamiento efectivo.

## **CÁNCER DE MAMA**

El **carcinoma *in situ*** se encuentra limitado enteramente al conducto mamario, sin invasión del tejido normal. Aunque en épocas pasadas era infrecuente, en la actualidad supone >15% de todos los cánceres de mama diagnosticados en Estados Unidos, con una proporción mucho mayor en los grupos de edad más jóvenes. Este incremento es resultado de una mejoría en la detección precoz de la enfermedad.

El **carcinoma ductal *in situ* (CDIS)** supone un 43% de los cánceres de mama diagnosticados en mujeres entre 40 y 49 años de edad y un 92% de los casos diagnosticados en mujeres de 30 a 39 años. El CDIS aparece en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, formando una masa palpable, y generalmente se localiza en uno de los cuadrantes de la mama. Con frecuencia, el CDIS es la causa de las microcalcificaciones visibles en las mamografías. Las pacientes con CDIS desarrollan con más probabilidad un cáncer invasivo si no se trata. Se considera un precursor del cáncer

invasivo, pero como es localizado puede ser extirpado quirúrgicamente en su totalidad.

El **carcinoma lobular *in situ* (CLIS)** o neoplasia lobular aparece fundamentalmente en mujeres premenopáusicas y suele diagnosticarse de forma casual debido a que no forma una masa palpable. Al microscopio es claramente diferente al CDIS. Entre un 25 y un 35% de las pacientes con CLIS desarrollan un cáncer invasivo tras un período de latencia de hasta 40 años. Estos carcinomas invasivos aparecen bilateralmente con la misma frecuencia. Muchos especialistas establecen una conexión del CLIS con la hiperplasia atípica, considerándolo indicativo de propensión a presentar cáncer de mama más que como un precursor verdadero.

Los **tumores ductales y lobulares invasivos** son los tipos histológicos de cáncer invasivo más frecuentes (aproximadamente el 90%). Las pacientes con formas anatomopatológicas menos frecuentes (p. ej., tumores medulares o tubulares) presentan un mejor pronóstico.

### **Factores de riesgo**

El riesgo acumulativo de desarrollar cáncer de mama en Estados Unidos es de 12,64% (1 de cada 8) a la edad de 95 años, y el riesgo de muerte por la enfermedad es aproximadamente de un 3,6%. Gran parte del riesgo aumenta después de los 75 años de edad. Estas estadísticas pueden ser ambiguas debido a que el riesgo acumulativo de la enfermedad en cualquier período de 20 años es considerablemente menor.

Los **antecedentes familiares** de cáncer de mama en una pariente de primer grado (madre, hija, hermana) duplican o triplican el riesgo de la mujer para desarrollar la enfermedad, pero los antecedentes en familiares más lejanas incrementan el riesgo sólo ligeramente. En algunos estudios el riesgo era mayor en mujeres con parientes que presentaron un cáncer de mama bilateral o que fueron diagnosticadas antes de la menopausia. Cuando existen dos o más familiares de primer grado con cáncer de mama, el riesgo puede ser de 5 a 6 veces mayor. Aproximadamente un 5% de las mujeres con cáncer de mama son portadoras de uno de los dos genes relacionados con esta enfermedad, el *BRCA1* y el *BRCA2*. Si existe una familiar también portadora del gen, la mujer presenta un riesgo aumentado para el cáncer. Los hombres portadores del gen *BRCA2* también presentan un riesgo aumentado de cáncer de mama. La magnitud del riesgo aún es incierta pero puede ser tan elevado como de un 50 a 85% a la edad de 80 años. Sin embargo, las mujeres con el gen *BRCA1* o *BRCA2* no parecen tener un riesgo mucho mayor de fallecer por cáncer de mama después de ser diagnosticado que las mujeres sin él. Las mujeres con *BRCA1* tienen un riesgo igualmente elevado de desarrollar un cáncer de ovario. Las mujeres sin antecedentes familiares de cáncer de mama en al menos dos parientes de primer grado probablemente no son portadoras de este gen. Por esta razón, la mayoría de organizaciones profesionales desaconsejan la detección precoz generalizada mediante los genes *BRCA1* y *BRCA2*.

Las mujeres con **antecedentes de cáncer de mama *in situ* o invasivo** constituyen otro grupo de alto riesgo. En ellas, el riesgo de desarrollar cáncer en la mama contralateral tras mastectomía es aproximadamente de un 0,5 a 1,0% por año.

Las **mujeres con antecedentes de menarquia precoz, menopausia tardía o primer embarazo tardío** también presentan un mayor riesgo. Las mujeres que han tenido el primer embarazo después de los 30 años tienen un riesgo más alto que las nulíparas.

Los **antecedentes de enfermedad fibroquística** aumentan el riesgo, pero éste es un diagnóstico histológico impreciso que suele realizarse cuando la biopsia mamaria revela unos cuantos quistes con tejido normal o con mínima proliferación, por lo que dicho diagnóstico tiene poca significación. Entre las mujeres que han sido sometidas a biopsia por un trastorno mamario benigno, el aumento del riesgo parece estar limitado a aquellas que presentan proliferación ductal e incluso en ellas la probabilidad es moderada, excepto en los casos con hiperplasia atípica. En las pacientes con hiperplasia atípica y antecedentes familiares positivos en una familiar de primer grado, el riesgo está aumentado en casi nueve veces. Las mujeres con nódulos mamarios múltiples sin confirmación histológica de patrones de alto riesgo no deben ser consideradas de alto riesgo.

Las mujeres que utilizan **anticonceptivos orales** tienen un pequeño incremento en el riesgo de desarrollar un cáncer de mama; aproximadamente, aparecen 5 casos más por cada 100.000 en las mujeres jóvenes que toman anticonceptivos. El aumento del riesgo aparece principalmente durante los años en los que las pacientes están en tratamiento y disminuye durante los 10 años posteriores a su retirada. El riesgo también está relacionado con la edad de comienzo de la toma de anticonceptivos. Las mujeres que comenzaron a utilizarlos antes de los 20 años de edad tienen el mayor aumento proporcional del riesgo de desarrollar cáncer de mama, aunque incluso en este caso es aún muy bajo. De forma similar, el **tratamiento sustitutivo con estrógenos** durante la menopausia parece aumentar el riesgo de forma moderada, especialmente después de 10 a 20 años de su uso. Sin embargo, incluso con el uso prolongado, el riesgo está elevado en menos del doble. No se ha determinado si los regímenes de tratamiento con estrógenos y progesterona continuos o en ciclos tienen el mismo efecto sobre el riesgo que el uso de estrógenos aislados. Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos pueden prevenir los trastornos cardíacos y la osteoporosis y tratar los sofocos sin efectos perjudiciales sobre la mama. Los factores ambientales, como la **dieta**, pueden jugar cierto papel en causar o facilitar el crecimiento del cáncer de mama, pero no existe evidencia del efecto de dietas específicas (p. ej., rica en grasas). Las mujeres posmenopáusicas obesas presentan un aumento del riesgo, pero no existen datos evidentes de que la modificación de la dieta lo disminuya. En mujeres obesas que aún menstrúan el riesgo puede estar disminuido. La **exposición a radiaciones** antes de los 30 años también eleva el riesgo de cáncer de mama.

### **Síntomas, signos y diagnóstico**

Más del 80% de los cánceres de mama se descubren en forma de un nódulo. Menos frecuentemente, las pacientes consultan por una historia de dolor sin masas mamarias, con aumento de tamaño o un engrosamiento mal definido de la mama. Un hallazgo típico durante la exploración física es

una masa dominante: un nódulo claramente diferente del tejido mamario circundante. Los cambios fibróticos difusos en un cuadrante, generalmente el cuadrante superior externo, son más característicos de los trastornos benignos, mientras que un engrosamiento ligeramente más firme que no se aprecia en la mama contralateral puede significar un cáncer. Los tumores más avanzados se caracterizan por fijación de la masa a la pared torácica o la piel suprayacente, por la presencia de nódulos satélites o úlceras cutáneas, o por la exageración de las marcas cutáneas normales que es consecuencia de linfedema (piel de naranja). Si existen ganglios linfáticos axilares y/o supraclaviculares fijos o unidos o una linfadenopatía infraclavicular, es poco probable que la cirugía sea curativa. El cáncer inflamatorio es particularmente agresivo y se caracteriza por inflamación y agrandamiento difusos de la mama, con frecuencia sin una masa objetiva. Si la exploración física hace sospechar un cáncer debe plantearse una biopsia. Una mamografía previa puede ayudar a delimitar otras áreas que deben biopsiarse y servir como referencia en el futuro. Sin embargo, los resultados de la mamografía no deben modificar la decisión de realizar la biopsia.



También conocida como tumorectomía, la biopsia abierta es un procedimiento quirúrgico en el que se extrae la totalidad o parte de una masa y se la examina para hallar malignidades



**Biopsia con aguja:**  
Se emplea una aguja para extraer de la protuberancia la muestra de tejido y líquido, la cual luego se analiza

La aspiración con aguja fina y el examen citológico pueden ser suficientes para la confirmación diagnóstica, pero sólo deben realizarse por manos expertas. Si el aspirado de una lesión sospechosa es negativo debe llevarse a cabo un procedimiento definitivo: biopsia por incisión o con aguja o, si el

tumor es pequeño, biopsia por exéresis. Las biopsias estereotáxicas (biopsia con aguja realizada durante la mamografía) se están efectuando cada vez con mayor frecuencia para mejorar la fiabilidad diagnóstica. La evidencia indica que este método es al menos tan seguro y fiable como los métodos tradicionales de biopsia. La mayor parte de las biopsias pueden realizarse con anestesia local. La muestra puede introducirse en tinta china antes de seccionarla para que los márgenes de tejido normal que rodean el tumor se definan con mayor precisión. Una parte de la muestra de biopsia debe analizarse de rutina para determinar los receptores de estrógenos y progesterona. Éstos son proteínas citoplasmáticas que pueden definirse mediante una prueba de fijación de esteroides que requiere aproximadamente 1 g de tumor fresco pulverizado hasta formar un homogeneizado natural de células tumorales, o por un método inmunoquímico estrógeno-receptor (RE-ICA) que precisa menor cantidad de tejido fresco. El RE-ICA llevado a cabo con cortes fijados de tejido es menos seguro en cuanto al diagnóstico. Aproximadamente 2/3 de las pacientes tienen un tumor con receptores de estrógenos positivos (RE +); la incidencia de tumores RE + es mayor en las mujeres posmenopáusicas que en las premenopáusicas. Las pacientes con receptores de estrógenos tienen un pronóstico mejor y es más probable que se beneficien del tratamiento hormonal. Se supone que los tumores con receptores de progesterona reflejan un receptor funcional estrogénico. La presencia de receptores de estrógenos y progesterona es predictiva de una mayor probabilidad de respuesta que la presencia única de receptores de estrógenos. El conocimiento de la cantidad de receptores en el momento del diagnóstico puede ser útil en la selección del tratamiento adyuvante (tras tratamiento quirúrgico o radioterapia) y del tratamiento paliativo cuando existen metástasis.

Las muestras de tejido tumoral pueden estudiarse para determinar la ploidía y la fracción de células en fase S. Las pacientes con tumores aneuploides o con un elevado porcentaje de células en fase S tienen un peor pronóstico. Estas pruebas se realizan en muchos laboratorios pero no están bien establecidos los valores estándares para identificar un mal pronóstico ni los programas de control de calidad para comparar los resultados de los diferentes laboratorios. En ocasiones, estas pruebas pueden ayudar a determinar el pronóstico en pacientes sin afectación histológica de los ganglios linfáticos axilares.

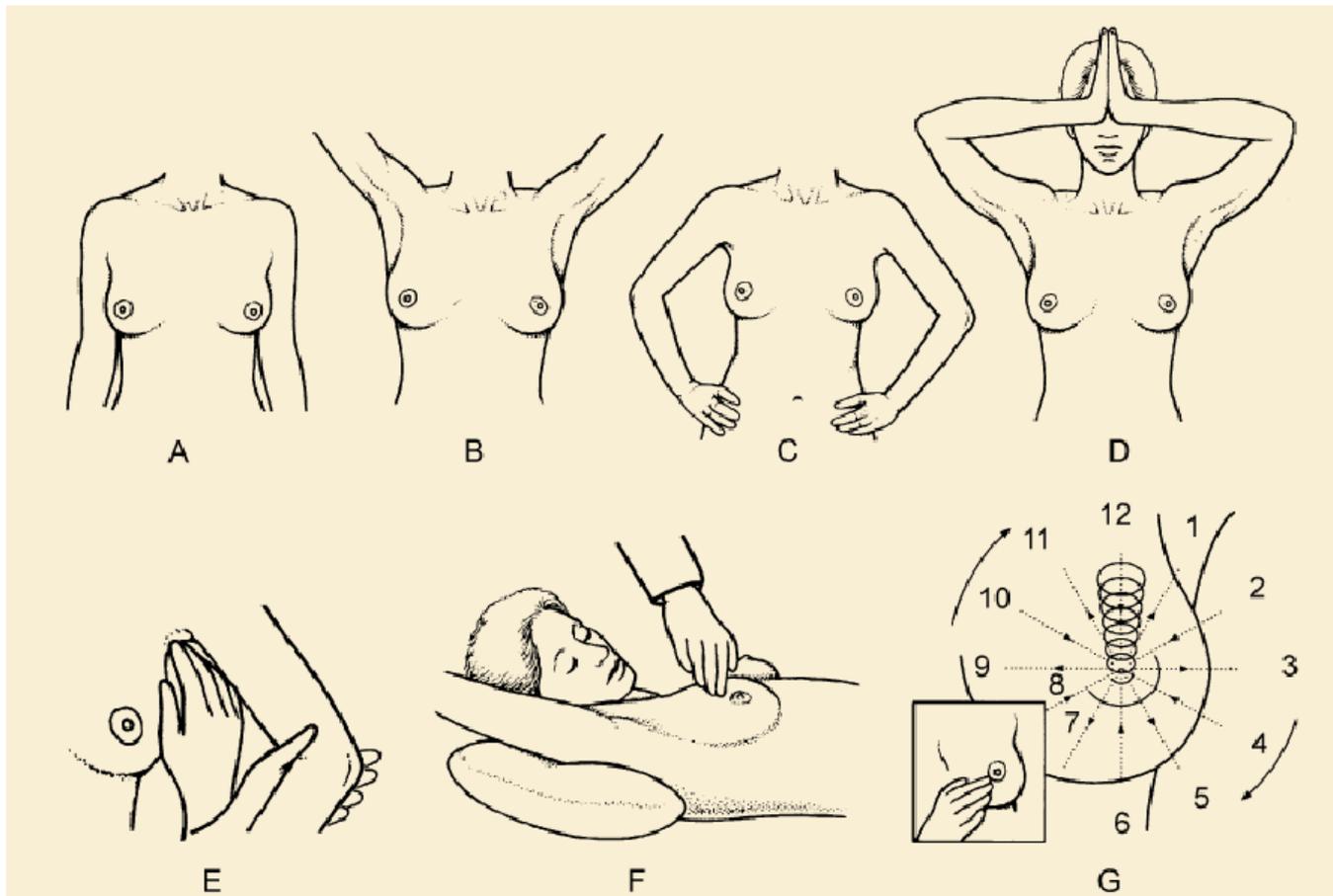
El tratamiento puede demorarse una a varias semanas tras la biopsia para poder realizar una evaluación exhaustiva de la posible extensión metastásica. Como mínimo, debe incluir una exploración física para descartar adenopatías, metástasis cutáneas y hepatomegalia, Rx de tórax, pruebas de función hepática y recuento leucocitario. El antígeno carcinoembrionario (CEA) y el antígeno 15-3 están elevados en >50% de las pacientes con enfermedad metastásica. Debe realizarse gammagrafía ósea rutinaria en las pacientes con tumores grandes o adenopatías. El estudio rara vez es positivo en pacientes sin adenopatías cuya tumoración es <2 cm de diámetro. Sin embargo, proporciona una referencia útil si se desarrollan signos de enfermedad metastásica (p. ej., dolor musculoesquelético). La

TAC hepática raramente es positiva en pacientes con estudios de función hepática normales, CEA normal y ausencia de hepatomegalia en la exploración física.

### **Detección precoz**

La **exploración mamaria** por la propia paciente o por el médico se inicia con la inspección visual de asimetrías en el tamaño de las mamas, inversión del pezón, protrusiones o depresiones. La **imagen A y B** muestra las posiciones habituales para dicha inspección. La presencia de una tumoración subyacente a veces se detecta haciendo que la paciente presione ambas manos contra las caderas o uniendo las palmas a nivel de la frente, la **imagen C y D**. En estas posiciones, los músculos pectorales se contraen y puede aparecer una depresión sutil de la piel si un tumor en crecimiento atrapa el ligamento de Cooper. Los ganglios linfáticos axilares y supraclaviculares se exploran más fácilmente con la paciente sentada o de pie. La **imagen E**. Sujetando el brazo durante la exploración axilar se facilita la relajación completa de modo que puedan palpase adenopatías axilares profundas. Aunque la exploración con la paciente sentada puede descubrir una lesión no palpable de otra forma, debe llevarse a cabo una exploración más sistemática en decúbito supino, elevando el brazo ipsilateral de la paciente sobre su cabeza y colocando una almohada bajo el hombro del mismo lado de la mama que se está explorando, la **imagen F**. Esta posición también se utiliza para la autoexploración mamaria; la paciente explora cada mama con la mano contralateral.

La palpación de la mama se realiza con la superficie palmar de los dedos segundo, tercero y cuarto con un movimiento circular sistemático desde el pezón hacia fuera, la **imagen G**. La localización precisa y el tamaño (medido con calibrador) de cualquier anomalía se anota en un diagrama que formará parte de la historia clínica de la paciente. Se anota además una descripción de la consistencia de dicha lesión y el grado por el cual puede diferenciarse del tejido subyacente. También debe indicarse si la lesión se considera benigna o potencialmente maligna, ya que la presencia de alteraciones en la exploración debe ser el mayor determinante para decidir si llevar a cabo una biopsia, incluso aunque la mamografía no muestre el área sospechosa.



Imagen; **Posiciones para la exploración de la mama.** Paciente sentada o de pie (A) con los brazos a los lados; (B) con los brazos elevados sobre la cabeza, con lo que ascienden la fascia pectoral y las mamas; (C) con las manos presionando firmemente sobre las caderas; o (D) con las palmas unidas presionado una contra otra a nivel de la frente, lo que contrae los músculos pectorales. (E) Palpación de las axilas; brazo sujeto como se indica, los músculo pectorales. (F) Paciente en supino (**acostada**) con una almohada bajo el hombro y el brazo elevado sobre la cabeza en el lado de mama explorada. (G) Palpación de la mama de forma circular desde el pezón hacia fuera.

La paciente debe ser instruida durante su visita anual acerca de la autoexploración por el médico o una enfermera especialmente entrenada. Este examen debe realizarse mensualmente. No se ha demostrado que la autoexploración rutinaria reduzca la mortalidad por cáncer de mama ni que sea preferible a la detección rutinaria mediante mamografía; no obstante, los tumores detectados mediante esta técnica suelen ser de menor tamaño, asociarse con un mejor pronóstico y ser más fácilmente tratables mediante cirugía conservadora.

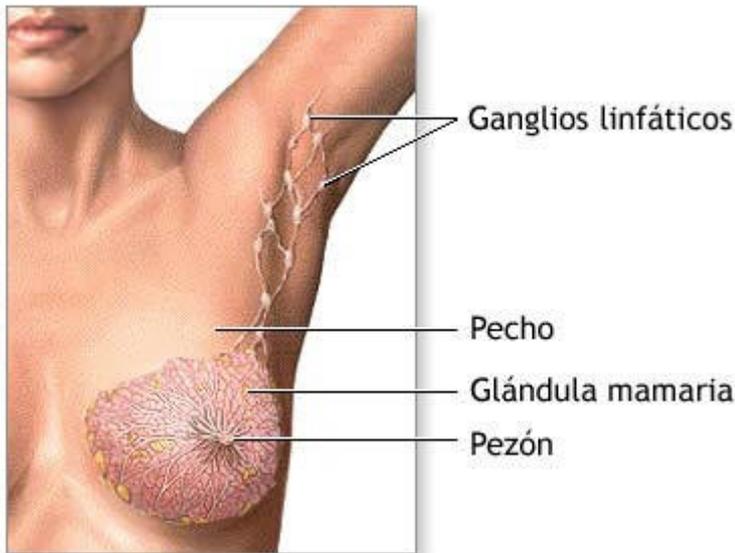
La **mamografía rutinaria** reduce la mortalidad 50 años y por cáncer de mama en un 25 a 35% en mujeres asintomáticas probablemente en un porcentaje menor en mujeres <50 años. En los estudios de detección

selectiva (*screening*), aproximadamente un 40% de los cánceres se identificaron mediante mamografía pero no con la exploración física. En mujeres >50 años debe realizarse una mamografía anualmente. Sin embargo, existe un desacuerdo importante acerca del *screening* en mujeres entre 40 y 50 años. Las recomendaciones en este grupo de edad incluyen una mamografía anual (según la American Cancer Society), una mamografía cada 1-2 años (The National Cancer Institute) y la no indicación de mamografías periódicas (The American College of Physicians, que considera dudosos los resultados en este grupo de edad).

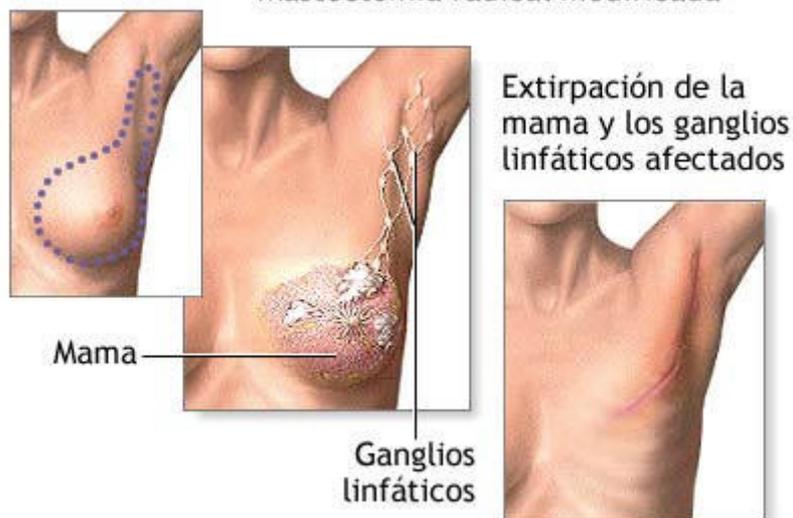
Los signos mamográficos precoces de cáncer de mama son las microcalcificaciones, la distorsión sutil de la arquitectura tisular y las lesiones similares a "cangrejos" no palpables. No obstante, estas alteraciones no se encuentran siempre en pacientes que presentan una masa u otros signos sugerentes y la incidencia de resultados falsos negativos puede superar el 15%, dependiendo en parte de la técnica utilizada y de la experiencia del radiólogo. Las áreas mamográficas sospechosas que no pueden detectarse en la exploración deben localizarse mediante la inserción de dos agujas con guía radiológica para poder realizar una biopsia de la lesión. La muestra de biopsia debe examinarse con radiografías y compararse con la mamografía previa para asegurarse de que el área sospechosa ha sido extirpada. La mamografía se repite a las 6 a 12 sem de la biopsia para confirmarlo, cuando ya no existen molestias en la mama.

La **ecografía mamaria** permite diferenciar un quiste de una masa sólida. Generalmente, un quiste no requiere tratamiento si la paciente se encuentra asintomática (aunque algunos especialistas piensan que todo quiste debe ser aspirado para estudio citológico del líquido), mientras que toda masa sólida es indicación de biopsia. La ecografía no se utiliza en estudios de detección sistemática de cáncer. La **termografía** y la **diafanografía** (transiluminación) tienen una tasa elevada de falsos positivos y falsos negativos, por lo que tampoco se utilizan en dichos estudios (*screening*).

**Tratamiento primario**



### Mastectomía radical modificada



**Cáncer invasivo.** Las tasas de supervivencia en pacientes tratadas mediante mastectomía radical modificada (mastectomía simple más disección) y con cirugía conservadora de la mama (nodulectomía, excisión amplia, mastectomía parcial o cuadrantectomía) más radioterapia parecen ser idénticas, al menos para los primeros 20 años. La preferencia de la paciente juega un papel fundamental en la elección del tratamiento. La principal ventaja de la cirugía conservadora con radioterapia es la estética, por la consecuente sensación de integridad corporal. Sin embargo, esta ventaja desaparece cuando el tumor es extenso en relación con el tamaño de la mama, ya que es necesaria una extirpación total de la masa tumoral dejando los márgenes del tejido normal libres de tumor para controlar a largo plazo el cáncer. Algunos especialistas proponen el uso de quimioterapia preoperatoria para disminuir el tamaño del tumor antes de su extirpación y de aplicar radioterapia. Los primeros datos sugieren que este método no compromete la supervivencia y puede permitir a la paciente elegir la cirugía conservadora de la mama en lugar de la mastectomía.

En aproximadamente un 15% de las pacientes tratadas con cirugía conservadora y radioterapia es difícil distinguir la mama tratada. Sin embargo, más a menudo la mama tratada disminuye un poco y puede presentar engrosamiento o alteración de su contorno en el área de la excisión. Estos cambios pueden minimizarse atendiendo a los detalles estéticos durante la biopsia inicial y la reexcisión cuando es necesaria. Otros efectos adversos de la radioterapia son generalmente transitorios y leves; incluyen el eritema o ulceración indolora de la mama en el tratamiento, neumonitis leve a los 3 a 6 meses de finalizar la terapia en aproximadamente el 10 al 20% de las pacientes y fracturas costales asintomáticas en <5%.

La mayoría de tumores invasivos tienen una o más áreas de carcinoma intraductal (*in situ*); en algunos estudios, los tumores con un componente intraductal (EIC +) extenso (>25%) tanto en el área invasiva como en el tejido cercano tenían una elevada tasa de recidiva tras cirugía conservadora y radioterapia. En cambio, las tasas de recidiva tardía y de supervivencia tras la cirugía conservadora son iguales si el tumor es EIC + o EIC -. El control local de los tumores EIC + se consigue mejor mediante mastectomía o reexcisión del área tumoral para eliminar focos residuales del tumor.

La mastectomía radical modificada elimina todo el tejido mamario pero preserva el músculo pectoral mayor y elimina la necesidad de implantes cutáneos; ha reemplazado a la mastectomía radical de Halsted. El tiempo de supervivencia tras mastectomía radical modificada y tras mastectomía radical son similares, pero la reconstrucción mamaria es considerablemente más fácil con la modificada. La radioterapia administrada como adyuvante tras mastectomía reduce de forma significativa la incidencia de recidiva local en la pared torácica y en los ganglios linfáticos regionales, pero no mejora la supervivencia global. En consecuencia, la radioterapia tras mastectomía se utiliza menos frecuentemente.

Los métodos de reconstrucción mamaria incluyen la implantación de una prótesis salina o de silicona submuscular o, menos comúnmente, subcutánea; la utilización de un expansor tisular con posterior implante retardado; la transferencia de músculo e irrigación desde el dorsal ancho o la porción inferior del recto anterior del abdomen; y la creación de un colgajo libre con anastomosis del glúteo mayor a los vasos mamarios internos. La elección del procedimiento depende de la extensión de la cirugía previa o de la radioterapia, la experiencia del cirujano plástico y el consentimiento de la paciente para evitar un método quirúrgico más extenso y para aceptar la futura debilidad muscular en las áreas donde se extirpa el músculo. La reconstrucción inmediatamente posterior a la mastectomía requiere una anestesia prolongada y la coordinación entre el cirujano general y el plástico.

La disección de ganglios linfáticos o su inspección pueden llevarse a cabo como parte de una mastectomía radical o con una incisión axilar separada durante la cirugía conservadora. La morbilidad es mucho menor si la disección ganglionar se limita a las áreas medial e inferior de los vasos

subclavios. Las técnicas más extensas probablemente no están justificadas porque el valor principal de la extirpación ganglionar es diagnóstico y no terapéutico.

El estado de los ganglios linfáticos se relaciona con la supervivencia sin enfermedad y la supervivencia global más que con cualquier otro factor pronóstico. En las pacientes con ganglios negativos, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años supera el 70% y la de supervivencia global el 80%. Las tasas son de un 25 y un 40% respectivamente en las pacientes con ganglios positivos. El pronóstico empeora con cada ganglio linfático adicional positivo que se encuentra pero se utiliza una clasificación tradicional con tres grados: 4 ganglios positivos. En las □ ganglios negativos, 1 a 3 ganglios positivos y pacientes del último grupo, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años es de un 15% y la tasa de supervivencia global de aproximadamente un 25%. Las lesiones de mayor tamaño tienen más probabilidad de presentar ganglios positivos. El tamaño también tiene un valor pronóstico independiente; el pronóstico empeora por cada centímetro de aumento. Algunos especialistas piensan que un tumor <1 cm significa un excelente pronóstico y que no se requiere una terapia adyuvante, otros especialistas piensan que un tumor >5 cm requiere tratamiento sistémico adyuvante antes de la mastectomía o la cirugía conservadora de la mama. Las pacientes con tumores poco diferenciados tienen peor pronóstico; sin embargo, diferentes patólogos tienden a juzgarlos de forma diferente en una misma muestra.

**Carcinoma *in situ*.** El CLIS se trata con observación y control o con mastectomía bilateral. La mayoría de las pacientes con CDIS se curan con mastectomía simple, que ha sido el tratamiento estándar para este tipo de cáncer. Sin embargo, se están tratando más pacientes por excisión amplia únicamente (en especial si la lesión es <2,5 cm y las características histológicas son poco malignas) o con excisión amplia y radioterapia cuando el tamaño y los datos histológicos son menos favorables. Los estudios aleatorios muestran que la adición de radioterapia disminuye la posibilidad de que se desarrolle un carcinoma invasivo en al menos 5 a 10 años tras el tratamiento. No existe evidencia de que la radioterapia mejore la supervivencia, que supera un 98 a 99% independientemente del tratamiento utilizado.

**Carcinoma inflamatorio.** El tratamiento inicial es la terapia sistémica, generalmente quimioterapia, seguida de radioterapia. Aunque aproximadamente 2/3 de los cánceres de mama inflamatorios son RE +, el papel de la hormonoterapia –aislada o con quimioterapia– no está bien definido.

### **Tratamiento sistémico adyuvante**

La quimioterapia o el tratamiento hormonal iniciados precozmente tras completar el tratamiento primario y continuados durante meses o años, retrasan la recidiva en casi todas las pacientes y prolongan la supervivencia en algunos casos. No existe evidencia de que estos tratamientos consigan la curación en las pacientes no curadas con mastectomía o radioterapia. La quimioterapia adyuvante disminuye las tasas anuales de muerte en un 25 a 35% de las mujeres premenopáusicas con ganglios positivos, al

menos durante los primeros 15 años de seguimiento. A los 10 años, un 10% más de las pacientes tratadas están vivas y la diferencia en el tiempo medio de supervivencia en mujeres premenopáusicas con ganglios positivos tratadas con quimioterapia adyuvante está en una media de 1,5 a 3 años más que en aquellas tratadas con mastectomía sola. La quimioterapia también disminuye la tasa anual de muerte en mujeres premenopáusicas con bajo riesgo de recidiva (p. ej., aquellas sin afectación de los ganglios linfáticos) en aproximadamente un 25 a 35%. Sin embargo, la diferencia absoluta en la supervivencia a los 10 años es menor (1 a 9%) que en las mujeres con ganglios positivos. El efecto de la quimioterapia adyuvante en las mujeres posmenopáusicas es aproximadamente la mitad que en las premenopáusicas: una reducción del 9 al 19% en las tasas anuales de muerte y una beneficio absoluto mucho menor en la supervivencia a los 10 años. Las mujeres posmenopáusicas con tumores RE – se benefician en su mayor parte de la quimioterapia adyuvante.

Los regímenes combinados de quimioterapia, como ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluoruracilo (CMF) o ciclofosfamida y doxorubicina (CA), son más efectivos que un antineoplásico solo. El tratamiento durante 4 a 6 meses, que es tan efectivo como el de 6 a 24 meses, se utiliza más. Los efectos adversos agudos dependen del régimen utilizado, pero generalmente incluyen náuseas y menos frecuentemente vómitos, mucositis, fatigabilidad fácil, alopecia entre leve y severa, mielosupresión y trombocitopenia. Los efectos a largo plazo aparecen con poca frecuencia con la mayor parte de pautas de tratamiento y la muerte por infección o hemorragia es rara (<0,2%).

El tratamiento hormonal adyuvante con tamoxifeno da aproximadamente los mismos beneficios en mujeres con tumores RE + que la quimioterapia en mujeres premenopáusicas. El tamoxifeno durante 5 años disminuye las tasas anuales de muerte en cerca del 25% de las mujeres pre y posmenopáusicas y en las pacientes con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares. El aumento absoluto de supervivencia es ligeramente menor del 10% a los 10 años. El tratamiento durante 5 años es superior a la pauta de 2 años, pero el tratamiento durante más de 5 años no aporta ventajas. El tamoxifeno no presenta apenas efectos adversos agudos, en especial en mujeres posmenopáusicas, pero tiene efectos antiestrogénicos sobre el tejido mamario y efectos estrogénicos en otras partes del cuerpo. Por ello, el tamoxifeno disminuye la incidencia de cáncer contralateral (efecto antiestrogénico) y disminuye el colesterol sérico (efecto estrogénico). Este tratamiento puede reducir la mortalidad cardiovascular y la osteoporosis, pero incrementa significativamente el riesgo de desarrollar cáncer endometrial. Sin embargo, la mejoría en la supervivencia por cáncer de mama supera en gran medida el riesgo de muerte por cáncer uterino. El tamoxifeno 10% de los casos. □ puede producir depresión en

Algunas pautas de quimioterapia adyuvante (p. ej., CMF durante 6 meses o CA durante 4 meses) deben administrarse de rutina tras la mastectomía o tras nodulectomía y radioterapia en todas las pacientes posmenopáusicas con ganglios positivos. El tamoxifeno puede utilizarse en lugar de la quimioterapia en las mujeres premenopáusicas con tumores RE +,

especialmente en las de bajo riesgo, pero su administración junto con quimioterapia en las mujeres premenopáusicas no tiene ventajas demostradas. En las mujeres posmenopáusicas con tumores RE + debe administrarse de rutina el tamoxifeno adyuvante durante 5 años tras el tratamiento local. La quimioterapia adyuvante puede administrarse en mujeres posmenopáusicas con tumores RE -, pero el tratamiento conjunto con tamoxifeno y quimioterapia en este grupo de pacientes tiene un beneficio escaso. Sin embargo, es controvertido si el tamoxifeno adyuvante debe pautarse en algunos casos por la probabilidad de un pequeño beneficio (p. ej., pacientes sin afectación de ganglios linfáticos o mujeres posmenopáusicas tratadas con quimioterapia). El tratamiento con altas dosis de quimioterapia junto con trasplante de médula ósea, que está en estudio, también es controvertido.

### **Tratamiento de la enfermedad metastásica**

El cáncer de mama puede metastatizar a cualquier órgano; con más frecuencia lo hace a los pulmones, hígado, hueso, ganglios linfáticos y piel. También es una causa frecuente de metástasis en el SNC.

Aproximadamente un 10% de las pacientes con metástasis óseas desarrollan hipercalcemia. La mayor parte de las metástasis cutáneas aparecen en la zona de la cirugía mamaria; las metástasis en el cuero cabelludo también son frecuentes. Como las metástasis aparecen años o décadas después del diagnóstico inicial y el tratamiento del cáncer, los síntomas son indicación de evaluación precoz.

El tratamiento de las metástasis aumenta la supervivencia en 3 a 6 meses. Incluso los tratamientos relativamente tóxicos (p. ej., quimioterapia) palian los síntomas y mejoran la calidad de vida. La elección del tratamiento depende del estado de receptores hormonales en el tumor primario o la lesión metastásica, la duración del intervalo libre de enfermedad (desde el diagnóstico hasta la presentación clínica de las metástasis), el número de zonas y órganos afectados por metástasis y el estado menopáusico o no de la paciente. Las pacientes con un foco metastásico siempre tienen otros, incluso si no son aparentes tras la recurrencia. Por ello, la mayoría de las pacientes con enfermedad metastásica se tratan con hormonoterapia o quimioterapia sistémicas. Sin embargo, las pacientes 2 años) y una sola □ con un intervalo libre de enfermedad prolongado (p. ej., localización de metástasis pueden no presentar signos de metástasis adicionales durante meses o años; en estos casos, la radioterapia sola puede utilizarse para tratar las lesiones óseas aisladas sintomáticas o las recidivas cutáneas locales no susceptibles de resección quirúrgica. En las metástasis cerebrales la radioterapia es el tratamiento más eficaz, ocasionalmente proporcionando un control a largo plazo. Las pacientes con metástasis en múltiples localizaciones fuera del SNC deben tratarse inicialmente con tratamiento sistémico; la radioterapia suele evitarse hasta que existe evidencia de que el tratamiento sistémico es inadecuado. No existen pruebas de que el tratamiento de las pacientes con metástasis asintomáticas incrementa sustancialmente la supervivencia.

La hormonoterapia es preferible a la quimioterapia en las pacientes con tumores RE +, en los casos de intervalo libre de enfermedad >2 años o en

la enfermedad que no amenaza la vida de la paciente. Es especialmente efectiva en mujeres premenopáusicas en la década de los 40 años y en mujeres posmenopáusicas que tuvieron su última menstruación >5 años antes. Sin embargo, ninguno de estos factores debe ser un criterio único para la elección de la hormonoterapia en lugar de quimioterapia. Por ejemplo, una mujer de 70 años con un tumor RE -, un intervalo libre de enfermedad >5 años y metástasis limitadas a varios huesos debe tratarse con hormonoterapia. Por el contrario, una mujer de 35 años premenopáusica con un tumor RE +, un intervalo libre de 6 meses y una afectación hepática extensa puede ser candidata a quimioterapia.

El tamoxifeno es generalmente el primer tratamiento endocrino utilizado debido a su falta relativa de toxicidad. En las mujeres premenopáusicas, la extirpación quirúrgica de los ovarios, la radioterapia o el tratamiento con un antagonista de la liberación de hormona luteinizante son alternativas razonables. Las pacientes que responden inicialmente a la hormonoterapia pero cuya enfermedad progresa meses o años después deben tratarse secuencialmente con formas adicionales de tratamiento endocrino hasta que no se observe respuesta alguna. Los progestágenos (acetato de medroxiprogesterona o acetato de megestrol) suelen ser tan poco tóxicos como el tamoxifeno y suelen utilizarse como tratamiento hormonal de 2.<sup>a</sup> línea. Los inhibidores de la aromatasa, que disminuyen la disponibilidad de estrógenos necesarios para mantener el crecimiento del tumor, pueden utilizarse como 2.<sup>a</sup>; o 3.<sup>a</sup>; línea de tratamiento en mujeres posmenopáusicas. Hasta hace poco tiempo, la aminoglutetimida (administrada con hidrocortisona) era el único inhibidor de la aromatasa disponible; está siendo rápidamente reemplazada por otros análogos (p. ej., letrozol) que son más potentes y no requieren tratamiento sustitutivo con hidrocortisona. Aunque los estrógenos y andrógenos también son eficaces, no se usan mucho por la mayor frecuencia de efectos adversos que otros tratamientos hormonales. Por la misma razón, la suprarrenalectomía y la hipofisectomía se usan muy raramente.

Los antineoplásicos más efectivos para el tratamiento del cáncer de mama metastásico son la ciclofosfamida, doxorubicina, paclitaxel, docetaxel, navelbina, capecitabina y mitomicina C. La tasa de respuesta a la quimioterapia combinada es más alta que si se utiliza un solo fármaco. La mayoría de las pacientes que requieren tratamiento paliativo con quimioterapia combinada se tratan inicialmente con ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluoruracilo (CMF) o con ciclofosfamida, doxorubicina y 5-fluoruracilo (CAF). Las tasas de respuesta a los regímenes que incluyen doxorubicina son mayores que los CMF y proporcionan un pequeño beneficio adicional sobre la supervivencia. Sin embargo, los regímenes con doxorubicina se asocian con mayor alopecia y cardiotoxicidad. La administración de prednisona con CMF aumenta la tasa de respuesta y reduce la mielosupresión y la toxicidad GI, pero incrementa la incidencia de infección secundaria y de fenómenos tromboembólicos. Ninguna otra combinación (p. ej., con paclitaxel) ha mostrado ser superior al régimen CAF. En las pacientes refractarias a la ciclofosfamida y doxorubicina el

tratamiento paliativo con taxano, navelbina, mitomicina C o vinblastina puede ser adecuado aunque sin producir una remisión prolongada. El uso de nuevos fármacos y estrategias de tratamiento, como los modificadores de la respuesta biológica, deben considerarse precozmente en el curso de la enfermedad, antes de iniciar la quimioterapia intensiva, si se supone que serán beneficiosos. Los interferones, la interleucina-2, las células *killer* (asesinas) activadas por linfocitos, los factores de necrosis tumoral y los anticuerpos monoclonales todavía no han establecido su papel en el tratamiento del cáncer de mama. Sin embargo, los anticuerpos monoclonales anti-receptor del factor de crecimiento HER-2/*neu* (trastuzumab) pueden inducir la remisión en pacientes con cáncer metastásico y aumentar el valor del tratamiento citotóxico en algunos casos.

El tratamiento con altas dosis de quimioterapia y trasplante de médula ósea se encuentra en estudio en pacientes con cáncer de mama metastásico. Algunos resultados son prometedores, pero aún no está claro si esta pauta puede mejorar sustancialmente la supervivencia en mujeres que no responden a la quimioterapia con dosis estándar.

**Cuidados terminales.** Llegado el momento en el que el tratamiento agresivo no es apropiado, la asistencia deberá orientarse a mitigar el dolor y el sufrimiento

### **Cáncer de mama en varones**

La incidencia de cáncer de mama en varones es un 1% de la que presenta en mujeres. En ellos progresa con mayor frecuencia hacia un estado avanzado porque el diagnóstico se sospecha pocas veces, aunque el pronóstico en el mismo estadio es idéntico en hombres y mujeres. El tratamiento también es casi idéntico, aunque no suele utilizarse la cirugía conservadora de la mama y no existen datos disponibles sobre el valor de la terapia adyuvante. Los tumores metastásicos responden a todos los tratamientos endocrinos utilizados en el cáncer de mama femenino y a la orquidectomía. En hombres con enfermedad metastásica refractaria al tratamiento endocrino, puede ser útil el tratamiento paliativo con quimioterapia combinada.

### **ENFERMEDAD DE PAGET**

La enfermedad de Paget del pezón suele manifestarse como una erosión plana y superficial o como secreción por el pezón, generalmente tan benignos que son ignorados por la paciente y el diagnóstico puede demorarse por un año o más. El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia, aunque el análisis citológico del flujo del pezón puede ser suficiente. Más de la mitad de las pacientes presentan una masa palpable en el momento del diagnóstico. El carcinoma subyacente puede ser invasivo o *in situ*. El tratamiento estándar es idéntico al de otras formas de cáncer de mama y el pronóstico depende del potencial invasivo y el tamaño del tumor, así como de la presencia o no de afectación histológica de los ganglios linfáticos. Muy raramente, ciertas pacientes han sido tratadas con éxito con excisión limitada del pezón y parte del tejido normal subyacente.

### **CISTOSARCOMA FILOIDES**

El cistosarcoma filoides tiene muchas de las características clínicas de un fibroadenoma, pero generalmente debe tratarse como un sarcoma. El tratamiento habitual consiste en una excisión amplia, pero la mastectomía puede ser más apropiada si la masa es grande en relación con el tamaño de la mama. Entre el 20 y el 35% de estos tumores recidivan localmente y las metástasis a distancia aparecen en un 10 a 20% de los casos. El pronóstico es bueno a menos que existan metástasis.