PATOLOGIA MAMARIA

TERCERA EDICION



Dra. IVONNE PABST F.

FUNDACION DE INVESTIGACION
Y PERFECCIONAMIENTO MEDICO
SAN JUAN DE DIOS

SANTIAGO DE CHILE

1983

444
3

S.34.
WP800
P273p
1983

PATOLOGIA MAMARIA

TERCERA EDICION

Dr. Jorge Alcázar - Cruz C.
Cirujano Oncólogo
C.M. 56308



Dra. IVONNE PABST F.

UNIVERSIDAD DE VALPARAISO
DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS
FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE VALPARAISO
MATERIAL DESCARTADO
SISTEMA INTEGRADO DE BIBLIOTECAS

FUNDACION DE INVESTIGACION
Y PERFECCIONAMIENTO MEDICO
SAN JUAN DE DIOS

SANTIAGO DE CHILE

1983

© "FUNDACION DE INVESTIGACION
Y PERFECCIONAMIENTO MEDICO
SAN JUAN DE DIOS"
Inscripción Nº 25.931 — 1962.

08/13251

R.M. 46525.

PROLOGO

PATOLOGIA MAMARIA

El estudio y tratamiento de la patología mamaria en sus diversos aspectos inflamatorios y tumorales, tanto benignos como malignos, ha ido adquiriendo cada vez mayor importancia en todas las etapas de la vida de la mujer, hasta llegar a constituir una uneva Especialidad Medicoquirúrgica, con bases fisiológicas, fisiopatológicas, histopatológicas y endocrinológicas propias y con terapéuticas quirúrgicas, farmacológicas y hormonales especificas.

Este progreso ha sido posible debido a la elevada frecuencia de las afecciones mamarias; a la educación sanitaria de la población; a la toma de conciencia, tanto entre las enfermas como entre los médicos no especializados, de la necesidad imperiosa de exámenes y controles periódicos que permitan pesquisar precozmente lesiones incipientes de alto índice de curabilidad. También han contribuido poderosamente a consolidar la Especialidad, el advenimiento de numerosos procedimientos de apoyo diagnóstico, tales como Mamografía, Termometría y Ecografía que han ampliado considerablemente las posibilidades de detección de lesiones iniciales. Finalmente hay que destacar igualmente los avances realizados en los campos de la terapéutica de la patología mamaria, gracias al perfeccionamiento de la cirugía y a la precisión de sus indicaciones, así como a los progresos alcanzados por la radio y cobaltoterapia; la quimioterapia; la hormonoterapia y la inmunoterapia.

La creación de esta nueva disciplina médica, antes mal definida y la formación de especialistas idóneos ha cambiado sustancialmente el pronóstico general de la patología mamaria de naturaleza neoplásica y ha modificado también el porvenir de las enfermas gracias a una readaptación psicológica bien programada y supervisada. Todo este avance diagnóstico, terapéutico y pronóstico se ha desarrollado rápidamente en el curso de sólo dos a tres décadas.

Para nosotros, en el Hospital San Juan de Dios, este progreso, que ha beneficiado a un número tan grande de mujeres e indirectamente a sus respectivos núcleos familiares, tiene un artífice, un pionero, casi diríamos que un apóstol. Este no ha sido otro que la Dra. Ivonne Pabst quien, renunciando seguramente con nostalgía, al amplio y atrayente campo de la Cirugía General, que da renombre, honores y satisfacciones, se fue entregando generosamente al menos brillante y espec-

tacular de la Cirugía y de la Patología Mamaria en general. En este aspecto ha sido precursora en el ámbito nacional, en el que silenciosa y modestamente, en forma casi indvertida pero con perseverancia, devoción y mística ha logrado adquirir la autoridad que le confiere su amplio bagaje de conocimientos; experiencias y destrezas clínicas, diagnósticas y terapéuticas.

Sin recursos suficientes; casi sin ayudantes estables; con escaso apoyo logístico pero estimulada y movida por una mística sorprendente; con una vocación inagotable y con un esfuerzo permanente la hemos visto, a través de los años, crear entre nosotros una verdadera especialidad; acoger a todas las enfermas que acuden a ella, angustiadas y temerosas, con serena tranquilidad.

La Dra. Pabst, aún en momentos de humana y personalmente difíciles, ha asumido siempre integralmente sus responsabilidades médicas, con un celo y una entrega que sobrepasa, con creces, los límites del cabal cumplimiento de una función médica por trascendente que ella sea. En efecto, Yvonne Pabst no sólo ha cumplido con su papel de médico tratante, capaz y eficiente sino que muchas veces, por no decir siempre, se ha hecho cargo de muchos de los problemas humanos, familiares, psicológicos, emocionales y aún ecomómicos de sus pacientes, con los cuales ha compartido íntimamente tanto las alegrías del triunfo y de la curación como también las amarguras, decepciones y angustias de los fracasos.

La carrera profesional de la Dra. Pabst es, en realidad, un ejemplo y un modelo de apostolado médico. En ella los conocimientos científicos, así como las destrezas clínicas y quirúrgicas se asocian, combinan y amalgaman con una inagotable vocación de servicio; de amor y entrega al prójimo; de deseo y de capacidad de aliviar dolores físicos y aflicciones morales.

El "Boletín del Hospital San Juan de Dios", testigo, a través de más de 25 años, de la trayectoria médica y humana de la Dra. Pabst, se enorgullece de publicar la Tercera Edición, corregida y actualizada, de esta ya tradicional Monografía sobre *"Patología Mamaria"*, elaborada por ella y por un reducido grupo de selectos colaboradores.

Lo hacemos como un sincero homenaje de admiración y gratitud por la extensa labor médica y humana que ha desarrollado en nuestro medio y porque sabemos que esta Monografía es el resumen de su obra, que todos admiramos y agradecemos.

DR. ESTEBAN PARROCHIA B.
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA
HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS
DIRECTOR DEL BOLETIN

Santiago, noviembre de 1982.

EMBRIOLOGIA Y DESARROLLO DE LA MAMA

Dra. IVONNE PABST

(Servicio y Departamento de Cirugía. Unidad de Patología Mamaria. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile).

EMBRIOLOGY AND DEVELOPMENT OF THE BREAST

The breast is a gland of ectodermic origin. A solid epithelial sprout is insinuated in the underlying mesenchyma and subsequently the squamous cells of the surface invade it creating a lumen which forms the ducts.

In all this development there is a participation of the placental hormones which enter fetal circulations and are also present in the amniotic fluid.

Since birth to adolescence the gland remains in a steady and later grows due to the action of ovarian hormones. The estrogens act principally upon the ducts and progesterone induces the formation of the acini.

In the well developed adult gland the mammary lobes (macroscopical entity) formed by lobules (microscopical entity) must be distinguished, since they constitute the basic structural unit.

In the lobule an epithelium former by two types of cells is observed the ductal or luminal cells which surround the lumen, and the myoepithelial cells in the periphery with a lax connective tissue in the interior of the lobule and dense connective tissue in the perilobular zone.

The gland acquires its real maturity during pregnancy to start functioning during lactancy due to the action of prolactin and oxytocin.

PERIODO EMBRIONARIO

La mama tiene un origen ectodérmico.

En la región ventral del feto a cada lado de la línea media se produce en la cuarta semana un engrosamiento del ectoderma que va de la axila a la vulva y que forma la línea mamaria.

Entre la quinta a séptima semana aumenta en la región pectoral, en el sitio definitivo de las mamas, con 4 a 6 hileras de células, mientras se atrofia el resto. Vestigios celulares en otros sitios de esta línea mamaria explican la existencia en la vida adulta de mamas o pezones supernumerarios (polimastias - politelias). En la región pectoral queda así formado un brote sólido que se insinúa en el mesénquima subyacente.

Al tercer mes las células escamosas de la superficie empiezan a invadirlo hacia la profundidad formándose los conductos mamarios. Se canalizan alrededor de 20 conductos mamarios que se abren al exterior y que terminan en los brotes lobulillares que se desarrollarán posteriormente.

En la periferia de la zona invaginada, en la superficie, las células mesenquimáticas se diferencia en pequeñas fibras musculares que darán origen a la musculatura del pezón y de la aréola.

Al quinto mes los cordones han adquirido un lumen y se han diferenciado las células epiteliales propiamente tales o luminales de las mioepiteliales.

La canalización de los conductores se hace bajo la influencia de las hormonas placentarias que entran en la circulación fetal y que también están presentes en el líquido amniótico. Participan, además de las hormonas placentarias, la insulina, la aldosterona y la prolactina. (Figura 1).

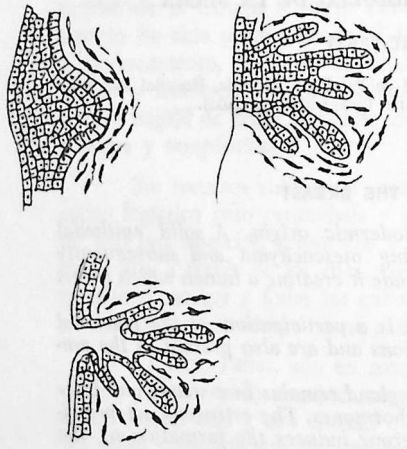


Figura 1.

En el recién nacido, por la declinación de las hormonas placentarias, se produce una regresión de la mama que permanece en estado de quietud durante toda la infancia.

La persistencia de la influencia hormonal materna en los primeros días del recién nacido explica la presencia de la "leche de brujas"

Poco antes de la menarquia aparece la:

TELARQUIA

Aparecen las hormonas liberadoras de gonadotrofina en el hipotálamo, la producción de gonadotrofinas y la estimulación ovárica. Los primeros ciclos anovulatorios, producen estrógenos y éstos actúan principalmente a nivel de los conductos con la aparición de nuevos brotes epiteliales que forman nuevos conductos. Simultáneamente aumentan el volumen y la elasticidad del tejido conjuntivo periductal, la vascularización y aún el desarrollo de cierta cantidad de tejido graso. La aréola comienza a pigmentarse y el pezón a hacerse prominente. En este momento se establece una hiperplasia epitelial ya que hay un aumento de la ramificación o arborescencia del árbol mamario formado por los conductos.

Posteriormente la progesterona completa el desarrollo estimulando la formación del lobulillo con los acinis correspondientes.

En esta maduración actúan también otras hormonas como la insulina, el cortisol, la hormona tiroidea, la paratiroidea, la hormona de crecimiento y la prolactina.

En la aréola aparecen los corpúsculos de Montgomery que se consideran como pequeñas glándulas accesorias.

Queda así constituida la:

MAMA ADULTA

Esta se ubica como un órgano cutáneo entre las dos capas de la aponeurosis supercilial del tórax. Desde la fascie profunda o posterior de la aponeurosis superficial parten bandas de sostén que llegan hasta la piel y que forman los ligamentos de Cooper. Son los que mantienen la mama en su posición erecta.

La glándula está formada por aproximadamente 20 lóbulos que desembocan en el pezón. El conducto proximal al pezón presenta cerca de su desembocadura una dilatación o ampolla, el seno galactóforo. Cada lóbulo se divide en una multitud de lobulillos.

El *lobulillo* es la *unidad estructural básica* de la mama y está formado por los conductos más pequeños o dúctulos (el término de distales o terminales se presta a confusión ya que para algunos terminal sería la desembocadura en el pezón y para otros la porción intralobulillar) y los acinis o alvéolos que se agrupan alrededor de un conducto colector. El epitelio de los conductos consta de dos capas, con dos tipos de células, una más interna, que rodea el lumen de células ductales o luminales, otra más externa que rodea la anterior, de células mioepiteliales que se apoyan en la membrana basal. Por fuera de la membrana basal se distribuye el tejido conjuntivo, que rodea y sostiene todo este tejido epitelial. Pueden distinguirse dos tipos uno más laxo intralobulillar que tendría participación en la actividad de la glándula y sufriría modificaciones con la influencia hormonal y otro más denso o compacto que rodea el lobulillo, el perilobulillar y que cumpliría solamente las funciones de sostén (Figuras 2 y 3).

El tejido adiposo, responsable en gran parte del volumen mamario, se distribuye entre la piel y la glándula, entre la glándula y la fascie profunda y entre los lóbulos. Con los años el tejido adiposo va reemplazando al tejido glandular.

Durante el *período adulto* pregestacional la glándula sufre pocas variaciones. Algunos han descrito varias modificaciones durante el ciclo como proliferación del epitelio de los conductos, vacuolización de las células ductales y mayor laxitud del estroma durante el período premenstrual pero histológicamente es imposible distinguir la fase del ciclo por el aspecto glandular.

Si bien microscópicamente no es fácil precisar cambios, el clínico observa modificaciones semiológicas evidentes y en el período premenstrual las mamas se hacen más densas, más tensas, más modulares y sensibles, pudiéndosele dar interpretaciones patológicas a un fenómeno fisiológico.

Al examen semiológico la mama adulta tiene una forma semiesférica o cónica de tamaño variable y cabe señalar que en esto influye poco el estado hormonal de la mujer ya que en él se reflejan más bien los factores genéticos y constitucionales. Depende también en gran parte de la distribución adiposa. Es por ello que en una mujer adulta con una función ovárica normal la adición de hormonas no logra aumentar el volumen si la glándula ha alcanzado su desarrollo completo.

La consistencia es blanda homogénea pero puede ser discretamente nodular dependiendo de la cantidad de tejido adiposo que la recubre. Hay mujeres que por tener escaso panículo graso tienen una consistencia más nodular y erróneamente se las califica, como patológicas creando fuente de inquietud y ocasionando múltiples consultas innecesarias. Cuando la mama pierde su turgencia con el correr de los años tiende a disgregarse haciéndose también más nodular.

PERIODO GESTACIONAL Y LACTANCIA

Durante el embarazo y por el aumento de los estrógenos, la progesterona, la prolactina y las hormonas placentarias la glándula sufre sus mayores modificaciones y adquiere su verdadera madurez.

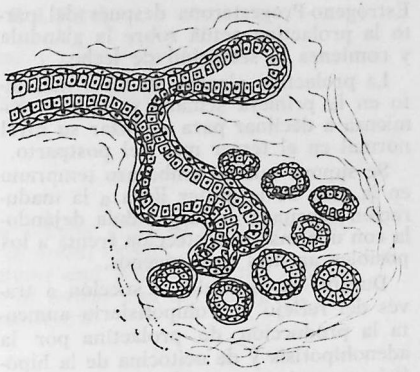


Figura 2.

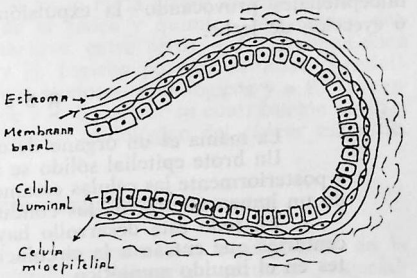


Figura 3.

El crecimiento en el primer período del embarazo se caracteriza por simple proliferación de los elementos epiteliales tanto ductales como acinares con formación de nuevos acinis en la periferia de los lobulillos. El tejido conjuntivo disminuye y se adelgaza proporcionalmente. Aparece vacuolización de las células. El lumen se dilata y en el último trimestre se llena de calostro. Las células mioepiteliales se alargan y aparecen más miofibrillas.

Pese al aumento de la prolactina en este período, no se produce leche, ya que la alta tasa de estrógenos y progesterona produce un estado de inhibición de la glándula que no responde frente a la prolactina. Sólo con la caída del nivel

Estrógeno-Progesterona después del parto la prolactina actúa sobre la glándula y comienza la secreción de leche.

La prolactina alcanza su nivel más alto en la primera semana y después comienza a declinar para alcanzar su nivel normal en el tercer mes del postparto.

Se supone que un embarazo temprano en la vida de la mujer lleva a la maduración adecuada de la glándula dejándola con una mayor protección frente a los posibles agentes cancerígenos.

Durante la mamada, la succión a través del reflejo neurohipofisiario aumenta la producción de prolactina por la adenohipófisis y de ocitocina de la hipófisis posterior. La prolactina lleva a la producción de leche por la célula secretora y la ocitocina contrae las células mioepiteliales provocando la expulsión o eyección de leche.

La acumulación de leche en el lumen actúa como autoinhibición en la secreción de las células epiteliales.

Histológicamente en el postparto la glándula muestra agrandamiento de los lobulillos con aumento del número de acinis y ductuales. El lumen se dilata y se llena de secreción láctea. Se agrega ingurgitación vascular. No todos los lobulillos muestran la misma actividad secretora.

PERIODO POSTMENOPAUSICO Y SENIL

Con el cese de la actividad ovárica la mama involuciona. Los conductos disminuyen, los acinis tienden a desaparecer, el epitelio se torna más atrófico y el estroma se uniforma desapareciendo las diferencias entre el tejido conjuntivo compacto perilobulillar y el lazo intralobulillar.

RESUMEN

La mama es un órgano de origen ectodérmico.

Un brote epitelial sólido se insinúa en el mesénquima subyacente y posteriormente las células escamosas de la superficie lo invaden creando un lumen que forma los conductos.

En todo este desarrollo hay participación de las hormonas placentarias que entran a la circulación fetal y que también están presentes en el líquido amniótico.

Desde el nacimiento hasta la pubertad la glándula permanece en estado de quietud y después crece por la acción de las hormonas ováricas. Los estrógenos actúan principalmente sobre los conductos y la progesterona en la formación de los acinis.

En la glándula adulta bien desarrollada hay que distinguir los lóbulos mamarios (entidad macroscópica) formados por los lobulillos (entidad microscópica) que constituyen la unidad estructural básica.

En el lobulillo se distingue un tejido epitelial de doble tipo celular: las células ductales o luminales que rodean el lumen y las mioepiteliales en la periferia y un tejido conjuntivo laxo en el interior del lobulillo y denso en la zona perilobulillar.

La glándula adquiere su madurez real durante el embarazo para entrar en función durante la lactancia por la acción de la prolactina y la ocitocina.

UNIVERSIDAD DE CHILE * DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS * FACULTAD DE MEDICINA

MAMOGRAFIA

Drs.: VIRGILIO SCHIAPPACASSE y LORENZO YUNUSIC

(Servicio de Radiología Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina)

MAMMOGRAPHY

This paper is a review of the present state of mammography especially focused upon the diagnosis of breast cancer.

The technical advances, indications and limitations, the role of mammography in the early diagnosis of cancer and the oncogenic potential of this examination are briefly analyzed.

INTRODUCCION

Actualmente se dispone de diferentes métodos para la representación gráfica de la glándula mamaria, pero en clínica solamente se ha generalizado algunos de ellos y otros son de introducción relativamente reciente:

—Mamografía y sus exámenes complementarios: galacto o ductografía y neumocistografía:
—Xeromamografía.
—Xergmamografía.
—Termografía.
—Ecografía.
—Diafanografía.
—Tomografía computarizada.
—Arteriografía.
—Linfografía y linfocintigrafía.

Nos corresponde ocuparnos en esta ocasión solamente de la mamografía, aunque nos referiremos brevemente a la xeromamografía, pese a no contar con experiencia personal en este método.

Pocos años atrás un autor dijo que la mamografía había concluido su período adolescente para ingresar a la madurez. Como su infancia se remonta a la segunda década de este siglo —con los estudios radiográficos de especímenes de tumores de la mama realizados por Solomon en Alemania y la incorporación de la mamografía en la clínica del cáncer mamario por S. L. Warren en Norteamérica—, el período adolescente de la mamografía ha sido prolongado y con muchos altos y bajos. Numerosos son los investigadores que han contribuido al estado actual de la mamografía tanto en la esfera médica como en el de la física y química. Merecerían destacarse, entre otros, a J. Gershon-Cohen y H. Ingleby por sus estudios correlativos anatomorradiológicos y a R. Leborgne y R. Egan por su contribución al diagnóstico radiológico del cáncer mamario.

CONSIDERACIONES TECNICAS

La representación radiográfica de la glándula mamaria requiere esencialmente de una técnica de alto contraste aparejada a un alto coeficiente de resolución especial, por cuanto las estructuras glandulares y los procesos patológicos, exceptuando el tejido adiposo, poseen coeficiente de absorción de la radiación bastante semejantes y, al mismo tiempo, se requiere poder definir ciertas estructuras de 0,1 a 0,05 mm.

Hasta el año 1972 el método más utilizado consistía en el uso de películas de alta resolución, de tipo industrial o especialmente diseñadas, de revelado manual y sin pantallas intensificadoras. En esa misma época se introdujo la xeromamografía.

Después de esa fecha, y a raíz de las críticas surgidas en contra de la mamografía por considerar excesivas las dosis de irradiación sobre la mama causadas por el examen, se desarrollaron los sistemas que emplean una película de alto contraste de revelado automático, aso-

ciada a una pantalla intensificadora, que reducen en forma apreciable la irradiación de la mama y sin pérdida significativa de su poder de resolución. Las más utilizadas son la Du Pont Lo Dose 2 y la Kodak Min-R.

Simultáneamente se diseñaron equipos radiológicos exclusivamente para mamografía con tubos de Rayos X adecuados para la emisión de radiaciones blandas en el rango de 25 a 30 Kv.

Dos adelantos recientes que pueden tener trascendencia en el futuro de la mamografía son la incorporación de un microfoco en el tubo de rayos que permite la realización de radiografías ampliadas de regiones dudosas, y el desarrollo de parillas antidifusoras que acentúan el contraste entre diferentes densidades al suprimir la radiación dispersa, sin reducir el poder de resolución espacial ni aumentando apreciablemente el tiempo de exposición.

De rutina se realizan dos proyecciones de la mama con rayo incidente perpendicular: una cráneo-caudal y la otra medio-lateral. Para visualizar completamente la base de la glándula a veces es necesario otra proyección adicional medio-lateral oblicua.

La compresión uniforme de la mama durante el examen es un detalle técnico en el cual es necesario insistir, por cuanto contribuye en forma importante a la obtención de imágenes satisfactorias por varios factores: la mama fuertemente comprimida queda inmovilizada evitando la borrosidad causada por movimientos voluntarios o involuntarios durante la exposición; la disminución de su espesor acentúa el contraste porque elimina parte de la radiación dispersa y, como requiere de una exposición más corta, reduce la irradiación de la glándula. La compresión extiende la glándula facilitando el reconocimiento de nódulos en un parénquima denso y además acentúa la diferencia de densidad entre un nódulo no comprimible (v. gr., un escirro) y otro de menor consistencia (quiste o tejido glandular normal).

Está abierta a discusión si el radiólogo necesariamente deba palpar todas las mamas al practicar el examen mamográfico. No sería indispensable si el médico solicitante acompañara la orden con un esquema detallando la localización y características de las anormalidades detectadas por el examen físico. De esta manera el radiólogo estaría en condiciones de precisar si hay correspondencia entre los hallazgos de ambos exámenes, comprobar que la región en estudio aparezca en las proyecciones radiográficas y sólo frente a una aparente discordancia entre ambos exámenes deberá recurrir a la palpación de la mama.

Galactografía: es un examen sencillo de realizar y consiste en la inyección, previa a la radiografía en dos planos, de un conducto galactóforo con un medio de contraste yodado hidrosoluble. Un conducto secretante posee un ostio dilatado, lo cual permite su canulación con una aguja fina de punta roma.

Su indicación está restringida a la presencia de secreción espontánea por un conducto fuera del embarazo.

Si esta secreción no se acompaña de una masa palpable o visible en la mamografía, su utilidad radica principalmente en la localización topográfica del conducto comprometido. Esta localización permitirá una excisión quirúrgica limitada en una mujer en edad fértil. A mayor edad esta localización no sería tan necesaria, por cuanto muchos cirujanos prefieren resecar en estos casos todo el sistema ductal principal.

La galactografía puede poner en evidencia los papilomas intraductales, los cuales producen pequeños defectos de llenamiento en la luz del conducto. No se diferencian de un comedo-carcinoma intraductal. Cuando el carcinoma es invasor, el lumen del conducto se ve estrechado e irregular. En la ectasia ductal el conducto se verá muy dilatado pudiendo presentar defectos de llene intraluminales por la secreción espesa.

Neumocistografía: igual que la galactografía es un complemento de la mamografía y consiste en la repleción con aire de un quiste previamente vaciado. Las radiografías deben hacerse en posición erecta. Está indicado este examen en quistes solitarios que se reproducen después de una punción evacuadora o en quisets muy densos sujerentes de contenido hemático. Para algunos autores

debería realizarse en todos los quistes solitarios, como procedimiento diagnóstico junto al examen del líquido extraido y como tratamiento definitivo del quiste. En el quiste benigno la neumocistografía muestra el contorno regular de la superficie interna y además facilita la observación de la región periquística ante la eventualidad de la presencia de un carcinoma asociado.

No se ha demostrado una superioridad de la xeromamografía en relación a la mamografía con película o vice-versa. Ambos procedimientos poseen ventajas e inconvenientes. En muchos centros que disponen de ambas técnicas, ellas se utilizan indistintamente, con cierta preferencia de la xeromamografía en las mamas glandulares muy densas.

La xeromamografía posee una mayor latitud de contraste y en una sola exposición permite visualizar la glándula, los planos superficiales y las estructuras retromamarias incluvendo la parilla costal. Sin embargo es difícil visualizar la base de la glándula en la proyección cráneo-caudal.

Las microcalcificaciones se hacen más evidentes en la xeromamografía pero su detección no presenta diferencias significativas comparando ambos métodos. Por el contrario, la mamografía con película es superior para apreciar leves diferencias de densidad.

La xeromamografía además ocasiona una relativa mayor irradiación de la mama y adolece de ciertos inconvenientes técnicos, los cuales pueden interferir en la obtención de imágenes adecuadas de la mama.

CONSIDERACIONES ANATOMICAS

En la glándula mamaria pueden distinguirse el parénquima glandular propiamente tal y el estroma o sostén. El primero consta del epitelio que tapiza los lobulillos y los conductos colectores intra y extra-lobulillares y del tejido fibroso que envuelve estos conductos. El estroma consiste de fibras colágenas y tejido adiposo que rodean e infiltran los lobulillos.

Ambas estructuras están contenidas en un desdoblamiento de la aponeurosis pectoral superficial. De la hoja superficial de esta aponeurosis se desprenden formaciones conjuntivas, ligamento de Cooper, que cruzan el celular subcutáneo para terminar en la capa profunda de la piel.

La imagen radiológica de la mama depende del desarrollo relativo del parénquima y del estroma. Como esta relación sufre cambios considerables con la edad y los estímulos hormonales, el aspecto radiológico reflejará también estos cambios.

Cuando prima el parénquima, p. ej. en la adolescencia, la mamografía mostrará una glándula de opacidad uniforme, homogénea. Esta homogeneidad irá desintegrándose en diferentes focos a medida que el estroma adiposo (de menor coeficiente de absorción de la radiación) infiltra los espacios periductales y los lóbulos. Podrán distinguirse entonces, finas trabéculas conjuntivas que disectan el parénquima y la imagen de los conductos principales retroareolares.

Después de la menopausia se acelera la atrofia del parénquima y en su etapa final toda la glándula se hará hipodensa, debido a la abundancia de grasa y se verá surcada por algunas trabéculas finas y por el trayecto de algunos conductos.

La piel aparece como una línea densa no mayor de 2 mm. de grosor y que se hace algo más ancha a nivel de la aréola del pezón.

Las venas normales se presentan como imágenes cordonales de 2 a 4 mm. de curso variable pero de preferencia hacia el cuadrante súperoexterno y con frecuencia algo más gruesas en la mama izquierda.

SIGNOS RADIOLOGICOS DEL CANCER MAMARIO

Los signos radiológicos principales del Ca. mamario son la imagen del tumor propiamente tal y la presencia de microcalcificaciones.

El tumor produce la imagen de una masa o nódulo cuya densidad habitualmente es mayor que la del parénquima vecino, debido al reemplazo de las estructuras normales por el tejido tumoral y a la reacción fibrótica local causada por éste. A diferencia con lesiones benignas, existe una discrepancia entre el tamaño de la imagen radiológica y la tumoración palpable, siendo mayor este último. Este signo, sobre el cual Leborg-

ne fue el primero en llamar la atención, es causado por el edema perilesional y ha sido ampliamente confirmado por la experiencia posterior. Su valor diagnóstico es muy alto y debe dársele prioridad sobre otros criterios diferenciales.

La forma de la tumoración varía con el grado de infiltración y reacción periférica: puede ser irregular, con espículas o tentáculos periféricos en las formas infiltrantes, o de contornos bastante bien delimitados y regulares en las formas circunscritas. Desde luego son frecuentes las formas intermedias.

En la vecindad de la masa puede haber distorsión de trabéculas, por retracción o estiramiento de ellas.

En la mama pueden verse una amplia gama de calcificaciones, de diferentes tamaños y formas, en correspondencia con el parénquima propiamente tal o con sus envoltorios y vasos.

Las calcificaciones groseras, mayores de 1 mm., en sus diferentes formas pertenecen a procesos benignos. Las calcificaciones finas, menores de 0.1 mm. o microcalcificaciones, pueden aparecer tanto en procesos benignos como malignos y su diferenciación constituye uno de los problemas mayores de la mamografía.

Las células epiteliales ductales y lobulillares conservan su poder de metabolizar los iones de Ca fuera de la lactancia y frente al estímulo de procesos tumorales o displásticos, puede producirse una sobresaturación con precipitación de sales de calcio cuya composición corresponde a hidroxiopatita. Por consiguiente, estos depósitos de sales de calcio son el resultado de un proceso de actividad secretora, aunque también pueden formarse microcalcificaciones en focos de necrosis, como puede observarse, por ejemplo, en mamas irradiadas.

Es característico que las calcificaciones de procesos malignos aparecen como un acúmulo numeroso, difícil o imposible de cuantificar, de densidades y formas variables: bastoncitos rectos o incurvados, puntiformes, etc. Por el contrario, las calcificaciones benignas se ven dispersas en gran parte de ambas mamas o si están agrupadas, lo hacen de manera que pueden ser contabilizadas; su densidad es uniforme y son redondas u ovaladas. Estos caracteres distintivos constituyen los extremos de un amplio espectro, donde a menudo es difícil poder diferenciarlas, por lo que la opinión mayoritaria sostiene que en estos casos la mamografía no puede hacer un diagnóstico diferencial de certeza, siendo indispensable la biopsia.

Si bien en radiografías de especímenes de Ca de la mama pueden detectarse microcalcificaciones con una frecuencia del 60% o mayor, en la mamografía clínica de rutina este porcentaje oscila alrededor del 40%, dependiendo en gran parte de la calidad de la técnica radiográfica. En una alta proporción éste es el único signo positivo que permite el diagnóstico de cáncer oculto.

Entre los signos secundarios provocados por el tumor conviene señalar:

El engrosamiento localizado de la piel vecina al tumor y su retracción por una fina banda fibrosa, el linfedema difuso, la retracción del pezón y el aumento de la circulación venosa.

Hay otros signos indirectos de cáncer debidos a una reacción tisular en la región del tumor. Estos signos son inespecíficos, pudiendo acompañar a procesos proliferativos benignos de la mama pero que son de gran ayuda para reconocer las formas incipientes del cáncer:

Asimetría del parénquima glandular comparando las regiones equivalentes de ambas mamas. Este signo aumenta de valor si se acompaña de una palpación anormal en esa localización.

Densidad localizada en una mama que se hace progresiva en controles mamográficos sucesivos.

Visualización de un conducto dilatado subareolar no acompañado de otras anormalidades.

Formación nodular aislada, de aspecto benigno, en una mama postmenopáusica. Con relativa frecuencia en este período de edad se asocia al cáncer con un fibroadenoma.

Es importante tener presente que si bien hay signos característicos de cáncer y otros que son sugerentes, no hay signos patognomónicos de cáncer en la mamografía. Como ejemplo: dos lesiones benignas, la adenosis esclerosante y la necrosis grasa post traumática (consecutiva a veces a un acto quirúrgico), pueden aparecer como una densidad espiculada y con microcalcificaciones, ambos signos característicos del cáncer.

SIGNOS RADIOLOGICOS DE LAS AFECCIONES BENIGNAS DE LA MAMA

El estudio mamográfico de las enfermedades benignas ha sido motivado principalmente por el diagnóstico diferencial con el cáncer, especialmente con los procesos solitarios o circunscritos.

Las lesiones benignas solitarias más frecuentes son el quiste y el fibroadenoma, las cuales producen, cuando están rodeadas por tejido adiposo, opacidades redondeadas, ovaladas o lobuladas de contornos bien delimitados, pudiéndose formar un fino halo claro al ser comprimida la grasa a su alrededor. El tamaño radiológico de estas formaciones, a diferencia con el cáncer, es semejante al tamaño clínico o puede ser mayor si se dejan comprimir con la palpación. Con frecuencia el fibroadenoma presenta calcificaciones gruesas que tienden a situarse en la periferia; raramente son centrales y de aspecto coraliforme. En los quistes pueden verse calcificaciones en cáscara de huevo.

Cuando los quistes o fibroadenomas están rodeados por tejido fibroso sus contornos se hacen difusos y sólo pueden hacerse evidentes por la deformación que producen en el contorno de la glándula.

A diferencia de las anteriores, el absceso es una lesión benigna que se confunde con el cáncer, debido al edema periférico y la hipervascularización. La acción de los antibióticos puede darle una apariencia más "quística". En estos casos es indispensable la correlación con la clínica.

La adenosis esclerosante y la mastitis a células plasmáticas son otras afecciones benignas que pueden confundirse con el cáncer, cuando aparecen en forma localizada. Afortunadamente ambos procesos se asocian habitualmente con otras alteraciones difusas bilaterales, las cuales son la expresión de la patología de base que le ha dado origen.

Los conductos dilatados o de pared engrosadas por fibrosis, producen densidades cordonales, de contornos abollonados o no, las cuales de la región reretromamilar se dirigen por una distancia variable hacia la base de la mama. Estas imágenes pueden ser múltiples y comprometer ambas mamas o ser aisladas.

La ectasia ductal, secuela de comedomastitis, la papilomatosis y la hiperplasia epitelial pueden comprometer aisladamente un solo conducto y en estos casos siempre deberá considerarse la posibilidad de un carcinoma intraductal.

La hiperplasia de la unidad conducto terminal-lobulillo produce densidades nodulares pequeñas en "copos de nieve" dispuestas de preferencia hacia la base de la mama.

La hiperplasia lobulillar o adenosis, por el contrario, se manifiestan como densidades algodonosas de límites mal definidos, las cuales pueden confluir produciendo una opacidad homogénea en "vidrio esmerilado".

La adenosis, la adenosis esclerosnte, la hiperplasia epitelial y la papilomatosis pueden producir microcalcificaciones difíciles de diferenciar, a veces, de las del cáncer. Lo frecuente es que estén diseminadas por toda la mama y sean bilaterales.

La displasia fibroquímica es un proceso complejo que afecta tanto al epitelio ductal y lobulillar como al tejido fibroso que los rodea y a lo cual se agrega la presencia de quistes y papilomas, consecuencia de la proliferación y degeneración del epitelio ductal.

El predominio de estos elementos con sus numerosas variantes condiciona las diferentes formas clínicas con que suele presentarse esta displasia y la consiguiente variación de las imágenes mamográficas.

CANCER Y DISPLASIA MAMARIA

Las displasias mamarias son afecciones comunes y por lo tanto no es de extrañar que vayan asociadas con un cáncer. De todas ellas la hiperplasia epitelial ductal o hiperplasia intraductal es considerada como una displasia precancerosa.

Wolfe ha distinguido cuatro patrones mamográficos —N_1, P_1, P_2 y Dy— de acuerdo al desarrollo de los elementos fibro-epiteliales de los conductos y de los lobulillos que conllevarían un riesgo creciente de desarrollar cáncer. Esta hi-

pótesis ha sido impugnada sobre la base de observaciones prolongadas, superiores a los diez años, las cuales no demostraron diferencias significativas en la frecuencia de cáncer en relación a los patrones de Wolfe. La aparente y mayor frecuencia de cáncer en los dos grupos con una mayor displasia —P_2 y Dy— observada por Wolfe en seguimientos de corta duración, se debería a la dificultad inicial de reconocer la lesión cancerosa en estas mamas densas y por lo tanto, mientras que los cánceres prevalentes son detectados oportunamente en las mamas con mayor involución glandular, como son dos grupos —N_1 y P_1—, los prevalentes de los grupos P_2 y Dy se transforman en cánceres incidentes en los controles posteriores, ocasionando esa mayor frecuencia aparente. Aún más, como con el correr de los años la mayoría de las mamas involuciona al estadio N_1, en este grupo se daría la mayor frecuencia absoluta de cáncer.

LIMITACIONES DE LA MAMOGRAFIA

La mamografía puede reconocer el cáncer mamario en su etapa de desarrollo preclínico pero hay cánceres palpables no demostrados por la mamografía. Un 20% de los cánceres palpables no son visibles en la mamografía.

Los errores de la mamografía pueden agruparse en falsos positivos y falsos negativos:

El primer grupo podría considerarse de menor importancia relativa, aunque no deben desestimarse los inconvenientes que estos errores puedan provocar. Si se persigue descubrir el cáncer en sus estadios iniciales es inevitable su ocurrencia.

El segundo grupo es de consecuencias más funestas. Las causas principales son las siguientes:

—Examen técnicamente deficiente por utilización de aparataje inadecuado o procedimientos de examen defectuosos. Aquí vale el dicho que es preferible ningún examen a uno defectuoso. Podría incluirse aquí el caso de la lesión palpable que por su ubicación periférica no aparece en la imagen radiológica. Conociendo de antemano su ubicación pueden intentarse proyecciones especiales para su visualización; si esto fracasara debe dejarse constancia en el informe.

—Mala interpretación de las imágenes por inexperiencia o fatiga del observador. Los cursos de capacitación y de refresco y la doble lectura reducen este rubro. Los errores enseñan; es deber del clínico comunicar al radiólogo los errores cometidos por éste. Como en otros campos de la práctica médica es indispensable el trabajo en equipo.

—Lesiones no visibles en las placas radiográficas aun en forma retrospectiva. Lamentablemente este grupo constituye un porcentaje importante y representa la limitación inherente del procedimiento. Ocurre de preferencia en mamas pequeñas y densas, frecuentes en mujeres jóvenes.

ROL DE LA MAMOGRAFIA EN LA PESQUISA DEL CANCER

Una utilización importante de la mamografía en los dos últimos decenios ha consistido en su participación, junto al examen físico en programas de pesquisa del cáncer mamario.

Los estudios de mayor envergadura analizados a la fecha son el Health Insurance Plan of Greater New York (HIP) iniciado en 1963 con 31.000 mujeres mayores de 40 años y con un grupo equivalente como control. El otro programa es el Breast Cancer Detection Demostration Proyects (BCDDP) iniciado en 1973 y que comprende 29 centros distribuidos en el país del norte y en el cual se proyectaba incluir 270.000 mujeres mayores de 37 años y con cinco controles anuales. No tiene grupo de control.

Los resultados alejados del programa HIP han demostrado que el diagnóstico precoz del cáncer mamario puede reducir la mortalidad en mujeres mayores de 50 años. Se ha estimado que la mamografía contribuyó en un 30% en la reducción de esta mortalidad.

Los resultados preliminares del BCDDP señalan la pesquisa de un mayor porcentaje de casos sin adenopatías axilares y con una mayor proporción de formas no invasoras y mínimas.

Comparando el desempeño de la mamografía en ambos programas puede señalarse que por cada grupo etario el BCDDP encontró proporcionalmente más Ca. ocultos que el HIP.

En el HIP el porcentaje de casos pesquisados exclusivamente por la mamografía disminuyó significativamente por debajo de los 50 años; en el BCDDP este porcentaje no sufre cambios en relación con la edad.

En el BCDDP la mamografía detectó el 95% de los cánceres mínimos (definidos como las formas infiltrantes menores de 1 cm y los cánceres *in situ*) contra el 33% del examen físico.

Las diferencias anotadas entre ambos programas debe ser el reflejo del progreso alcanzado en el aspecto técnico como interpretativo de la mamografía.

Puede concluirse que la mamografía ha demostrado ser útil en la pesquisa precoz del cáncer mamario, e indirectamente en la disminución de la mortalidad por cáncer, en mujeres mayores de 50 años y que es probable que estos beneficios puedan ampliarse a grupos de menor edad.

RIESGO CARCINOGENICO DE LA MAMOGRAFIA

La utilización masiva de la mamografía en los programas de pesquisa del cáncer provocaron reservas en relación a la inocuidad del examen, planteándose la posibilidad que los beneficios obtenidos fueran contrarrestados por la aparición de nuevos cánceres inducidos por la irradiación de la mama.

Es un hecho comprobado el efecto carcinogénico en la mama de la radiación ionizante, gracias a los estudios epidemiológicos llevados a cabo en grupos de mujeres sometidas, por diferentes causas, a dosis excesivas de radiación en el territorio de la mama. Se presume que las dosis mucho menores producidas por la mamografía tendrían un efecto semejante.

Lo importante no es la dosis de exposición cutánea sino que la dosis absorbida por el tejido glandular. Su magnitud puede estimarse utilizando la *dosis promedio* (Breast average dose) o la dosis absorbida por el *plano medio* de la mama (Midplane dose).

Los resultados del grupo de trabajo del National Cancer Institute, en 1977, estimaron este riesgo entre 3,5 a 7,5 cánceres de la mama por 10^6 mujeres mayores de 35 años, por año y por rad en cada mama, desde el décimo año después de la irradiación hasta el término de la vida.

De acuerdo a este modelo una mamografía con una dosis de 1 rad aumentaría en menos del 1% el riesgo natural de desarrollar un cáncer.

Las objeciones a la mamografía nacieron a raíz de las dosis excesivas inducidas por las técnicas de mamografía en boda antes del año 1972, especialmente en películas lentas de tipo industrial, que requieren de una larga exposición, y también, por las dosis de la xeromamografía.

Como consecuencia de ésto se desarrollaron las técnicas de baja radiación, con el sistema película-pantalla intensificadora de amplio uso actualmente. Una revisión a nivel nacional realizada en USA (Bent program) determinó que con el empleo de esta técnica la dosis promedio cutánea era de 0.49 R y la dosis en el plano medio (midplane dose) de 0.08 rad por cada exposición. Las modificaciones introducidas en la técnica de xeromamografía han rebajado también la irradiación a dosis aceptables; dosis en el plano medio de 0.30 rad.

La American Cancer Society recomienda actualmente que un examen mamográfico no exceda de 0.5 a 1 rad por mama, considerando las dos proyecciones.

INDICACIONES DE LA MAMOGRAFIA

En un momento como el actual, en que la solicitud del examen mamográfico ha ido en aumento, mientras se evalúan sus ventajas e inconvenientes y al mismo tiempo que se generaliza el empleo de equipos y materiales destinados a lograr un examen técnicamente adecuado, no existe un consenso definido acerca de sus indicaciones precisas, variando éstas de acuerdo a múltiples circunstancias del medio.

En el aspecto preventivo del cáncer las recomendaciones ideales de la ma-

mografía serían las que sustenta la American Cancer Society.

—Las mujeres mayores de 50 años debieran practicarse mamografía en forma periódica, con un régimen anual según la U. C. S.

—Las mujeres entre 35 a 40 años debieran poseer una mamografía que sirviera de base comparativa con exámenes futuros. La necesidad de nuevos controles debería establecerse de acuerdo a cada caso individual y la opinión clínica.

Estas recomendaciones muy generales podrían restringirse, si las circunstancias del medio lo requieren, a las personas consideradas de alto riesgo; con antecedentes familiares directos de cáncer de la mama, nulíparas o primíparas añosas, control de la mama opuesta en operadas de cáncer y enfermedad fibroquística.

En el aspecto clínico podría considerarse indicada la mamografía en:

—Sospecha clínica de cáncer de la mama y con especial estudio de la mama opuesta ante la eventualidad de una forma bilateral y también para que sirva de base a los controles futuros.

—Alteraciones localizadas de la piel o del pezón.

—Recurrencia de nódulo después de su resección o aspiración de líquido.

—Control periódico semestral y por dos o tres años de una anormalidad descrita en la mamografía pero no palpable y que por diversas razones no se ha biopsiado.

—A solicitud de la paciente motivada por las informaciones sobre la lucha contra el cáncer.

RESUMEN

El artículo es una revisión del estado actual de la mamografía, enfocado especialmente hacia el diagnóstico del cáncer mamario.

De manera sucinta se analizan sus avances técnicos, indicaciones y limitaciones; el rol que desempeña la mamografía en el diagnóstico precoz del cáncer y los riesgos carcinogénicos potenciales del examen.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DE LA MAMA

Dra. IVONNE PABST

(Servicio y Departamento de Cirugía. Unidad de Patología Mamaria. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile).

INFLAMMATORY DISEASES OF THE BREAST

I. Acute Mastitis

a. Puerperal acute mastitis = frequent. Diagnosis usually early. Deserves an adequate therapeutical approach.

b. Non puerperal acute mastitis.

II. Nonspecific chronic mastitis

Usually secondary to acute mastitis which courses towards chronicity.

III. Specific chronic mastitis

Tuberculous.

Rare: mycosis - syphilis.

IV. Breast fistulas or Retroareolar Recidivant Abscess

Must be considered for their adequate treatment.

V. Mondor's disease

VI. Pericanicular chronic mastitis or mammary duct ectasia

Frequent. Not well known. It goes through diverse stages receiving different denomination because of this and which it presents with different symptoms occasionally eliciting the diagnosis of carcinoma.

VII. Fat necrosis

As in other adipose regions of the organism. It also must be distinguished from carcinoma.

VIII. Retroareolar inflammatory process of Adolescence.

I. MASTITIS AGUDA

Es un proceso inflamatorio agudo, habitualmente de origen microbiano, que compromete la mama.

La mayor parte aparece durante la lactancia y se habla entonces de:

a. Mastitis aguda puerperal:

Es frecuente en nuestro medio y siendo considerada una patología banal constituye un problema tanto para las enfermas como para los servicios hospitalarios y para el médico.

La paciente tiene por detrás un embarazo de nueve meses y un parto que le han ocasionado un desgaste físico y psíquico y debe afrontar ahora un cuadro doloroso, que la asusta por estar localizado a la mama, que entorpece o impide la alimentación natural de su hijo, que la obliga a acudir al hospital primero a una consulta de urgencia y posteriormente a las curaciones. Los servicios hospitalarios la reciben con poco agrado ya que se trata de un cuadro séptico que contaminará los pabellones. El médico, ¿ Por que no decirlo ? tampoco la acoge con entusiasmo ya que deberá interrumpir su ritmo habitual de policlínico y salir a organizar un pabellón con relativa urgencia aunque de poca envergadura. Todo esto hace que la mastitis aguda no reciba

siempre la mejor de las atenciones y su evolución se complique y se arrastre más de lo esperado.

Etiología: La principal fuente de infección la constituye el recién nacido cuya flora buco-faríngea se contamina rápidamente con estafilococos del ambiente hospitalario. Durante la succión los gérmenes penetran por vía de los galactóforos y encuentran en la leche un espléndido medio de cultivo que facilita la infección.

Otras veces la presencia de grietas en el pezón son una puerta de entrada a la infección.

El desaseo y las precarias condiciones nutritivas de la madre pueden facilitar el proceso.

El germen causante más frecuente es el estafilococo.

Cuadro clínico:

Se inicia con dolor y alza febril seguido por signos inflamatorios con enrojecimiento y edema de la piel y aumento de volumen en parte localizado en el sitio donde empieza a formarse el absceso y en parte difuso por la retención láctea que lo acompaña. Una vez constituido el absceso la masa se hace blanda fluctuante y según su localización tiende a abrirse espontáneamente.

Existen pequeños abscesos superficiales que se ubican en el celular subcutáneo, que no llegan a comprometer la glándula propiamente tal que evolucionan rápidamente y curan sin dificultad. Los más profundos suelen ser de gran tamaño y con varios focos secundarios que dan una evolución más tórpida.

Algunos localizados en el tejido adiposo retromamario pueden ser difíciles de diagnosticar ya que quedan ocultos por un tiempo ocasionando un cuadro febril, séptico con dolor y propulsión de la mama que no manifiesta síntomas inflamatorios hasta que el absceso se fistuliza por declive a nivel del surco sub-mamario.

Ocasionalmente adquieren un aspecto flegmonoso de evolución arrastrada o una forma erisipelatosa que compromete principalmente la piel que tiende a ir a la necrosis.

Algunas veces la infección se limita a los conductos terminales dando origen a una galactoforitis cuyo curso puede hacerse crónico.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de la mastitis aguda corrientemente no ofrece dificultades, sin embargo en algunos casos puede plantearse el diagnóstico diferencial con un cáncer inflamatorio. A veces una punción que permite extraer pus indica que estamos frente a un proceso piógeno. Otras veces la observación por unos días va aclarando el diagnóstico ya que la mastitis va a la abscedación. Ocasionalmente debe llegarse a la biopsia en la forma recomendada para una neoplasia inflamatoria.

Puede plantearse también el diagnóstico con mastitis específicas (TBC, hongos, etc.) mucho más raras.

TRATAMIENTO

Médico:

1. *Analgésicos:* Casi siempre necesarios ya que es una afección muy dolorosa.

2. *Calor o frío local:* En la iniciación de la mastitis y sobre todo si hay signos de retención láctea la aplicación de hielo o compresas frías produce alivio por cuanto la vasoconstricción disminuye la secreción láctea y produce analgesia. Después cuando el cuadro va a la abscedación es más beneficioso el uso de calor local.

4. *Antibióticos:* Rara vez los antibióticos logran obtener o curar una mastitis en evolución. Nuestra experiencia ha sido mala con ellos. La recomendamos sólo si la infección se ha iniciado muy recientemente (horas) y en este caso deben usarse antibióticos de amplio espectro y a dosis alta.

En caso contrario los antibióticos no hacen sino transformar un cuadro agudo en uno crónico que ocasionará problemas de diagnóstico diferencial y tratamiento.

La principal indicación de los antibióticos es después del tratamiento quirúrgico y con el informe del cultivo y antibiograma.

4. *Antiinflamatorios:* Son útiles en los primeros días y también al final para aliviar los procesos fibrosos residuales.

5. *Radioterapia:* La mencionamos sólo porque algunos la han recomendado. No la hemos empleado jamás y nos parece de riesgo e innecesaria.

6. *Supresión de la lactancia:* En muchos casos la producción de leche cesa espontáneamente con la infección y el dolor.

Puede continuarse la lactancia por la mama sana pero en la mayoría de las pacientes es necesario ir a suprimirla por el dolor y el peligro de la formación de otro absceso contralateral. En las primeras horas está indicada la extracción de leche con saca leche para disminuir la tensión que ocasiona la retención pero a intervalos cada vez más largos ya que la succión mantiene la secreción láctea.

Aún cuando es discutible que la leche, posiblemente contaminada, constituya un riesgo para el recién nacido es preferible no dársela y botarla.

Para interrumpir la secreción láctea están indicados los Estrógenos o los inhibidores de la Prolactina. Con los primeros y a modo de ejemplo señalamos Estrógenos conjugados (comp. de 2.4 mg), 6 comprimidos diarios por 2 días bajando a 5 comprimidos los dos o tres días siguientes y así en forma decreciente hasta llegar a medio comprimido el último día.

Como inhibidor de la prolactina empleamos el Parlodel a dosis de 1 a 3 comprimidos diarios hasta obtener el efecto deseado.

TRATAMIENTO

Quirúrgico

a) *Anestesia:* De ser posible preferimos la anestesia general pero puede usarse la local si las maniobras de vaciamiento se hacen con suavidad. En estos casos colocamos la anestesia local en forma intradérmica y lineal sólo en el sitio en que se hará la incisión. La colocación de anestesia rodeando el absceso no tiene beneficios, por el contrario aumenta el dolor con los múltiples pinchazos y nos exponemos a una absorción masiva del fármaco por la vasodilatación existente en la perfieria, con excitación o depresión.

Incisión: Debe ser lo suficientemente amplia para permitir un buen vaciamiento y drenaje pero sin ir a extremos que deformen la mama. Si la ubicación del absceso lo permite elegimos una incisión estéticamente aceptable (paraareolar o submamaria) o bien directamente sobre el absceso de preferencia con incisión semicircular (siguiendo las líneas de la piel) concéntrica al pezón.

Vaciamiento: Con maniobras de compresión suave o debridamiento digital (si está bajo anestesia general).

Lavado: de la cavidad con suero solo o con algún antiséptico que ayude a remover los restos de pus o tejido necrosado.

Drenaje: Penrose.

Curaciones: Diarias y hechas de preferencia por el médico.

b. MASTITIS AGUDAS NO PUERPERALES:

Son más raras. Pueden aparecer por reagudización de un proceso inflamatorio crónico, secundariamente a un foco cutáneo (forúnculo, ezcema) o por un hematoma traumático que se infecta, etc.

II: MASTITIS CRONICAS NO ESPECIFICAS

Una mastitis aguda mal tratada puede pasar a la cronicidad con la formación de un absceso enquisticado que simula un tumor o con múltiples pequeños focos (en panal de abeja). Reagudizaciones masivas obligan a drenajes seriados que van deformando la mama.

III: MASTITIS CRONICAS ESPECIFICAS

A. TUBERCULOSIS:

Es la más frecuente entre las formas específicas pero aún así es rara.

Se distinguen formas primarias y secundarias. Las primeras son aquellas en

que hay compromiso exclusivo de la glándula o en que ésta ha sido el punto de partida de la infección baciliar. Las formas secundarias que constituyen la mayoría de los casos son aquellas en que hay un foco previo extra mamario a partir del cual se produce el compromiso de la glándula por diversas vías:

a. *Vía linfática retrógrada:* Es la más común. La mama es alcanzada a partir de adenitis axilares, cervicales o mediastínicas.

b. *Vía de continuidad.* De focos tuberculosos pleuro pulmonares o condroesternales que se fistulizan a la glándula.

c. *Vía hematógena.* Negada por algunos autores, sin embargo el primer caso que nos tocó atender correspondió a una granulea con múltiples focos pulmonares, genitales y renales pero cuyo motivo de consulta fue la aparición de masas mamarias tumorales que biopsiadas indicaron la existencia de tuberculosis.

d. *Vía canalicular.* Por contagio a través del pezón. Excepcional.

e. *Vía directa:* Hay comunicados algunos casos de infección durante intervenciones o punciones con material contaminado.

Se describen varias *formas* clínicas:

a. Nodular: con formación de masas tumorales de consistencia variable que finalmente van a la caseificación y posible fistulización.

b. Esclerosa: Con induración difusa de la mama que puede semejar un cáncer escirroso.

c. Inflamatoria: Con formación de un absceso submamario.

En nuestra casuística tenemos diez casos, la mayoría por vía linfática retrógrada, 4 de forma nodular y el resto inflamatorio. Clínicamente pudimos sospechar el diagnóstico en 7 de ellas por la aparición previa de una masa axilar y posteriormente un compromiso mamario que fue a la fistulización sin tendencia a cicatrizar. Se trataba de pacientes con antecedentes tebaicos. En la otra fue una sorpresa del estudio histológico que confirmó todos los casos.

El tratamiento médico es el de cualquier proceso tuberculoso. Si el compromiso axilar es imporatnte preferimos realizar un vaciamiento ganglionar que reduce las posibilidades de foco residual.

MICOSIS:

Excepcional en nuestro medio. Puede adquirir aspecto tumoral y también llegar a la fistulización. Hemos visto un solo caso.

LÚES:

También excepcional. Se describen chancros y gomas.

IV. FISTULAS MAMARIAS O ABSCESO RETROAREOLAR RECIDIVANTE

Es una entidad relativamente frecuente y suele ser poco conocida. Las pacientes portadoras de estas fístulas sufren molestias y preocupaciones por meses o años y son sometidas a repetidas intervenciones que siendo incompletas no la curan definitivamente. Muchas de nuestras pacientes han consutlado en varias oportunidades a diversos servicios.

No hemos encontrado en la literatura nacional ningún trabajo publicado y es curioso que el primer reportaje extranjero data de 1951 (Zenka J, Crile, Jr, y W. Ayres).

La fístula mamaria es la presencia de un trayecto que comunica uno de los grandes conductos terminales con la piel. Generalmente el orificio de salida está vecino a la aréola por lo que la denominamos fístula paraareolar crónica.

Su sintomatología y patogenia tiene cierta similitud con la fístula perianal por su tendencia a dar abscesos a repetición mientras no sea tratado considerando su etiología.

Los conductos mamarios están normalmente tapizados por una doble hilera de células, a) ductales o luminales y b) mioepiteliales. La porción más terminal vecina a su orificio de abertura en el pezón está tapizada por tejido pavimentoso, escamoso que produce queratina.

Ocasionalmente puede haber epitelio escamoso que se prolonga más al interior en continuidad o focos metaplásicos en uno o más conductos. El tapón formado por la queratina facilitaría la retención de secreciones, ruptura de conductos, formación del absceso y establecimiento de una fístula.

Esta sería una de las etiologías de la fístula que podríamos considerar congénita. Otro sería la ectasia de conductos o un absceso puerperal localizado vecino a la aréola que deja comunicado los grandes conductos con la piel.

Cualquiera que sea la causa, el tratamiento es el mismo.

Si se introduce un estilete por el orificio fistuloso y se avanza siguiendo el trayecto, sin hacer presión, se observa que éste emerge por uno de los conductos del pezón. Así puede hacerse fácilmente el diagnóstico (Figura 1).

Para el tratamiento se introduce el estilete en la misma forma y se reseca el trayecto con ambos orificios de salida y la piel que lo recubre (destechando) (Figura 2). Posteriormente afrontamos parcialmente la piel (como en un Mac Fee) para no deformar el pezón y dejamos que cicatrice por segunda intención ya que se trata de un proceso séptico

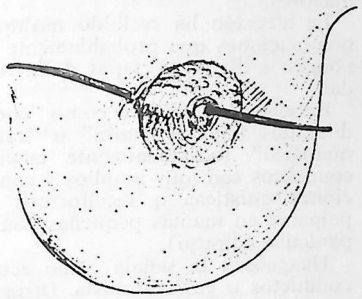


Figura 1

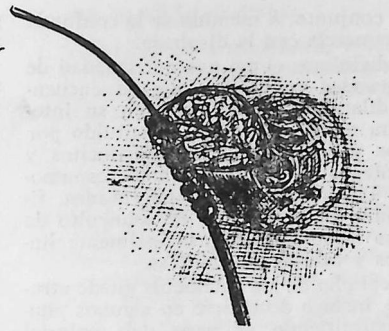


Figura 2.

V. ENFERMEDAD DE MONDOR

Es una flebitis o linfangitis cordonal que afecta un vaso superficial y que se localiza en la pared antero-lateral del tórax comprometiendo la mama.

Aparece como un cordón visible, sensible o doloroso que aparece con mayor frecuencia en la parte inferior de la mama cruzando el surco submamario y continuándose hacia el reborde costal, otras veces ubicado en la región inferior y lateral externa hacia la axila.

Va a la regresión espontánea en el curso de 20 a 60 días.

Se ha señalado que aparece con mayor frecuencia en equitadoras, dactilógrafas o lavanderas y probablemente secundarios, en estos casos, a tipo de ejercicio con movimientos a repetición. Otras veces después de algún traumatismo o intervención quirúrgica.

Cuadro semejante, aunque ya no constituye una enfermedad de Mondor hemos visto frecuentemente linfangitis o flebitis superficial en el brazo siguiendo la cara antero-interna después de vaciamientos axilares.

Como tratamiento pueden indicarse antiinflamatorios, fibrinolíticos y reposo relativo.

VI. MASTITIS CRONICA PERICANALICULAR O ECTASIA DE CONDUCTOS

La ectasia de conductos quizás merecería un capítulo aparte ya que es una enfermedad de una etiopatogenia completa en la que uno de los aspectos es el inflamatorio. Es una afección frecuente, importante y sin embargo poco conocida

en su conjunto. A menudo se la confunde y entremezcla con la displasia.

La definimos como una enfermedad de los grandes conductos que se encuentran dilatados, acumulando en su interior un material amorfo constituido por lípidos y algunas células: histiocitos y macrófagos alterados (células espumosas). Las paredes están engrosadas, fibrosadas y rodeadas de un manguito de células inflamatorias principalmente linfocitos y células plasmáticas.

El epitelio de los conductos puede atrofiarse, incluso destruirse en algunos puntos permitiendo el paso del material amorfo a los tejidos vecinos que acrecienta el proceso inflamatorio y puede ir a la abscedación y fistulización.

La lesión parte de los grandes conductos pero va comprometiendo secundariamente los conductos menores

El contenido del lumen puede ser más o menos espeso desde el aspecto de un líquido aceitoso, leche condensada o francamente más compacto formando una pasta que comparamos como "pasta dentífrica". El color es amarillento o pardusco, a veces verdoso. Por expresión y según su consistencia puede salir a través de los orificios de desembocadura en el pezón. La fibrosis de la pared de los conductos puede hacer que éstos se retraigan. y se manifieste por una retracción del pezón. La inflamación crónica o el absceso secundario al vaciamiento del contenido intraluminal a los tejidos vecinos lleva a la formación de una masa de evolución subaguda, aguda o crónica. Este mismo compromiso inflamatorio puede llegar a comprometer los ganglios axilares.

Para Haagensen es una enfermedad involutiva que se inicia con la dilatación de los conductos.

Para Bonser, Dorsett y Yull lo primero es la inflamación periductal.

Algunos anotan una participación endocrina con disminución de las hormonas ováricas y aumento de las gonadotrofinas ya que la enfermedad se presenta con mayor frecuencia en el período perimenopáusico o posterior a ella.

La existencia de pezones umbilicados con estrechamiento de los orificios de salida podrían favorecerla y también hay quienes opinan que la succión puede jugar algún rol por daño de los conductos mayores.

La afección ha recibido múltiples denominaciones que probablemente corresponden a distintas etapas de la enfermedad.

Boodgood la definió como "conductos dilatados bajo el pezón" o "varicocele mamario" (ocasionalmente cuando los conductos son muy amplios y con dilataciones quísticas o sacciformus pueden palparse en mamas pequeñas con escaso panículo adiposo).

Haagensen la señala como ectasia de conductos o galactoectasia. Otros prefieren el término de mastitis pericanalicular crónica.

Se emplea con frecuencia el término de comedomastitis atendiendo al contenido que forma "comedones" y al componente inflamatorio.

Cuando predomina el aspecto inflamatorio forma una masa tumoral por la alta participación de plasmazellen se la llama mastitis de células plasmáticas.

Por haber una secreción del epitelio también ha recibido el nombre de enfermedad secretoria.

Todos los nombres obedecen a distintos aspectos o etapas de una misma entidad patológica.

Frecuencia:

El 30 a 40% de las mujeres mayores de 50 años tienen algún grado de dilatación de los conductos de acuerdo a los hallazgos de las piezas operatorias y necropsias pero el porcentaje que da manifestaciones clínicas es mucho menor. Azzopardi calcula que como motivo de consulta hay un caso por cada 10 a 15 de displasia. En nuestra casuística aproximadamente un 4% de las pacientes que consulta queda con el diagnóstico de ectasia de conductos (40 a 50% de mastopatías fibroquísticas en alguna de sus formas).

Se presenta con mayor frecuencia en mujeres que han lactado y se manifiesta de preferencia en el pre-climaterio o pasado éste aún cuando se la encuentra a veces en mujeres jóvenes.

Sintomatología:

Si revisamos su patogenia es fácil ir explicándose los distintos síntomas.

a. descarga por el pezón: habitualmente aceitoso, pastosa o cremosa. A veces sanguinolenta.

b. Dolor: por el compromiso inflamatorio. Generalmente poco intenso y sin relación al ciclo menstrual. Puede ser sordo, punzante con exacerbaciones periódicas.

c. retracción del pezón: secundaria a la fibrosis de los conductos.

d. masa palpable: generalmente localizada en la región retro o para areolar de consistencia variable (blanda si se ha formado absceso o dura si hay una inflamación crónica), tórpida con reacción fibrosa importante.

e. fístula: si el absceso se abre a la piel.

f. adenopatías axilares palpables: secundarias a la inflamación.

g. la enfermedad puede ser asintomática y constituir un hallazgo durante una intervención quirúrgica, manifestarse por uno de los síntomas señalados o por varios de ellos.

Radiología:

La presencia del material morfo intraductal da origen a calcificaciones que pueden adquirir aspecto de lancetas, alargadas, redondeadas u ovales (según la proyección) que tienden a disponerse en la región retroareolar y a veces radiada.

Hay un engrosamiento de la zona correspondiente a los grandes conductos. Estos pueden verse engrosados por la fibrosis o apreciarse su lumen dilatado cuyo contenido puede ser más radiolúcido.

El pezón suele verse retraído y la piel areolar engrosada.

Si hay una mastitis de células plasmáticas puede aparecer como una sombra más densa, de límites difusos.

Citología de la descarga:

Revela el material amorfo y células de contenido espumoso (macrófagos) y de tipo inflamatorio. Pueden haber algunos glóbulos rojos.

Diagnóstico diferencial:

Es fácil imaginarse que el primer diagnóstico diferencial que puede plantearse es con el cáncer si consideramos que podemos estar frente a una mujer cercana a la menopausia con una masa más o menos firme de límites difusos que retrae el pezón y hasta con adenopatías palpables. Radiológicamente el cuadro puede ser también semejante.

Otras veces el dolor y la presencia de una masa más o menos blanda puede hacer pensar en una mastopatía fibroquística o un papiloma intraquístico.

La asociación de síntomas, el análisis cuidadoso de cada uno, la citología y la radiología pueden orientar al clínico y finalmente en muchos casos sólo después de la biopsia será el patólogo quien otorgue el diagnóstico definitivo.

Pronóstico:

Si bien puede asociarse a un carcinoma no se cree que tenga alguna participación como factor predisponente de neoplasias.

Tratamiento:

Si la enfermedad es asintomática indudablemente no requerirá tratamiento.

La mayoría de las veces se llega a la intervención quirúrgica para aclarar un diagnóstico frente a una descarga por el pezón o una masa palpable.

Si se llega a la operación por dolor o con fines diagnósticos, se procede a una resección de la zona de los grandes conductos, en cono, bajo el pezón.

Excepcionalmente puede llegarse a una adenectomía subcutánea.

VII. NECROSIS GRASA

Se presenta tanto en la mama como en otras zonas adiposas del organismo. La mayoría de las veces aparece en mujeres obesas con mamas voluminosas y son secundarias a traumatismos o pequeños infartos. El tejido adiposo va a la necrosis y actúa como cuerpo extraño originando fenómenos inflamatorios. Al comienzo

puede haber equimosis y después aparecer un pequeño nódulo de límites difusos, superficial. La fibrosis secundaria puede producir una retracción cutánea.

En su patogenia es bastante semejante a la ectasia de conductos sólo que aquí el material que produce la inflamación no está en el interior de los conductos o en su vecindad sino en la periferia de la glándula y es secundario a una necrosis del tejido graso.

Su importancia es que puede semejar un cáncer. Debe sospecharse en presencia de mamas grandes, adiposas con antecedentes de un pequeño traumatismo con tumor superficial, pequeño y con equimosis en su iniciación.

Si no se extirpa con fines diagnóstico va a la reabsorción la mayoría de las veces.

VIII. PROCESO INFLAMATORIO RETROAREOLAR DE LA ADOLESCENTE

Es un cuadro que vemos con relativa frecuencia, al menos unos 6 ó 12 en el año (0.50% a 1% de las consultas) y que no encontramos mencionado en los textos de patología mamaria ni en diversas publicaciones revisadas.

Se presenta siempre en adolescentes, entre los 12 y 16 años, aparece como un nódulo en la región retroareolar con caracteres más o menos agudos, a veces intensamente doloroso con signos de enrojecimiento cutáneo, propulsión de la aréola y sensación de masa a tensión, otras veces circunscrito, poco doloroso semejando un fibroadenoma. Los primeros casos que recibimos fueron operados ya sea pensando en un absceso, quiste infectado o fibroadenoma y nos encontramos con una cavidad con un contenido grumoso-gelatinoso, amicrobiano al estudio bacteriológico y cuyas paredes revelaron signos inflamatorios inespecíficos al examen histológico.

Posteriormente los hemos dejado a su evolución natural, sólo con analgésicos para evitar el dolor o con antiinflamatorios, observando una regresión espontánea en el curso de 10 a 20 días.

RESUMEN

I. *Mastitis aguda:*
   a. Mastitis aguda puerperal: Frecuente. De diagnóstico habitualmente fácil, merece enfoque terapéutico adecuado.
   b. Mastitis aguda no puerperal.

II. *Mastitis crónica inespecífica.*
   Generalmente secundaria a mastitis aguda que pasa a cronicidad.

III. *Mastitis crónica específica.*
   Tuberculosa.
   Más raras: Micosis - Lúes.

IV. *Fístulas mamarias o absceso retroareolar recidivante.*
   Debe tenerse presente la etiología para su tratamiento correcto.

V. *Enfermedad de Mondor.*

VI. *Mastitis crónica pericanalicular o ectasia de conductos.*
   Frecuente. Poco conocida en su conjunto. Pasa por diversas etapas por lo que ha recibido distintas denominaciones y en las que da síntomas diferentes planteando ocasionalmente diagnóstico diferencial con el cáncer.

VII. *Necrosis grasa.*
   Como en otras zonas adiposas del organismo. También puede plantear diagnóstico diferencial con cáncer por su signología.

VIII. *Proceso inflamatorio retroareolar de la adolescente.*

DISPLASIA MAMARIA

Dras. IVONNE PABST y VIRGINIA MARTINEZ

(Servicio y Departamento de Cirugía. Unidad de Patología Mamaria. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile).

(Servicio y Departamento de Anatomía Patológica. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile).

MAMMARY DYSPLASIA

Frequency: It is the most frequent disease of the breast.

Ethiopathogeny: A hormonal factors acts on a predisposed gland with an alteration of the estrogen-progesterone ratio.

Pathology: Its hystology is complex and diverse kinds of lesions can be observed: 1) Lobular hyperplasia. 2) Fibrosis. 3) Cyst formation. 4) Apocrine metaplasia. 5) Epitheliosis. 6) Papillomatosis. 7) Sclerosing adenosis.

Clinical picture: It varies in type and intensity a) Pain. b) Alteration of the consistency with formation of micro or macronodules. c) Tumor. d) Discharge from the nipple, occasional and frequently of the serous type.

Classification: They can be classified according to the predominant hystological type or according to the pathological and/or clinical severity.

Diagnosis: Based upon a) Clinical picture. b) Mammography. c) Termography. d) Evacuated puncture of the cysts. e) Biopsy.

Prognosis: Controverted.

Proliferative lesions originate preoccupation because of their possible relation to cancer.

Treatment: Psycotherapy.

General measures.
Hormonal treatment.
Cyst evacuation.
Surgery.

Encontrar el título adecuado para esta afección es tarea difícil ya que ha recibido distintas denominaciones desde que Sir Astley Cooper hiciera la primera descripción. La enfermedad es muy compleja y engloba un conjunto de alteraciones histopatológicas y clínicas Los diferentes nombres recalcan distintos aspectos de ella y por ello se hace difícil encontrar el término más adecuado.

En las publicaciones más antiguas se refieren a ella como enfermedad de Reclus, de Schimmelbush o de Bloodgood que describieron algunos de sus tipos. Actualmente prevalecen los nombres de mastopatía fibroquística, displasia, displasia cíclica o mastopatía benigna crónica.

El término de mastitis no nos parece adecuado porque involucra un aspecto inflamatorio que puede estar agregado pero que no forma parte de la enfermedad en sí.

DEFINICION

Definirla es igualmente difícil. Intentamos definirla como la afección más frecuente de la mama la que, por una predisposición adquirida en el curso de su desarrollo se hace susceptible a los desequilibrios hormonales, principalmente a la relación estrógeno-progesterona y sufre una alteración a nivel del lobulillo donde se producen fenómenos de hiperplasia, de metaplasia o de in-

volución que se traducen clínicamente por síntomas variados entre los que destacan dolor y tumor.

La afección es difusa, cíclica y crónica y gran parte de su interés deriva del diagnóstico diferencial con el cáncer, a veces fácil y a veces difícil, que plantea al clínico y al patólogo y de su discutido pronóstico.

Pese a su extraordinaria frecuencia las publicaciones al respecto no son muchas y la gran mayoría se refieren a los aspectos de diagnóstico diferencial y al posible riesgo de desarrollo de una neoplasia maligna en la mama displásica. Poco se ha escrito sobre su etiopatogenia, su fisiopatología y su tratamiento.

FRECUENCIA

Ya hemos mencionado que es la enfermedad más frecuente de la mama. Hay quienes encuentran que las manifestaciones displásicas del lobulillo se presentan en algún grado en el 80 a 90% de las mujeres en la edad de actividad sexual. Para otros el 20 a 25% de las mujeres sufre de mastopatía fibroquística. Kramer y Push encuentran cambios histológicos displásicos en el 100% de mujeres de cualquier edad.

Stout señala que toda mujer mayor de 30 años tiene una mastopatía fibroquística en mayor o menor grado.

Franz (1951) la encuentra en el 53% de las autopsias.

Mc Donald dice que la displasia que da síntomas alcanza al 25 o 30% de mujeres.

Davis, Simons and Davis (1964) en un estudio encuentran que en necropsias de mujeres "normales" el 21% tiene macroquistes y el 58,3% microquistes.

Las variaciones en cuanto al porcentaje de frecuencia de la enfermedad deriva de la dificultad al establecer el límite entre lo que se considera una mama sana (clínica o histopatológicamente) y lo que ya puede considerarse como manifestación patológica.

ETIOPATOGENIA

Parece evidente que en la etiopatogenia de la mastopatía fibroquística interviene un factor hormonal. Su aparición y persistencia durante el período de actividad ovárica indican que hay una participación de las hormonas sexuales siendo lo más aceptado el desequilibrio de la razón. Estrógeno-Progesterona con predominio de los primeros.

Pero no basta el trastorno hormonal, se requiere además una predisposición de la glándula que probablemente se ha alterado en el momento de su maduración.

Friedman y col., Bacigalupo y Schubert y otros han intentado hacer determinaciones de los diferentes estrógenos en las mujeres portadoras de mastopatía cíclica sin embargo las conclusiones no son muy claras. Habría evidencias, aunque no absolutas que las mujeres con mastopatía fibroquística tienen mayores niveles de estrógenos en la segunda mitad del ciclo, principalmente de estradiol. Los niveles de Progesterona serían bajos en relación a los niveles de estrógenos.

Brennan piensa que las mujeres con mastopatía fibroquística tienen niveles subnormales de andrógenos como la dehidroespiandrosterona.

Los estudios en relación con las gonadotrofinas tampoco son concluyentes.

Ultimamente con los estudios de la prolactina también se piensa que puede influir en la patogenia de la enfermedad.

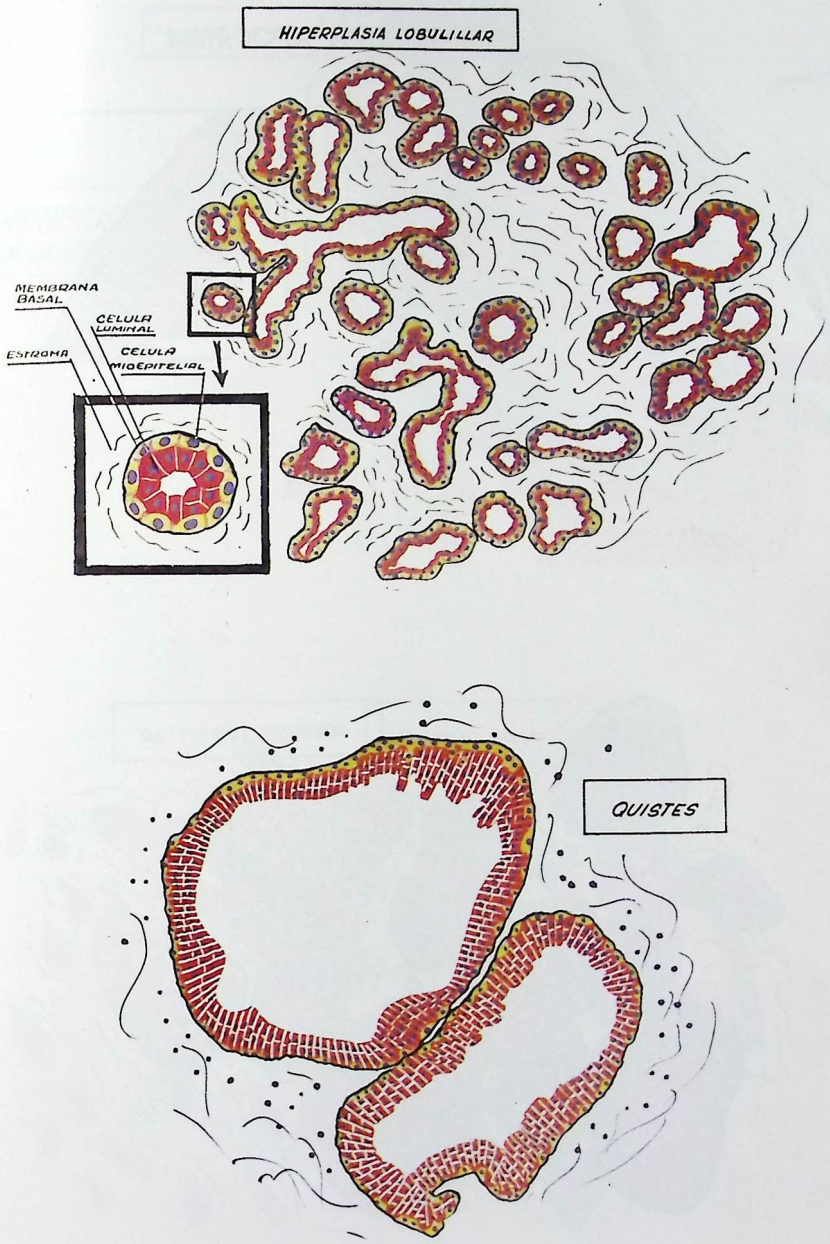
Experimentalmente Goormaghtigh y Amerlink lograron producir alteraciones de tipo displásico en el 75% de ratas inyectadas con estrógenos. Mc Donald y otros logran también producir fenómenos de hiperplasia epitelial con administración prolongada de estrógenos.

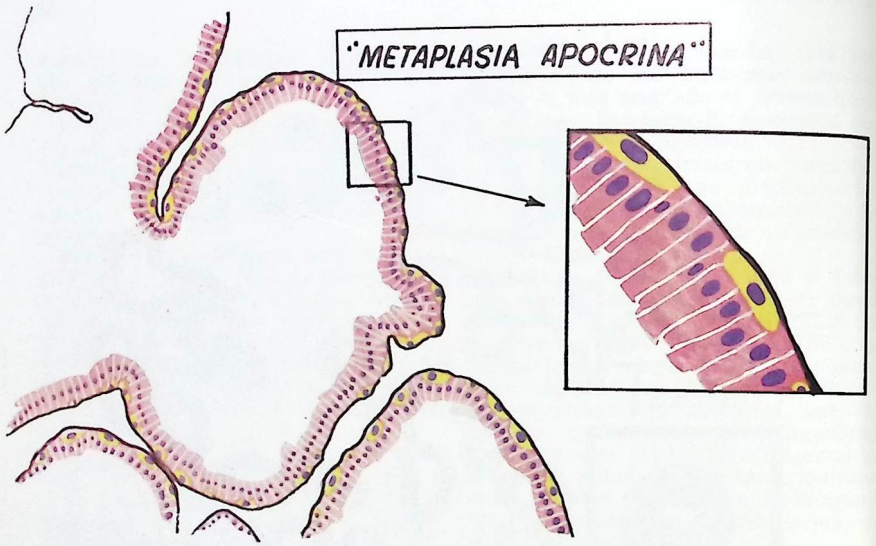
Otros estudios parecería indicar que hay una anormalidad en la glándula a la captación de los estrógenos.

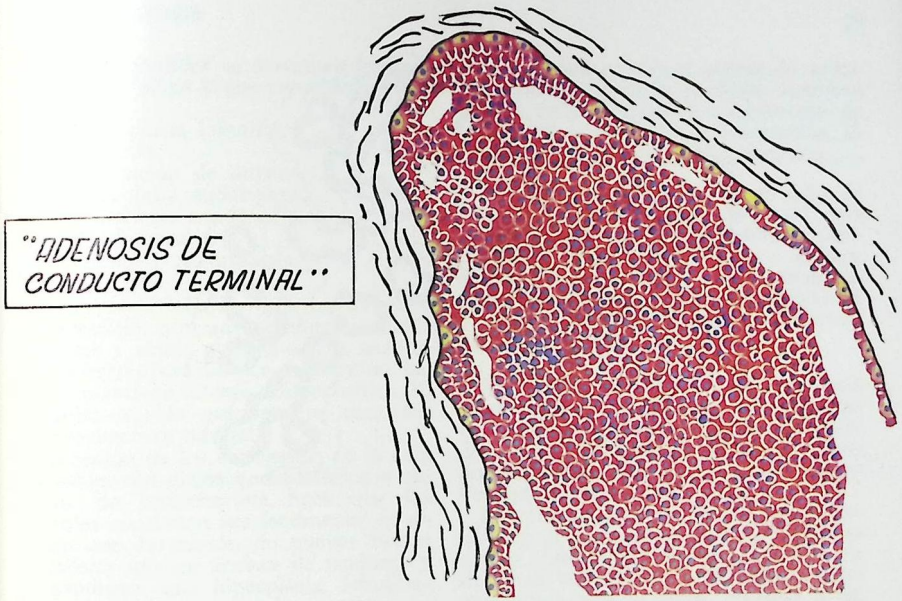
ANATOMIA PATOLOGICA

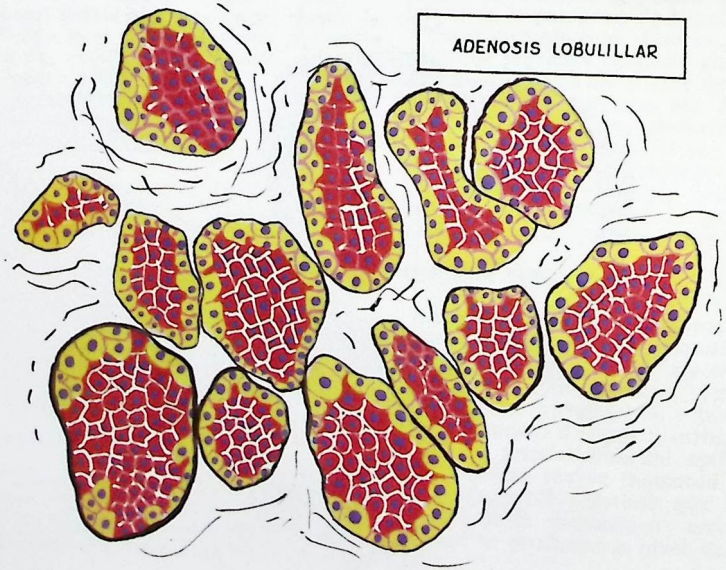
La histología de la mastopatía fibroquística es compleja y se manifiesta por una serie de lesiones que afectan al lobulillo y combinándose fenómenos hiperplásicos, metaplásicos e involutivos con predominio de unos u otros. Las alteraciones proliferativas del epitelio son los que crean mayor inquietud.

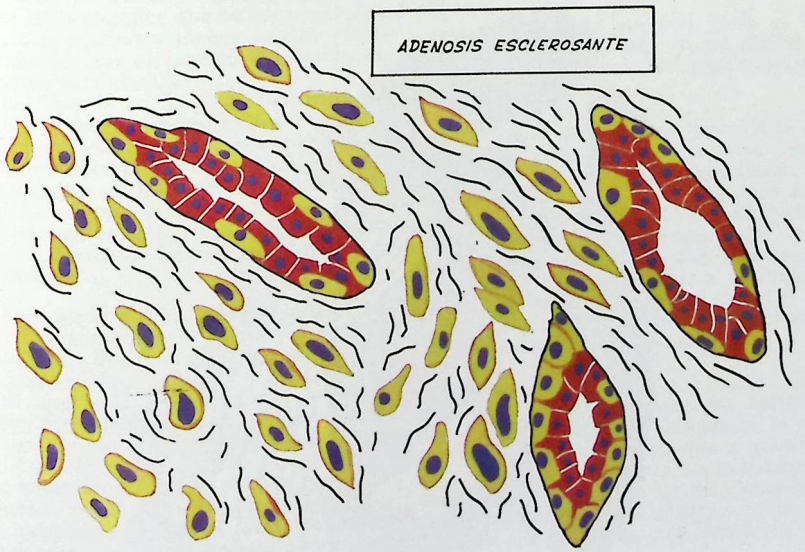
Es importante enfatizar que las alteraciones de la displasia o enfermedad quística se producen a nivel del *"lobulillo.*

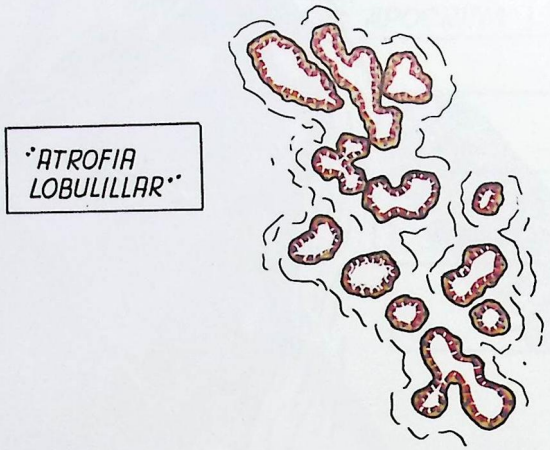


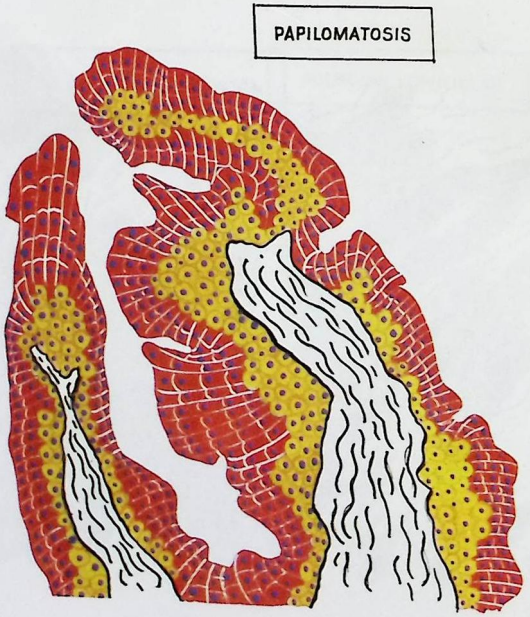

"METAPLASIA APOCRINA"


"ADENOSIS DE
CONDUCTO TERMINAL"


ADENOSIS LOBULILLAR


ADENOSIS ESCLEROSANTE





A nivel lobulillar se describen lesiones de diversa índole y que especificaremos:

1) Hiperplasia lobulillar.
2) Fibrosis.
3) Formación de quistes.
4) Metaplasia sudorípara.
5) Epiteliosis o adenosis.
6) Papilomatosis.
7) Adenosis esclerosante.

Hiperplasia lobulillar. Es un aumento del lobulillo, por un incremento de los dúctulos y acinis que conservan su normal biestratificación. La membrana basal se mantiene intacta o hipertrófica. El lobulillo es más grande pero mantiene su arquitectura normal.

La acción de los estrógenos en la adolescencia, con ciclos anovulatorios y ausencia de progesterona, hace que los dúctulos continúen sus fenómenos de división con formación de nuevos brotes epiteliales que no acaban de madurar y se produzca una hiperplasia lobulillar que podrá ser considerada normal a esta edad.

Fibrosis. La fibrosis es un aspecto importante de la mastopatía cíclica benigna. Hay un aumento del tejido conjuntivo intralobulillar que se hace más denso, más hialino y menos celular identificándose con el aspecto del tejido conectivo perilobulillar.

La fibrosis en la postmenopausia pasa a ser un fenómeno involutivo normal en el que este tejido va reemplazando a los elementos epiteliales y haciéndose indistinguible el intralobulillar del perilobulillar. También en la pubertad donde los elementos epiteliales no han alcanzado su desarrollo hay un aumento de la fibrosis.

Formación de quistes. Los quistes micro o macroscópicos tienen un origen lobulillar. Son considerados como desórdenes en la involución de la glándula.

El lumen de los dúctulos o acinis se dilata formando una cavidad que contiene un líquido citrino, pardusco o verdoso. Los elementos epiteliales se adelgazan habitualmente pero pueden presentar también proliferaciones con formación de elementos papilares. Son frecuentes los fenómenos de metaplasia apocrina.

Si el quiste supura el contenido se hace purulento y en la periferia aparecen células inflamatorias habitualmente de tipo crónico: linfocitos y plasmocitos. El contenido es habitualmente aséptico.

Metaplasia sudorípara. El epitelio de los elementos lobulillares se transforma en sudoríparo; la célula luminal primitivamente cuboide se modifica y se hace columnar o cilíndrica con pequeños núcleos basales y abundante citoplasma eosinófilo. La célula mioepitelial permanece inalterada.

Epiteliosis o adenosis. La epiteliosis (término que ha ido adquiriendo cada vez más aceptación) es la proliferación de los elementos epiteliales de los pequeños conductos, dúctulos y acinis que va llenando el lumen.

La epiteliosis obliga al patólogo a establecer el diagnóstico diferencial con el cáncer intraductal o intralobulillar *in situ.* Son los caracteres celulares, los fenómenos asociados como necrosis o hemorragia (raros en la epiteliosis y frecuentes en el ca.) la presencia de puentes celulares a través del lumen (frecuente en el ca.) y otros los que permiten establecer la diferenciación en los casos difíciles.

La proliferación epitelial hacia el lumen puede adoptar una forma digital o papilar constituyendo la papilomatosis displásica.

Hiperplasia atípica. Hay hiperplasia de las células epiteliales sin cambios significativos de las células mioepiteliales. El epitelio se hace pseudoestratificado con multitud de núcleos ovoides o alargados ligeramente hipercromáticos con nucléolo manifiesto. Las células mantienen una buena orientación hacia el lumen. Serían las lesiones de mayor riesgo si se acepta la posibilidad de malignización de la mastopatía fibroquística.

Adenosis esclerosante. Existe una proliferación de los elementos epiteliales y del estroma que desordena la arquitectura lobulillar pero que a grandes rasgos mantiene siempre su individualidad. Hay proliferación de los elementos mioepiteliales que se infiltran hacia el estroma que reacciona con formación de

mayor cantidad de tejido conjuntivo. Esto le confiere un aspecto pseudoinfiltrativo que en las formas floridas plantea el diagnóstico con el cáncer infiltrante.

CUADRO CLINICO

Así como la histopatología de la mama displásica es compleja y se hace difícil establecer el límite entre lo que se considera normal y lo que ya constituye una displasia y por otra parte también plantea problemas de diagnóstico entre lo que todavía puede considerarse una epiteliosis o adenosis esclerosante y el cáncer in situ o infiltrante, así también la mastopatía fibroquística desde el punto de vista clínico crea problemas en cuanto a sus delimitaciones con lo normal y con otros cuadros patológicos.

Dolor. Es el síntoma más frecuente de la patología mamaria y casi siempre presente en la displasia.

El dolor de la mastopatía es habitualmente de carácter cíclico con acentuación premenstrual o en el período ovulatorio. Se localiza de preferencia en el cuadrante superoexterno con irradiación hacia el brazo por su cara interna, hacia el dorso y a veces hacia el cuello. La intensidad es variable y adquiere mayor importancia por el temor que ocasiona. Puede ser uni o bilateral.

Plantea diagnóstico diferencial con la mastalgia fisiológica premenstrual ya que no es sino una acentuación de este dolor, y con otros cuadros dolorosos como los fenómenos inflamatorios por ectasia de conductos (en que habitualmente no es cíclico). El cáncer en la mayoría de los casos no produce dolor salvo cuando tiene crecimiento rápido o características inflamatorias (por lo que un cáncer que duele tiene generalmente mal pronóstico).

Otros cuadros como la neuralgia intercostal, las espondiloartrosis o discopatías de columna o el síndrome de Tietze pueden dar dolor localizado en la mama.

Alteraciones del volumen y consistencia de la mama. Hamilton midiendo el volumen mamario en el curso del ciclo menstrual observa un aumento del 30 a 40% al final de éste, comenzando su crecimiento en el momento de la ovulación. Este fenómeno se acentúa en la mastopatía dando una sensación de tensión a la palpación.

La consistencia de la mama afectada por la enfermedad es más densa con una mayor densidad hacia el cuadrante superoexterno. No olvidemos que las mujeres jóvenes tienen mamas densas y lo mismo las con hipertrofia (en que además son nodulares) y no debe interpretarse en estos casos como displasia.

La consistencia no suele ser uniforme sino micronodular (mamas granulosas) o macronodulares. Las mamas con escaso panículo adiposo o flácidas tienen también una consistencia granulosa o poco uniforme como disgregadas, que tampoco deben ser interpretadas como patológicas. Los micro o macro nódulos corresponden a micro o macroquistes a los fenómenos de hiperplasia epitelial o fibrosis.

Cuando estas alteraciones de la consistencia son localizadas lo apreciamos como tumor.

Tumor. Si el tumor corresponde a un quiste éste es circunscrito, redondeado, más o menos bien delimitado (pero no tanto como el fibroadenoma). A veces fluctuante pudiendo percatarse la sensación de líquido en su interior, o más duro (según la tensión del contenido). Generalmente doloroso la enferma lo constata como de aparición brusca. Cuando el quiste es profundo en su localización o cuando aparecen fenómenos inflamatorios agregados los límites se hacen más difusos.

Es indudable que la presencia de un tumor plantea el diagnóstico diferencial con los otros tumores mamarios principalmente con el cáncer.

Zonas localizadas de adenosis esclerosante o epiteliosis (adenosis de conducto o lobulillares) o de fibrosis o grupos de pequeños microquistes también pueden dar origen a un tumor palpable, en estos de límites más difusos y menos claros en su diagnóstico diferencial.

Descargas por el pezón. Azzopardi es categórico en afirmar que la mastopatía fibroquística siendo una enfermedad del lobulillo no produce descarga por el pezón. Sería la presencia de una ectasia asociada o la presencia de papilomas la causa de la descarga en estos casos. Es posible que ésta sea la etiología real, sin embargo, clínicamente en la mastopatía fibroquística se encuentra descarga con cierta frecuencia. En estos casos es habitualmente de tipo seroso, claro, rara vez sanguinolento y aparece por todos los conductos y bilateralmente la mayoría de las veces.

Aparte de los síntomas mamarios propiamente tales podemos encontrar los *síntomas generales* propios del terreno hormonal en que se desarrolla.

Hace algunos años revisamos un grupo de enfermas con displasias y encontramos que el 54,04% de ellas tenían reglas normales (en un grupo control se encontró que el 79,82% tenía reglas normales). El 45,56% tenía alguna alteración en el ritmo con oligo o polimenorrea.

Hubo también una mayor proporción de solteras que lo esperado en una población general y un 40,1% de nulíparas (14.64% de nulíparas en el grupo control). El porcentaje de mujeres con más de 5 hijos fue de 5,53% en la mastopatía fibroquística y de 32,12% en el grupo control.

Psíquicamente suele tratarse de pacientes nerviosos y la cancerofobia suele acentuar la sintomatología, principalmente la dolorosa.

Formas anatomoclínicas y clasificación: Gerchickter en su antiguo libro describe 3 tipos: Mastodinia, Adenosis y Enfermedad quística.

Uriburi y cols. distinguen en la displasia cíclica una primera etapa deficitaria o mastodinia, una segunda etapa proliferativa o adenosis y una tercera etapa involutiva, o escleroquística.

En la primera etapa, más frecuente en la mujer joven el desarrollo inadecuado lleva a una fibrosis histológica difusa con aumento del estroma intralobulillar y predomina el síntoma dolor en una mama densa. Esta etapa que sería de la mujer joven puede curar mediante tratamiento o por embarazos posteriores o bien pasar a la 2ª etapa proliferativa o de adenosis frecuente en la mujer entre los 30 y 40 años en la que histológicamente predominan los fenómenos de adenosis de conductos y lobulillares epiteliosis o de proliferación epitelial). La mama se palpa difusamente micronodular con posible acentuación en algunas zonas constituyendo los focos dominantes.

La tercera etapa involutiva o escleroquística es más propia de las mujeres entre los 40 y 55 años. Aparecen los quistes micro o macroscópicos junto a los fenómenos de involución glandular. Clínicamente hay menos dolor pero aparecen las masas tumorales propias de los quistes.

Desgraciadamente en la práctica las cosas no son siempre tan claras y el cuadro clínico no siempre coincide con la histología. Aún cuando no es frecuente encontrar quistes en las mujeres jóvenes pueden aparecer. El dolor y las alteraciones de la consistencia no coinciden con la gravedad histológica en la enfermedad.

Nos parece importante tener un conocimiento completo de la enfermedad en su conjunto tanto de la histopatología como de la sintomatología y hablar de mastodinia cuando predomina el síntoma dolor (que no obliga a realizar una biopsia que permita una clasificación histopatológica).

Cuando aparece un tumor que biopsiamos, clasificamos la mastopatía de acuerdo al hallazgo histopatológico y hablamos de mastopatía fibroquística de predominio fibroso, quístico o proliferativo (epiteliosis - adenosis de conducto o lobulillar o adenosis esclerosante). Refiriéndonos a la gravedad o persistencia de los síntomas clínicos o a la intensidad de las lesiones proliferativas en la histología, hablamos de mastopatía fibroquística mínima, moderada o grave (florida).

DIAGNOSTICO

Aparte de los datos obtenidos por la anamnesis y el examen físico contamos ahora con una serie de técnicas de ayuda diagnóstica.

Mamografía. La mama displásica en la mamografía es densa a veces en forma difusa, otras con opacidades grandes no bien definidas, otras con pequeños nó-

dulos como copos de nieve que habitualmente se interpreta como del tipo de adenosis. Las imágenes quísticas aparecen como un nódulo bien definido de densidad homogénea a veces rodeado de un halo claro (halo de seguridad). Cuando el quiste se punciona se vacia puede llenarse con aire obteniéndose una neumocistografía que permite ver la regularidad de las paredes en caso de un quiste corriente o la presencia de una imagen papilar que hace eminencia en el interior de la cavidad.

El problema radiológico de la mastopatía fibroquística es la dificultad para ver una imagen de malignidad en medio de la gran densidad y multinodularidad de la mama.

La termografía y ecografía pueden también ser una ayuda diagnóstica.

Punción. La punción se comenzó a usar hace algunos años, con temor, frente a la sospecha de un quiste. Se la temía por tratarse de un método ciego, sin embargo la experiencia, sumada la facilidad de su empleo, la ha hecho adquirir prestigio.

Consideramos que la punción es satisfactoria cuando: 1) la evacuación no deja masa residual y el tumor palpable desaparece totalmente, 2) cuando el líquido obtenido no contiene sangre, y 3) cuando la misma masa no se reproduce en un tiempo prudencial. Mayor seguridad obtenemos si 4) el estudio citológico del líquido no revela células neoplásicas y 5) si la neumocistografía revela paredes lisas.

Cuando no se cumplen estas condiciones resulta preferible confirmar el diagnóstico con una biopsia para asegurarse que no existe un cáncer con degeneración quística, un papiloma o cáncer intraquístico o un tumor periquístico.

Llevamos muchos años haciendo punciones y el método nos parece sencillo y de gran utilidad y tomando las precauciones señaladas es difícil que un cáncer quede enmascarado.

Si al puncionar una masa que presumíamos quística resulta sólida (estando seguros de haber caído en el interior de ella) aprovechamos de realizar un frotis que enviamos a estudio citológico con lo que obtenemos también una orientación diagnóstica de benignidad o malignidad.

Biopsia. Es indudable que el estudio histológico es lo más seguro como diagnóstico en patología mamaria y recurrimos a ella siempre que sospechamos la presencia de una neoplasia.

Vale la pena insistir que cuando ella se realiza no basta con que el patólogo nos informe "mastopatía fibroquística". Es indispensable obtener detalles en cuanto al tipo y descripción de lesiones para orientarnos en el pronóstico y tratamiento.

PRONOSTICO

La relación entre la mastopatía fibroquística y el cáncer ha sido motivo de grandes controversias y hay autoridades que tienen puntos de vista diametralmente apuestos.

Dada la alta frecuencia de la displasia es difícil establecer si la enfermedad cíclica benigna y cáncer consittuyen una simple coexistencia o la mastopatía fibroquística es una enfermedad predisponente y si es así, si se trata de la degeneración de una lesión benigna hacia la malignidad o es el mismo "terreno hormonal" que favorece el desarrollo de ambas patologías.

Para poder asegurar que la mastopatía fibroquística es una enfermedad que aumenta el riesgo de cáncer deberíamos: 1) Conocer la frecuencia de la mastopatía fibroquística en la mujer aparentemente sana y compararla con la frecuencia de mastopatía fibroquística en las mamas extirpadas por cáncer. 2) Comparar los antecedentes de mastodinia, punciones de quistes o biopsias hechas por mastopatías fibroquísticas en mujeres de un grupo control y un grupo de pacientes con cáncer. 3) Seguir la evolución de las pacientes con displasia y constatar que el número que llega a presentar un cáncer posterior es mayor de lo esperado. 4) Observar zonas de transición entre lesiones benignas y malignas.

Azzopardi, que se apasiona por el tema, hace una revisión completa de la literatura al respecto y concluye que los distintos investigadores logran suponer que la mastopatía fibroquística incrementa el riesgo de cáncer en un 1,5 a 4,5 con respecto a lo esperado para una población aparentemente sana. La mayoría especifica también que las lesiones de mayor peligro serían las epiteliosis y más aún cuando se trata de hiperplasias atípicas. La adenosis esclerosante en cambio crea más bien problemas de diagnóstico diferencial con el cáncer que de posibilidad de malignización. Para Haagensen la enfermedad quística con grandes quistes aumenta el riesgo de cáncer en 4 veces.

En un trabajo que hicimos hace algunos años encontramos que de 36 mujeres muertas accidentalmente (biopsias obtenidas del Servicio de Medicina Legal) entre 20 y 60 años y que presumíamos displásicos y que en 132 piezas de mastectomía por cáncer había mastopatía fibroquística asociada en el 50.75% (desgraciadamente cuando estudiamos estos casos no había examen de la mama alejada al tumor maligno en la totalidad de los casos de modo que es posible que el patólogo haya seleccionado las enfermas al encontrar macroscópicamente signos sospechosos de mastopatía).

Por otra parte, seguimos la evolución de 520 pacientes con mastopatía fibroquística por un período de 6 meses a 10 años. Ninguna de ellas desarrolló un cáncer posterior al diagnóstico de displasia. Tres enfermas demostraron poco tiempo después de la biopsia (hecha en otros centros) la aparición de un cáncer en el mismo sitio de modo que pudo tratarse de un error de diagnóstico de la primera por mala elección del sitio de la biopsia o de error al estudio histológico.

Finalmente analizando los antecedentes clínicos de 370 enfermas con cáncer, un 10% tenía antecedentes de patología mamaria previa, de las cuales la sintomatología clínica apoyaba la posibilidad de una displasia en el 56,6% y la confirmación biópsica en el 1,13%. En un grupo control de enfermas hospitalizadas por otra patología un 14,67% tenía síntomas displásicos y el 0,91% había sido operada por probable mastopatía fibroquística.

No nos extenderemos más mencionando los distintos trabajos con cifras similares respecto al riesgo de cáncer en las enfermas con mastopatía fibroquística ya que sería motivo de una extensa publicación pero en todo caso creemos como la mayoría que si la enferma con mastopatía fibroquística tiene riesgo mayor de desarrollar un cáncer éste es bajo y que en ningún caso justifica conductas agresivas o mutilantes.

TRATAMIENTO

Pese a que existen una serie de medidas terapéuticas el resultado es pobre y lo más eficaz es el proceso fisiológico del embarazo (siempre que sea a edad temprana de la vida) y la cesación de la actividad ovárica.

a) *Psicoterapia.* Recordemos que toda paciente que consulta por una afección mamaria cree ser portadora de un cáncer o correr el riesgo de esta enfermedad en el futuro. Es indispensable tranquilizarla y explicarle algo de su enfermedad. Si la displasia es mínima no creo que se justifique mencionársela como una patología sino más bien como una variación dentro de la normalidad de la glándula.

b) *Medidas generales.* Es importante el uso de un sostén adecuado que mantenga sin comprimir.

Los sedantes y analgésicos pueden ser también de utilidad.

Los diuréticos se suelen usar en la segunda mitad del ciclo reduciendo la retención hídrica que contribuye al dolor.

La vitamina A ha sido recomendada por su acción sobre los epitelios. El complejo B por su participación en la metabolización de los estrógenos y la Vitamina E por su intervención en la esclerosis del colágeno y su acción semejante a la hormona luteinizante.

c) *Medicación hormonal: progesterona.* Es la hormona más recomendable dada la posible etiopatogenia de la enfermedad. Prácticamente no posee efectos secundarios y no tendría contraindicaciones.

Progesterona oleosa: en ampollas de 2 mgrs., a razón de una ampolla día por medio del día 16 al 26 del ciclo. Tiene inconvenientes de todos los tratamientos inyectables largos.

En cambio el medicamento es barato y existe en todas las farmacias de los establecimientos hospitalarios.

Progesterona de depósito: en la forma de Primolut depot®ampolla de 250 mg o 500 mg en la segunda mitad del ciclo.

Progesterona oral: en la forma de Primolut Nor (acetato de Nr-etisterona) o Prodasone (acetato de Medroxiprogesterona) a dosis de 10 mg diarios en la segunda mitad del ciclo.

La duración del tratamiento es habitualmente larga con períodos de descanso.

Andrógenos: han sido usados, pero tienen el inconveniente de los efectos secundarios que suelen ser más desagradables que la enfermedad, aún cuando en algunas enfermas producen una sensación de bienestar y energía. Pueden usarse por períodos cortos en postmenopáusicas o en histerectomizadas en las que calcular el período del ciclo resulta engorroso. La forma recomendable sería Primoniat depot (Enantato de Testosterona): 100 mg cada 20 a 30 días por 2 ó 3 veces.

Ultimamente se ha recomendado el uso de Danazol de escaso efecto virilizante a dosis de 200 a 400 mg. diarios por 3 a 10 meses. Su mecanismo de acción no es bien conocido, pareciendo reducir los niveles de gonadotrofinas (con la consecuente disminución de los estrógenos ováricos) o compitiendo en los estrógenos los órganos efectores. Tiene el inconveniente de llevar a la amenorrea y el alto costo. Generalmente la enfermedad recidiva en el momento de interrumpirlos.

Punción: Evacuar el quiste y hacerlo desaparecer es también un tratamiento.

Cirugía: La cirugía, en la mayoría de los casos se limita a la biopsia.

La adenectomía subcutánea es una medida de excepción que se plantea en casos graves.

La mastectomía tiene indicaciones más limitadas.

RESUMEN

Frecuencia: Es la enfermedad más frecuente de la mama.

Etiopatogenia: En una glándula predispuesta actúa un factor hormonal con alteración de la relación estrógeno-progesterona.

Anatomía patológica: La histología es compleja y se reconocen lesiones de diversa índole: 1) Hiperplasia lobulillar. 2) Fibrosis. 3) Formación de quistes. 4) Metaplasia apocrina. 5) Epiteliosis. 6) Papilomatosis. 7) Adenosis esclerosante.

Cuadro clínico: La sintomatología es también variada en tipo e intensidad. a) Dolor. b) Alteración de la consistencia con formación de micro a macronódulos. c) Tumor. d) Descarga por el pezón: ocasional y más frecuentemente de tipo seroso.

Clasificación: Se las puede clasificar de acuerdo al tipo de lesión histológica que predomina o a la gravedad anátomo patológica y/o clínica.

Diagnóstico: Se basa en: a) Cuadro clínico. b) Mamografía. c) Termografía. d) Punción evacuadora de quistes. e) Biopsia.

Pronóstico: Controvertido.

Las lesiones proliferativas son las que crean mayor inquietud en cuanto a su posible relación con el cáncer.

Tratamiento: Psicoterapia.

Medidas generales.
Medicación hormonal.
Punción de quistes.
Cirugía.

GINECOMASTIA

Dra. IVONNE PABST

(Servicio y Departamento de Cirugía. Unidad de Patología Mamaria. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile).

GYNECOMASTIA

It is the enlargement of the male breast. In its etiopathogeny there exists the influence of the estrogen-testosterone ratio with an increase of the former and a decrease of the latter. Estrogen formation in the normal man occurs principally by the conversion of circulating androgens to estrogens in peripheral tissues. Hystopathologically, a proliferation of the stroma and the duct system is observed, rarely presenting with acinar development.

They are classified into:

A) Physiological Gynecomastia.
1) Newborn.
2) Adolescence.
3) Aging.

B) Pathological Gynecomastia.
1) Deficient production ot acttion of testosterone.
a) Castration, orchitis, etc.
b) Klinefelter syndrome.
c) Reifenstein syndrome.
2) Increased Estrogen production.

C) Drug induced: Drugs may increase estrogens, gonadotropins, or inhibit the action or synthesis of testosterone.

D) Traumatic gynecomastia: In its diagnosis the presence of the gland and its differential diagnosis with a tumor and its possible etiology must be recognized.

Treatment is almost always surgical, which allows and esthetical solution, as well as the examination of the gland, providing there isn't a regression, spontaneous or after the etiological correction.

DEFINICION

Es el aumento de volumen benigno y potencialmente reversible de la glándula mamaria masculina.

ETIOPATOGENIA

En la pubertad los estrógenos son responsables del crecimiento del sistema ductal de la glándula y posteriormente la progesterona actúa en la formación acinar.

Es necesario conocer la fisiología de andrógenos y estrógenos en el hombre para comprender la presencia de ginecomastia.

La L.H. regula la producción de testosterona por los testículos. La F.S.H. probablemente también interviene, aumentando el número de receptores a la L.H. en las células de Leydig. La testosterona por un sistema de retroalimentación disminuye la sensibilidad de la hipófisis a la acción de la hormona liberadora de gonadotrofina del hipotálamo y es discutible si también regula la producción de la misma hormona liberadora.

El testículo produce testosterona y las suprarrenales androstenediona que pasan a la circulación.

La testosterona por acción de una reductasa da origen a la dihidrostestosterona que tiene potencia virilizante pero

frente a la acción de una aromatasa se transforma en estrógeno a nivel periférico.

Los estrógenos en el hombre provienen en su mayor parte de esta conversión periférica de andrógenos en estrógenos y una pequeña porción es secretada directamente por el testículo estimulado por la L.H.

Existe normalmente una relación estrógeno-testosterona. Cuando esta relación se altera por aumento de los estrógenos o por disminución de los andrógenos se producirían algunos signos de feminización como sería la ginecomastía.

Por un mecanismo muy poco claro los traumatismos torácicos únicos o repetidos desencadenan también una ginecomastia uni o bilateral en la que probablemente no hay participación hormonal. Quizá se produce una mayor sensibilidad de la glándula a la acción de los estrógenos.

HISTOPATOLOGIA

En la ginecomastia hay proliferación del estroma y del sistema ductal. El epitelio de los conductos está constituido por una o varias capas de células cilíndricas de citoplasma acidófilo. A veces la proliferación adquiere carácter papilar. Las células mioepiteliales rodean a las ductales. Rara vez hay desarrollo acinar.

El estroma aumenta y se hialiniza en las ginecomastias de larga duración y no regresa aunque cese la causa de la misma.

SINTOMATOLOGIA

El desarrollo glandular puede ser uni o bilateral y de tamaño variable, desde la aparición de un pequeño nódulo retroareolar hasta la formación de una mama de carácter femenino adulto cuya consistencia varía de acuerdo al contenido adiposo.

Como toda glándula mamaria es sensible. El dolor y el aspecto estético originan el compromiso psicológico fácil de comprender. Otros síntomas pueden derivar del cuadro de origen en cuanto a enfermedades generales, endocrinas o ingestión de drogas.

CLASIFICACION

A) Ginecomastia Fisiológica

A. 1) *Ginecomastia del recién nacido*

En el recién nacido hombre o mujer puede producirse desarrollo de la glándula por pase a la circulación fetal de las hormonas placentarias. Dura habitualmente pocas horas.

A. 2) *Ginecomastia puberal*

Se clacula que el 65% de los adolescentes presenta ginecomastia uni o bilateral transitoria que en muchos casos pasa inadvertida por su pequeñez y brevedad. Constituye problema cuando persiste o alcanza tamaño importante.

En una revisión de Boys Scouts hecha por Martin Nydich y col. en 2.369 niños se encontró una incidencia de 38,7% que alcanzó al 64,6% del grupo entre 14 y 14 1/2 años.

Se debe probablemente a una alteración de la relación estrógeno-testosterona en que los estrógenos alcanzan su nivel hormonal adulto antes que la testosterona.

B) Ginecomastias Patológicas

B. 1) *Por déficit de Testosterona* (en la producción o en la acción de ella).

Es el caso de la anorquidia congénita, de la castración, de la orquitis virales y del daño testicular por traumatismo.

En los cuadros de insuficiencia renal se produce una disminución de la producción de testosterona. Puede también alterarse la conversión de colesterol en testosterona con alteración de biosíntesis. En este rubro quedan incluidos el Síndrome de Klinefelter y el de Reifenstein.

Síndrome de Klinefelter:

Es un cuadro caracterizado por a) atrofia testicular con hialinización de los túbulos seminíferos azoospermia. b) Las células de Leydig mantienen su función aunque generalmente hay baja en la producción de testosterona con elevación de las gonadotrofinas. Los caracteres sexuales secundarios se mantienen aunque se confirma un aspecto eunucoide. No son raras las alteraciones psíquicas con fallas de conducta o déficit intelectual. c) El cariotipo de las células somáticas es de tipo XXY o XXXY. d) La mitad de los casos tiene ginecomastia asociada.

Síndrome de Reifenstein

En este caso hay una alteración de los receptores androgénicos por lo tanto los andrógenos endógenos o exógenos no pueden actuar. Se produce un hipogonadismo con atrofia postpuberal de los túbulos seminíferos. Habitualmente hay hipospadia. El cariotipo celular es normal de tipo masculino XY. Las gonadotropinas también están elevadas porque la testosterona tampoco puede actuar en los receptores hipotalámicos. Las gonadotrofinas elevadas conducen al aumento de los estrógenos.

B. 2) *Por aumento de los estrógenos*

La secreción de estrógenos está aumentada en el *hermafroditismo verdadero*, en ciertos tumores testiculares y en algunos cánceres pulmonares.

En los *tumores testiculares* hay aumento de la gonadotrofina coriónica que lleva a la producción de andrógenos por las células testiculares que aún están indemnes. Si la aromatasa está elevada como sucede frecuentemente hay mayor conversión de andrógenos en estrógenos.

Los *tumores pulmonares* también producen elevación de las gonadotrofinas.

Los *tumores suprarrenales* aumentan el nivel de androstenediona que es el andrógeno de mayor posibilidad de conversión en estrógeno.

Las *enfermedades hepáticas* (cirrosis principalmente) disminuyen la excreción de androstenediona. Algo semejante sucede en la caquexia.

En la *tirotoxicosis* también se produciría un aumento de la androstenediona.

La androstenediona pasa en todos estos casos a conversión en estrógenos por aumento de la actividad de la aromatasa.

C) Ginecomastia por ingestión de drogas

C. 1) *Estrógenos*: La administración de estrógenos lleva a ginecomastia que no requiere comentarios. Los digitálicos, la marihuana y la heroína tienen metabolitos de acción estrogénica.

C) 2) *Gonadotrofinas*:

Aumentan la producción de estrógenos.

C. 3) *Drogas que inhiben la síntesis o acción de la testosterona:*

La Spirolactona inhibe la síntesis.

La Cimetidina bloquea los receptores androgénicos.

Las drogas antineoplásicas inhiben la actividad testicular.

C. 4) *Antidepresivos*: Parecieran actuar los aumento de la prolactina aún cuando no está muy claro que la prolactina lleve a la ginecomastia.

D) Ginecomastias Traumáticas

Los traumatismos torácicos únicos o pequeños y repetidos pueden producir ginecomastia quizás por aumento de sensibilidad de la glándula a los estrógenos.

DIAGNOSTICO

En el diagnóstico de ginecomastia debe establecerse primero que se trata de una ginecomastia y no de una pseudoginecomastia por acúmulo de tejido adiposo como sucede habitualmente en los obesos. Más importante es establecer el diagnóstico diferencial con un cáncer de la mama masculino. Otras veces es necesario descartar lipomas u otro tipo de tumor y fenómenos inflamatorios. Recordemos que la necrosis grasa puede dar un cuadro semejante al cáncer.

Hecho el diagnóstico de ginecomastia debe investigarse su posible etiología. Antes de ir a la determinación de hormonas cuyo estudio no es fácil de hacer en forma rutinaria debe investigarse ingestión de drogas, antecedentes de enfermedades hepáticas, pulmonares o renales y posibles traumatismos.

El espermiograma, biopsia testicular y estudio del cariotipo en los preparados obtenidos de mucosa bucal son útiles pa-

ra la investigación de los Sndromes de Klinefelter y Reifenstein. De ser posible se completa el estudio con determinación de testosterona, estrógenos, gonadotrofinas, 17 ketosteroides y prolactina.

TRATAMIENTO

La ginecomastia puberal regresa espontáneamente pero requiere tratamiento quirúrgico cuando persiste, en parte porque duele y fundamentalmente por los problemas psicológicos que origina.

La ginecomastia del viejo requiere extirpación fundamentalmente para descartar un cáncer.

Si se puede determinar la etiología y corregirla este será el tratamiento adecuado. Sin embargo, un gran porcentaje de las ginecomastias llegará a la cirugía como corrección del defecto estético y sus consecuencias. El cirujano no debe olvidar que la cirugía tiene en estos casos una indicación plástica y debe corregir ésta sin agregar una incisión antiestética.

CA. Y GINECOMASTIA

Sólo en el Síndrome de Klinefelter se ha observado una proporción de cáncer que alcanza a la frecuencia del Ca. en la mujer.

RESUMEN

Es el aumento de volumen de la glándula mamaria masculina.

En su etiopatogenia influye una alteración de la relación estrógeno-testosterona con aumento de los primeros o disminución de los segundos. La mayor parte de los estrógenos en el hombre provienen de la conversión periférica de andrógenos en estrógenos.

Histopatológicamente hay una proliferación del estroma y del sistema ductal, rara vez con desarrollo acinar.

Se las clasifica en:

A. *Ginecomastias fisiológicas.*

1. Del recién nacido.
2. Puberal.
3. Del senescente.

B. *Ginecomastias patológicas.*

1. Por déficit de Testosterona (en la producción o acción de ella).
   a) Castración, orquitis, etc.
   b) Síndrome de Klinefelter.
   c) Síndrome de Reifenstein.
2. Por aumento de los estrógenos.

C. *Ginecomastias por ingestión de drogas.*

Que aumenta los estrógenos, la gonadotrofina o inhiben la síntesis o acción de la testosterona.

D. *Ginecomastias traumáticas.*

En el diagnóstico debe reconocerse la presencia de la glándula, su diagnóstico diferencial con tumor y la posible etiología.

Si no hay regresión espontánea o posibilidades de corrección etiológica debe tratarse quirúrgicamente. La extirpación de la glándula soluciona el problema estético y permite el examen histológico.

TUMORES BENIGNOS DE LA MAMA

Dra. IVONNE PABST

(Servicio y Departamento de Cirugía. Unidad de Patología Mamaria. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile).

BENIGN TUMORS OF THE BREAST

I. Fibroadenoma.

Pathology: *Several types are distinguished. a) Adenomas. b) Periductal Fibroadenomas. c) Intraductal Fibroadenomas. d) Fetal or Juvenile Fibroadenomas. e) Giant Fibroadenoma. f) Multiple Fibroadenomas.*

The following complications are mentioned a) Mucosal degeneration b) Hyaline degeneration c) foci of epithelial hyperplasia, sclerosing adenosis or intratumoral "in situ" cáncer d) infarction e) calcification f) malignant degeneration.

Clinical picture: *It is the most frequent breast disease in young women. Clinically they present as very well circunscribed tumors. In the differential diagnosis they must b) distinguished from cyst and circunscribed cancer. Treatment in surgical.*

II. Cystosarcoma Phylloides

A fibroepithelial tumor with a great cellularity of the stroma that offers great difficulty to pathologist and surgeons because of its unpredictable behavoir. Usually it behaves as a benign tumor but it can metastasize.

Histologically there are a series of considerations as to its benignancy or malignancy but the results of histology not always coincide with its clinical behavoir.

They ar usually big tumors, well dilimited, circunscribed and of a rapid growth.

The treatment is surgical and according to the histology and size a simple excisión or a simple mastectomy can be performed. They have a tene tendency towards local relapse if not removed with a security margin further away from be apparent capsule.

III. Papillary tumors.

It is an arborescent lesion with a connective and vascular axis covered by an epithelial layer. Macroscopic, Microscopic, simple and multiple papillomas are distinguished. It is necessary to distinguish these papillary tumors from the papillomatous proliferations of dysplasia (in which there is no connective and vasculat axis) and from papillary cancer.

Clinically they present with a palpable tumor and/or bloody discherge from the nipple. The treatment is surgical, fundamentally with diagnostic purpose.

FIBROADENOMA

Es discutible si el fibroadenoma debe ser considerado como un tumor o como hiperplasia localizada de la mama. En todo caso semiológicamente es un tumor y su conducta benigna.

Puede definírselo como una lesión cir-

cunscrita, que se origina en un grupo de lobulillos mamarios con participación del tejido epitelial y conjuntivo que adquiere la configuración de un tumor bien delimitado y rodeado de una pseudo cápsula.

Aún cuando en su etiología no es posible asegurar una participación hormonal, el ambiente endocrino puede modificar su crecimiento. Es evidente que durante un embarazo suelen crecer y cambiar de consistencia al disminuir el componente fibroso y aumentar el epitelial adquiriendo un aspecto más adenomatoso. Su tendencia a aparecer en los años post-puberales también hace pensar en una cierta influencia hormonal.

Anatomía Patológica

Macroscópicamente son nódulos tumorales muy bien delimitados, ovalados o redondeados, muchas veces multilobulados de consistencia firme, gomosa. Por su crecimiento expansivo comprimen los tejidos vecinos que le forman una pseudo cápsula.

Al corte, la superficie es blanco nacarada o grisácea, homogénea o algo granulosa brillante.

De tamaño variable pero lo más corriente es que tengan 2 a 4 cms. de diámetro. Microscópicamente se distingue tejido fibroso y epitelial y de acuerdo a su distribución se diferencian en:

A. *Adenomas*: En ellos el tejido conjuntivo está reducido a su mínima expresión con franco predominio del tejido epitelial.

B. *Fibroadenoma pericanalicular*: El crecimiento del estroma es mucho mayor y se distribuye rodeando los túbulos que mantienen su lumen.

C. *Fibroadenoma intracanicular*: Es el más frecuente. También tienen un mayor componente fibroso que aplasta, rechaza y elonga los túbulos que se distorsionan apareciendo como hendiduras en medio del tejido conjuntivo.

D. *Fibroadenoma juvenil o fetal*: Los tipos anteriores aunque se presentan de preferencia en la juventud se consideran de tipo adulto. Este último grupo descrito por Ashikari es poco frecuente y constituye sólo un 7% dentro de los fibroadenomas de las adolescentes. Se caracteriza por una mayor celularidad del estroma y una imperfecta diferenciación entre conductos y acinis. El epitelio se muestra más florido y con varias capas de células, a veces con proliferaciones papilares. Son más vascularizados y habitualmente más grandes.

E. *Fibroadenoma gigante*: Durante mucho tiempo se los englobó en el grupo de los cistosarcomas phylloides, sin embargo, no pueden considerarse como tales. Estos tienen histología de fibroadenomas intracanaliculares y sólo son de gran tamaño, 10-20 o más centímetros de circunferencia comprimiendo y desplazando el resto de la mama. El estroma guarda las mismas características del fibroadenoma clásico.

F. *Fibroadenomas múltiples*: Si bien los fibroadenomas son generalmente tumores aislados, únicos o en número de dos o tres, en algunos casos son múltiples y se reparten y casi llenan ambas mamas.

Variaciones y Complicaciones

El estroma de los fibroadenomas puede presentar un componente exclusivamente fibroblástico o tener una *degeneración mucosa o hialina.*

En el interior de un fibroadenoma pueden encontrarse también *focos de hiperplasia epitelial, adenosis esclerosante o carcinomas in situ* (preferentemente de tipo lobulillar).

Como complicaciones del fibroadenoma se han descrito: el infarto, la calcificación y la degeneración maligna.

Infarto: Puede producirse por un crecimiento rápido del tumor que lleva a la insuficiencia circulatoria o bien el proceso de ser inverso: un infarto llevar a la necrosis del tumor con crecimiento de éste. El embarazo y la lactancia facilitan esta complicación.

Calcificación: En el interior pueden aparecer desde pequeños focos a la calcificación total.

Degeneración maligna: Es rara. Si la degeneración es del tejido fibroso se establece un sarcoma y si es del tejido epitelial un carcinoma.

Cuadro Clínico

Frecuencia: en una revisión que hicimos de la distribución de la patología mamaria en nuestro policlínico constatamos que el fibroadenoma ocupaba el segundo lugar y constituía el 21,27% de las consultas.

Es indudablemente la patología más frecuente de las mujeres jóvenes.

Edad: si bien pueden presentarse a cualquier edad son más frecuentes entre los 17 y 25 años.

Características clínicas: se presentan habitualmente como tumores muy bien delimitados, de consistencia firme, gomosa, muy movibles, que "saltan" a la presión digital. La mayoría de las veces indoloros.

Radiología: en la mamografía aparecen como una sombra densa, redondeada de contornos lisos rodeados de una franja clara que se denomina "halo de seguridad" y que está dado por el tejido graso comprimido frente al crecimiento expansivo del fibroadenoma. Puede tener calcificaciones grandes en su interior. Al examen radiológico son más grandes que a la palpación lo que constituye un signo de benignidad.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial entre los tipos adenoma, fibroadenoma pericanalicular o intracanalicular es histológico y tiene poca importancia clínica ya que su comportamiento es similar.

Puede hacerse el diagnóstico diferencial con otra tumoración benigna: el quiste. Este último es habitualmente más blando y algo menos circunscrito o al menos no tan movible. La punción permite extracción de líquido que aclara el diagnóstico. Los quistes se presentan a una edad promedio mayor que los fibroadenomas y es más frecuente que sean múltiples (pero recordemos que hay fibroadenomas múltiples y quistes únicos). Radiológicamente son casi idénticos.

Es importante tener presente los tumores malignos circunscritos (Ca medular o gelatinoso, por ejemplo) que generalmente son menos movibles y aparecen a mayor edad. Una punción permite hacer un estudio citológico que puede orientar hacia benignidad o malignidad. Cuando un tumor circunscrito, aún con características de fibroadenoma se presenta en una mujer de más de 30 años deben tomarse las precauciones necesarias al efectuar el tratamiento, pensando en la posibilidad de una neoplasia maligna.

Un fibroadenoma de gran tamaño, gigante, plantea el diagnóstico diferencial con el tumor phylloides y la hipertrofia virginal unilateral. Dejaremos este aspecto para después de haber descrito estos cuadros.

Tratamiento

El tratamiento es quirúrgico. El principal objetivo es la extirpación para asegurar el diagnóstico de benignidad y evitar las complicaciones aún cuando éstas son raras.

Si se trata de muchachas jóvenes en que las posibilidades de malignidad son muy raras la extirpación puede hacerse con anestesia local, eligiendo una incisión que respete la estética y enucleación simple. Si existe alguna duda, aún después de la mamografía y citología será más recomendable la extirpación con anestesia general, resecando con un margen de seguridad y procediendo con biopsia inmediata.

CISTOSARCOMA PHYLLOIDES

Es un tumor poco frecuente, que crea las más grandes dificultades a patólogos y cirujanos por su imprevisible comportamiento. Se presenta exclusivamente en la mama y no tiene parangón con ningún otro tumor del organismo.

Son tumores fibroepiteliales con gran celularidad del estroma que le da un aspecto sarcomatoso. Generalmente se

La mastectomía radical no estaría justificada dado el escaso porcentaje de compromiso linfático.

Pocos datos hay sobre los posibles beneficios de la radioterapia complementaria.

Diagnóstico diferencial entre fibroadenoma gigante, cistosarcoma phylloides e hipertrofia virginal unilateral.

Cuando en una muchacha joven aparece un gran tumor que engloba toda la mama suele plantearse el diagnóstico diferencial entre estos tres cuadros.

En los tres casos hay una mama difusamente aumentada de volumen. En la hipertrofia virginal el crecimiento es más concéntrico, en los tumores puede ser excéntrico.

La histología de la hipertrofia virginal puede ser semejante fibroadenoma gigante.

Los fibroadenomas gigantes no tienen hipercelularidad del estroma, sólo son de gran tamaño.

TUMORES PAPILARES

El papiloma es una lesión arborescente con un eje conjuntivo vascular revestido de una capa epitelial.

Son considerados como tumores y se distinguen: papilomas macroscópicos y microscópicos únicos y múltiples. Es necesario distinguir estos tumores papilares de las formaciones papilares que aparecen en la displasia y del cáncer papilar.

I. *Papiloma único macroscópico*

Son tumores pequeños de 1 a 2 mm. de diámetro a 1 ó 2 cms. que constituyen una masa pediculada de color rojo vinoso, friable que asienta en una dilatación quística de un conducto habitualmente en uno de los grandes conductos terminales. Microscópicamente están formados por un eje conjuntivo ricamente vascularizado, ramificado y revestido de epitelio. El epitelio mantiene un doble tipo celular (luminales y mioepiteliales).

Clínicamente pese a su pequeño tamaño por estar en una dilatación quística el complejo quiste-papiloma alcanza a ser palpable habitualmente en la región retroareolar o central de la mama. Su fragilidad y vascularización originan sangramiento dando con frecuencia descarga hemática por el pezón.

II. *Papilomas macroscópicos múltiples*

Son raros.

III. *Papilomas microscópicos*

Pese a su pequeño tamaño son estructuralmente papilomas con eje conjuntivo y revestido epitelial. Generalmente múltiples. Clínicamente pueden dar sangramiento por el pezón y el estudio histológico de la biopsia exploratoria revelar su presencia.

IV. *Proliferaciones papilares*

En las epiteliosis de la mastopatía fibroquística la proliferación celular puede adquirir un aspecto papilar pero no son papilomas en el estricto sentido de la palabra por cuanto no tienen eje conjuntivo. Son sólo proliferaciones epiteliales de tipo fenestrado.

—Relación entre los tumores papilares y el cáncer

Es un punto muy controvertido si un papiloma benigno puede malignizarse o si son dos entidades diferentes. Otro punto es si una enferma portadora de un papiloma tiene mayor tendencia a desarrollar un cáncer ipsi o contralateral que lo esperado para la población general.

Finalmente queda el difícil problema del diagnóstico diferencial entre los papilomas benignos y el cáncer papilar.

Hay más partidarios que piensan que el cáncer papilar lo es desde su nacimiento y no por degeneración de un papiloma pre-existente. En cuanto al segundo aspecto sobre la mayor incidencia de cáncer en la portadora de un papiloma las distintas series dan variaciones que van del 0.7% al 14%.

—Diagnóstico diferencial entre papiloma y cáncer papilar

El papiloma es generalmente pequeño, cuando sobrepasa los 3 cms. de diámetro tiene muchas posibilidades de ser maligno. Histológicamente el diagnóstico diferencial entre un papiloma y un ca. papilar *in situ* suele ser muy difícil más aún cuando se trata de un cistoadenoma papilar en que el epitelio adopta una estructura adenomatosa. En el ca. papilar el estroma es más fino y no pueden diferenciarse los dos tipos de células epiteliales (dos tipos: ductales y mioepiteliales lo que no es lo mismo que dos o más capas de células de un mismo tipo).

La metaplasia apocrina que se ve con frecuencia en los papilomas casi no existe en el cáncer. En las lesiones malignas son frecuentes los focos hemorrágicos y la necrosis. Las células mismas son también diferentes, las malignas con núcleos hipercromáticos y mayor número de mitosis.

Para el clínico es importante recordar la dificultad que puede tener el patólogo en el diagnóstico diferencial en este tipo de lesiones y no exigir un resultado frente a una biopsia rápida. La mayoría de las veces será preferible esperar el informe después de la inclusión en parafina.

Cuadro clínico

Un papiloma intraquístico, único, macroscópico en un complejo quistepapiloma puede dar masa palpable redondeada y frecuentemente central. La asociación con descarga hemática permite sospechar el diagnóstico. Recordemos que el derrame sanguíneo por el pezón obedece en más de la mitad de los casos a papilomas.

Los papilomas microscópicos constituyen un hallazgo dentro de una biopsia por displasia u otro tipo de patología o por exploración diagnóstica frente a un derrame por el pezón.

Tratamiento

Es quirúrgico con extirpación del complejo quiste-papiloma si había tumor palpable, o siguiendo la técnica recomendada frente a la descarga hemática si no hay masa palpable (Ver capítulo descarga por el pezón).

Recordemos que es preferible una biopsia diferida por cuanto el diagnóstico diferencial entre las lesiones palpilares benignas y malignas es difícil aún para un patólogo experimentado. Si el informe histológico confirma benignidad y se trata de una lesión única la extirpación de la masa será suficiente. Si hay papilomas microscópicos múltiples podrá procederse a la lobectomía o adenectomía y/o mantener la paciente en observación según la extensión del proceso.

Si el informe del patólogo es de un cáncer deberá procederse con el criterio recomendado frente a lesiones *in situ* o infiltrantes según el caso.

OTROS TUMORES BENIGNOS

En la mama como en otros órganos pueden encontrarse linfomas, fibromas, hemangiomas, quistes sebáceos, etc., que no merecen un comentario especial.

RESUMEN

I. *Fibroadenoma*

Anatomía patológica: Se distinguen: a) Adenomas, b) Fibroadenomas pericanaliculares, c) Fibroadenomas intracanaliculares, d) Fibroadenoma juvenil o fetal, e) Fibroadenoma gigante y f) Fibroadenomas múltiples.

Se citan algunas complicaciones como la: a) degeneración mucosa, b) degeneración hialina, c) focos de hiperplasia epitelial, adenosis esclerosante o Ca. *in situ* intratumoral, d) infarto, e) calcificación, f) degeneración maligna.

Cuadro clínico: Es la patología mamaria más frecuente de las mujeres jóvenes.

Semiológicamente aparecen como tumores muy bien delimitados. Debe plantearse el diagnóstico diferencial con los quistes y con cánceres circunscritos. El *tratamiento* es quirúrgico.

II. *Cistosarcoma phylloides*

Tumor fibroepitelial con gran celularidad del estroma, que crea grandes dificultades a patólogos y cirujanos por su imprevisible comportamiento. Habitualmente se comportan como benignos pero pueden metastatizar. Histológicamente se hacen una serie de consideraciones para catalogar los como benigno o maligno pero el resultado de la histología no siempre coincide con su conducta clínica.

Son tumores habitualmente grandes, bien delimitados, circunscritos, de crecimiento rápido.

El tratamiento es quirúrgico y según la histología y el tamaño puede plantearse la resección simple o la mastectomía simple. Tienen tendencia a recidivar localmente si no se extirpan con un margen de seguridad más allá de la aparente cápsula.

III. *Tumores papilares*

Es una lesión arborescente con un eje conjuntivo vascular revestido de una capa epitelial. Se distinguen papilomas macroscópicos y microscópicos, únicos y múltiples.

Es necesario distinguir estos tumores papilares de las proliferaciones papilomatosas de la displasia (en que no hay eje conjuntivo vascular) y de los cánceres papilares.

Clínicamente pueden dar tumor palpable y/o descarga hemática por el pezón. El tratamiento es quirúrgico, fundamentalmente con fines diagnósticos.

DESCARGA O DERRAME POR EL PEZON

Dra. IVONNE PABST

(Servicio y Departamento de Cirugía. Unidad de Patología Mamaria. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile).

DISCHARGES FROM THE NIPPLE

The discharge from the nipple is defined as the leakage of the liquid which arises from the interior of the galactophorous ducts. Whatever lesion, may it be inflammatory, tumoral or dysplastic which compromises these ducts can be a cause of discharge.

In the presence of this sign it is important to analyze the following data: age, type of secretion, spontaneity of the discharge, number of ducts through which it appears and its association with tumoral signs.

Althoug in most of the cases the discharge is caused by benign disease, there exists a percentaje of malignancy which renders a clinical analysis mandatory, carefully completed by cytology and radiology, also obliging the performance of biopsical exploration.

The type of biopsy shall depend upon the suspicion of malignancy arisen after studying the factors mentioned above.

Se entiende por *derrame o descarga* por el pezón al escurrimiento de líquido proveniente del interior de los conductos galactoros y que aparecen por los orificios de salida del pezón en forma espontánea o provocada por expresión u ordeñamiento suave.

Cuando esta secreción es leche y la mujer está fuera de los períodos de embarazo o lactancia se habla de *galactorrea.*

Es necesario recordar, aunque parezca obvio, que no debe confundirse la descarga o derrame con un *pezón ulcerado o herido* y cuya superficie cutánea produce secreción o líquido. Por ello hemos ido abandonando el término de pezón secretante o sangrante que se presta a malas interpretaciones. En el caso del derrame el líquido proviene del interior de los conductos, en una ulceración del pezón de la enfermedad de Paget es una lesión cutánea superficial que segrega.

La descarga tiene origen en una patología de los conductos mamarios, la galactorrea no es sino la manifestación, en un órgano efector, de una patología hormonal (habitualmente con elevación de la prolactina por alteración hipotálamo-hipofisiaria). Es motivo de otro capítulo.

La descarga es el segundo síntoma en importancia en patología mamaria y constituye el motivo de consulta en el 6 a 8% de las pacientes que concurren a un policlínico especializado. Cualquiera lesión que altere la pared de los conductores mamarios puede dar origen a un derrame sea esta de naturaleza inflamatoria, tumoral o displásica.

La ectasia de conductos o comedomastitis es la *lesión inflamatoria* que con mayor frecuencia da descarga. En estos casos la secreción es habitualmente pastosa, a veces con aspecto de leche condensada o más espesa escurriendo a la expresión como la pasta que sale de un tubo dentífrico. Puede ser también sanguinolenta.

Los *tumores papilares o hiperplasias papilares* del epitelio son la causa más frecuente del escurrimiento de sangre, ya se trate de papilomas, únicos o múltiples, benignos o malignos.

Si bien las lesiones papilares tienen más tendencia a sangrar también pueden dar secreciones serosas.

Los *cánceres* ductales, *in situ* o infiltrantes, también pueden ser causa de derrame, (sanguinolento de preferencia) y en nuestra casuística hemos encontrado que un 7 a 8% de los cánceres presenta descarga.

La *displasia* con manifestaciones proliferativas del epitelio de los conductos

también puede dar origen a secreción que generalmente es serosa y escasa.

Si se analiza el síntoma derrame en su totalidad y se investiga su etiología, se observa que la gran mayoría obedece a lesiones benignas. El porcentaje de malignidad que citan las distintas publicaciones es muy variable y esto se debe a que hay una serie de factores que influyen en la incidencia de cáncer y que analizaremos.

Cuadro Nº 1

PORCENTAJE DE MALIGNIDAD SEGUN LOS DISTINTOS AUTORES

Campbell	40 %
Copeland y Higgins	32 %
Donnelly	53 %
Mc Pherson	12.5%
Funderburk	11 %
Fishermann	17 %
Rinsten	4 %
Pilleron	3.3%
Haagensen	2.6%

Como indudablemente lo que preocupa a toda paciente que consulta por un síntoma mamario es la posibilidad de tener un cáncer y la misión del médico es descartar o confirmar esta patología, analizaremos los factores que influyen en el porcentaje de malignidad.

EDAD:

Es por todos conocido que el cáncer va teniendo mayor incidencia a medida que la mujer envejece.

En una pequeña muestra de pacientes que estudiamos y que tenía derrame pudimos comprobar claramente que a mayor edad hay mayor posibilidad que la descarga tenga su origen en una neoplasia maligna.

TIPO DE SECRECIÓN

El tipo de secreción se analiza habitualmente por su aspecto macroscópico y se distingue: sangre, sanguinolento, seroso, pastoso o cremoso, lechoso, purulento y agua de roca.

Cuando el derrame es de tipo sanguíneo el porcentaje de malignidad es mayor y por otra parte cuando los cánceres dan descarga ésta es casi siempre con sangre. Funderburk cita que cuando el líquido escurrido por el pezón es sanguinolento, en el 52,3% corresponde a papilomas y un 11% a cáncer y que cuando el cáncer da derrame en el 95% es con sangre.

Ya señalamos que en los papilomas la secreción es generalmente hemática, en las displasias: serosa y en la ectasia de conductos: pestosa, pero cualquier tipo de lesión puede originar cualquier tipo de derrame.

ESPONTANEIDAD DE LA SECRECIÓN

Nos merece más cuidado aquella secreción que es espontánea, aquella que la paciente descubre casualmente al retirarse el sostén o la camisa de dormir y encontrarlos manchados.

Menos importancia le damos a aquella que la enferma busca con maniobras a veces violentas, motivadas por la angustia, en que no es raro se provoque un sangramiento exclusivamente traumático.

NÚMERO DE CONDUCTORES QUE SECRETAN

Cuando en un solo conducto el que secreta y unilateralmente es más serio que cuando se obtiene líquido por ambos lados y por todos los conductos en que habitualmente se trata de un problema de ectasia de conductos o de displasia.

ASOCIACIÓN CON TUMOR

La asociación o no a tumor es probablemente lo que da mayores diferencias estadísticas en el porcentaje de malignidad de los derrames.

Leis señala que en 259 casos con pezón secretante, 29 tenían cáncer pero sólo 5 tenían descarga sin tumor palpable. Fishermann cita un 13% de cáncer en los derrames sanguíneos sin tumor palpables y 0% en las descargas no sanguinolentas y sin tumor palpables, 37% en las con sangre y tumor palpable y 28% en las sin sangre y tumor palpable.

Con estos antecedentes y estando conscientes de las lesiones que pueden originar una descarga y los factores que pueden influir en el porcentaje de malignidad comentaremos sobre la manera de abordar el estudio de una paciente que consulta por un derrame por el pezón.

ANAMNESIS

Daremos importancia a la edad, al tiempo de evolución, a la asociación con dolor y al tipo de dolor (habitualmente cíclico en la displasia, constante o esporádico en la ectasia de conductos). Anotaremos también si la secreción fue espontánea o provocada.

EXAMEN FÍSICO

Enfocaremos especialmente el tipo de secreción y el número de conductos por donde escurre. A veces es necesario hacer previamente un lavado del pezón porque un pequeño coágulo puede tapar la salida. Es útil el uso de un algodón para mirar el líquido ya que una secreción verdosa puede simular sangre.

Posteriormente es necesario investigar el sitio de donde procede. Para ello ubicaremos el conducto sangrante dentro de los cuadrantes del mismo pezón. Lo corriente es que la distribución en la superficie del pezón corresponda a la distribución en la mama.

Una palpación radiada en forma cuidadosa de periferia a centro a veces permite saber de donde escurre el derrame.

Es obvio que la palpación debe complementarse en busca de tumor asociado a adenopatías regionales.

CITOLOGÍA

Se coloca una gota del derrame en un portaobjeto y se extiende.

El citológico puede encontrar exudado albuminoso y material amorfo y distinguir células descamadas de los conductos aislados o en grupos. Algunas de estas células son de mayor tamaño con citoplasma vacuolado y se las denomina células espumosas. También podrá encontrar células propias de procesos inflamatorios: leucocitos, linfocitos, plasmazellen, macrófagos.

Debe destacar la presencia de glóbulos rojos e indudablemente la existencia de células neoplásicas.

El estudio citológico requiere experiencia pero puede ser de utilidad en el enfoque diagnóstico recordando que pueden haber falsos positivos y falsos negativos.

MAMOGRAFÍA

Es útil si nos permite pesquisar microcalcificaciones o algún pequeño nódulo no palpable que nos haga sospechar la presencia de un cáncer o si visualizamos conductos dilatados o calcificaciones del tipo de las que se describen en la comedomastitis.

GALACTOGRAFÍA

Es útil fundamentalmente en cuanto a ubicar el lóbulo sangrante y puede orientar en la patología. La técnica puede ser sencilla, canalizando el conducto secretante con una aguja roma e inyectando un medio de contraste opaco a los rayos X (hemos usado Biligrafin). A veces permite localizar un papiloma en el interior de un conducto dilatado.

No es un procedimiento indispensable ni de rutina.

BIOPSIA

Según la sospecha clínica de malignidad, procedemos con distintas técnicas:

a: *Lobectomía*:

Consiste en la resección de la porción de la mama de donde nos parece proviene el sangramiento y que hemos ubicado previamente en la palpación radiada y la galactografía (si se ha hecho) y que en el acto operatorio localizamos mejor con el contraste por inyección de azul de metileno. Canalizamos el conducto sangrante o secretante con una aguja roma e inyectando 0,5 a 1 cc de azul de metileno que se distribuye por el lóbulo.

Procedemos después a hacer una incisión semicircular periareolar de 1/3 o 1/2 de la areola y que a veces prolongamos con una pequeña incisión radiada (en copa) hacia el cuadrante que hemos ubicado como sospechoso. Guiados por el azul de metileno resecamos el lóbulo sangrante y lo enviamos a estudio histopatológico.

A veces no es necesario inyectar azul de metileno por cuanto la misma sangre acumulada permite individualizar el lóbulo.

b. *Resección en cono de toda la zona de los grandes conductos.*

Es una resección más amplia que la anterior que se justifica en mujeres de más edad y cuando no logramos canalizar el conducto sangrante. Se reseca toda la porción terminal de los grandes conductos y podemos prolongar un poco hacia la periferia o en el cuadrante más sospechoso.

c. *Adenectomía:*

Es la resección de toda la glándula en forma subcutánea conservando su estructura externa (piel, pezón, areola y tejido celular).

Se realiza en enfermos de mayor edad en que el porcentaje de malignidad es mayor, y las pretensiones estéticas menores.

En las personas más añosas, si cuidamos de mantener el tejido celular, la glándula misma ha ido perdiendo volumen y siendo reemplaza por tejido adiposo de modo que el vacío que quede no es muy grande. En las personas más jóvenes se podría justificar el empleo de una prótesis endomamaria si es que este tipo de biopsia justificado y que sería por excepción.

d. *Mastectomía simple:*

Se justifica de partida, con criterio biópsico sólo en enfermas de edad muy avanzada, con un alto porcentaje de posibilidades de malignidad y en que la mutilación no la afecte psíquicamente. El objeto sería evitar una segunda intervención de confirmarse la neoplasia.

La mastectomía simple es indudablemente más fácil de realizar que la adenectomía.

En general el tipo de biopsia que realizaríamos va desde la resección que consideramos mínima: lobectomía, a la máxima: mastectomía simple según la gravedad con que hayamos catalogado clínicamente a la paciente.

En la gran mayoría basta con la lobectomía o resección en cono bajo el pezón.

Estudio histológico

El estudio histológico de las descargas por el pezón suele ser difícil y requerir un patólogo experto y aún así, si encuentra lesiones papilares, puede serle difícil establecer diferenciación entre lesiones malignas *in situ* o papilomatosis benignas en una biopsia inmediata. Es por esta razón que en estos casos generalmente y de acuerdo con los patólogos preferimos la biopsia diferida, salvo que las lesiones histológicas sean muy evidentes en uno u otro sentido.

RESUMEN

Se define a la descarga por el pezón como el escurrimiento de líquido proveniente del interior de los conductos galactóforos. Cualquiera lesión que compromete estos conductos sea inflamatoria, tumoral o displásica puede ser causa de descarga.

En presencia de este signo es importante analizar los siguientes datos: edad, tipo de secreción, espontaneidad de ella, número de conductos por donde aparece el derrame y su asociación con el signo tumor.

Aún cuando la mayoría de las veces la descarga obedece a patología benigna hay un porcentaje de malignidad que es lo que obliga al análisis clínico cuidadosamente complementado con citología y radiología y a la exploración biópsica.

El tipo de biopsia dependerá de la sospecha de malignidad que se tenga después de estudiar los factores antes señalados.

USACH * FACULTAD DE MEDICINA * DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS

GALACTORREA

Profesor Dr. ENRIQUE LOPEZ CAFFARENA F.A.C.P.

Servicio y Departamento de Medicina, Unidad de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios y Facultad de Medicina. Universidad de Chile).

GALACTORRHEA

The presence of lacteous secretion from the breast of a female in nonphysiological conditions is an important sign in Endocrinology and medicine which obviously must be searched for in physical examination.

Its existence is suggestive of a rise in prolactin coming from the anterior pituitary and which is generally suppressed by a hormone or hypothalamic neurotransmitter which is thought to be Dopamine.

Among the causes of hyperprolactinemia the most important is represented by a pituitary microadenoma (less than 1 cm. in diameter). It is accompanied by sterility and occasionally oligoamenorrhea. In these cases, an exam of vital importance is a Roetgenogram of the sella and a plasma prolactin determination which is usually elevated above 200 mg. per ml. On some occasions radiographic examination must be completed by a tomography or a computerized scan. The advent of Bromocriptine (Parlodel Sandoz) allows the blockade of PRL secretion with the reappearance of menstrual cycles, ovulation and pregnancy. When there are sings of tumor growth or if Parloded is not enough to dismi-nish P R L, the patient must undergo preferably transsphenoidal surgery.

The physician must dedicate special attention on two important clinical situations, which are accompanied by galactorrhea and do not imply the existence of a pituitary tumor. These are: 1) Psychofarmacs or other drugs which block or inhibit the action of Dopamine. 2) Primary hypothyroidism. In both cases hyperprolactinemia and, therefore, galactorrhea disappear after discontinuation of the agent in the former or the administration of thyroid hormone in the latter.

El término galactorrea implica la secreción de leche por la mama en situaciones no fisiológicas, como son el embarazo y el puerperio. La cantidad de leche producida por la mama puede ir desde sólo pequeñas gotas que son obtenidas luego de una adecuada expresión de ella, hasta una secreción espontánea y a veces abundante que no precisa su búsqueda por el médico. Es necesario recalcar que en la mujer multípara es posible siempre obtener pequeñas gotas de líquido seroso y ello no debe ser interpretado como galactorrea. En cambio, la asociación de amenorrea —o esterilidad— unido a la galactorrea de cualquier monto o cantidad, traduce la existencia de una severa anormalidad de la función hipotalámica-hipofisiaria. El síndrome amenorrea-galactorrea es conocido en Medicina desde hace más de 130 años. Durante mucho tiempo en clínica endocrinológica utilizamos los epónimos de síndrome de Chiari-Frommel, de Ahumada-Argonz Del Castillo y finalmente de Forbes-Albright para calificar aquellos casos de galactorrea o de lactancia prolongada. No conocíamos la causa de esta alteración, si bien se acompañaba de cifras bajas o ausentes de gonadotrofinas e hipoestrogenismo. No obstante. Albright supuso, en 1954, que ello se debía a un aumento en la secreción de prolactina (PRL) hecho que no pudo demostrar por carecer de una

técnica de laboratorio que permitiera confirmar esta hipótesis. Un vuelco importante se produjo entre los años 1970 y 1971, cuando Friesen (1) logró estandarizar una técnica de radio-inmuno-ensayo que permite medir la PRL en el plasma, tal cual la resumimos en un artículo publicado por nosotros en este Boletín hace ya unos años (2) y precisado con detalle por Pineda en una extensa revisión (3). Parece en todo caso, atinado resumir algunos conceptos sobre Prolactina que facilitarán al lector una mayor comprensión del tema. La PRL es una hormona de naturaleza polipeptídica de 198 aminoácidos, levemente mayor que la hormona de crecimiento. Es secretada por células lactotrofas de la hipófisis anterior. Su acción se realiza fundamentalmente en la mama y otros tejidos, pero no sobre otras glándulas endocrinas. Su función primordial es la iniciación y la mantención de la lactancia, para lo cual requiere la coparticipación de estrógenos, progesterona, corticoesteroides e insulina. La secreción de PRL por parte de la hipófisis está permanentemente inhibida por el hipotálamo. De esta manera, toda interrupción de la conexión vascular tipo porta que une ambas estructuras produce el desenfreno de las células lactotrofas que aumentan considerablemente la producción de PRL. Ello se ve dramáticamente en las fracturas de cráneo donde se secciona el tallo hipofisiario, dañándose de esta manera la conexión sanguínea proporcionada por dichos vasos venosos. Esta inhibición de la PRL es mediada por una substancia conocida como PIF (Prolactin Inhibiting Factor) y cuya naturaleza química es muy probablemente la Dopamina (4,5) o DA. Existe sospechas que hava también un factor estimulante de la PRL. Se ha demostrado por ejemplo que la hormona hipotalámica TRH (Thyrotropin-Releasing-Hormone) que controla la producción de la hormona tiroestimulante de la hipófisis o TSH y por ende de la glándula tiroides, también aumenta simultáneamente la producción de PRL, pero no hay evidencias seguras que esta hormona TRH juegue un papel preponderante en el control fisiológico de la PRL (6). De todas maneras, la TRH se emplea en estudios dinámicos en pacientes con hiperprolactinemia de causas no precisadas, puesto que la inyección endovenosa de 200 a 400 mcg de TRH, induce un franco aumento de la secreción de PRL plasmática. De esta manera, se explica también que en los pacientes hipotiroideos por falla primaria de la glándula tiroides y en los cuales hay un consiguiente aumento del TRH y TSH, se produzca crecimiento de las mamas y galactorrea franca, que desaparece al suministrar hormona tiroídea.

Se han descrito otras substancias producidas en el hipotálamo como el ácido gama aminobutírico (GABA), otra amina biogénica, que al igual que la DA sería potente inhibidor de la PRL. También se menciona un tercer inhibidor de la PRL, que sería un producto de la degradación cíclica del TRH, pero su rol efectivo aún espera adecuada confirmación. En resumen, quizás parezca importante recalcar que si bien la secreción de la hormona PRL está sometido a influjos estimulantes y frenadores por parte del hipotálamo, esta última acción, la inhibidora, es la predominante y ello sería a través del PIF (o PIH para otras que le otorgan carácter de hormona y no de factor DA). Obviamente, todo fármaco que sirva de precursor a la formación de DA contribuirá a aumentar su acción frenadora, puesto que esta amino neurotrasmisora proviene de la tirosina y de la Dopa. Inicialmente, se utilizó la L- Dopa pero se desechó porque su acción es muy breve. La síntesis por el Laboratorio Sandoz de un derivado de la ergotamina, 2-Bromo-alfaergocriptina o Bromocriptina (en Chile, "Parlodel") permitió encontrar una droga estimulante de los receptores hipofisiarios de la DA y frenar así la producción excesiva de PRL. Por el contrario, otras drogas, fundamentalmente psicofármacos que interfieren en la síntesis de DA como es la reserpina, o que bloquean su acción, ejemplo, algunos tranquilizantes del tipo de las fenotiazinas, y las butiferonas (Haldol, Sulpiride, Meleril, etc.) son capaces de producir galactorrea franca (2). Considerando el amplio uso de estos fármacos, no sólo en clínica siquiátrica sino también en Medicina interna y no pocas veces, por auto medicación, nos parece oportuno recalcar la importancia de un interrogatorio acucioso

centrado en la ingestión de drogas de toda paciente que consulta o en la cual se pesquisa galactorrea.

Otros factores que aumentan la PRL, lo representa la hipoglicemia, drogas antihipertensivas como la alfa-metildopa, y por supuesto, el embarazo, la lactancia y la simple succión continuada de la mama. Si bien escapa del tema de este artículo, no podemos dejar de mencionar que la hiperprolactinemia en el hombre, es capaz de producir hipogonadismo e impotencia. Por otra parte, no se han descrito síndromes clínicos de hipoprolactinemia, pero en el síndrome de Sheehan en el cual se destruye la hipófisis, la agalactia del puerperio es un signo dominante (7).

CLASIFICACION DE LAS GALACTORREAS

Al analizar las múltiples causas que producen galactorrea (Cuadro Nº 1) nos remitimos a una sugerida por Aragona y Friesen (8). En ella puede apreciarse que la existencia de galactorrea obedece a múltiples causas. No obstante, las más frecuentes e importantes, son aquellas que comprometen el eje hipotálamo-hipófisis, las cuales a su vez, se subdividen en sub-grupos: orgánicos y funcionales. Por el contrario, los restantes, II al V, son de causa muy rara y sólo los mencionamos brevemente.

I. GALACTORREA ASOCIADA A DISTURBIOS DE EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISIARIO

A. *Orgánicas:*

Es una eventualidad que el médico debe tener siempre presente cuando la causa de consulta de una paciente está centrada en oligo-amenorrea secundaria o esterilidad conyugal de causa indefinida. Más aún, si este trastorno se asocia a la presencia de galactorrea, espontánea o como hallazgo del examen médico.

Cualquiera de las enfermedades que comprometan el hipotálamo y que aparecen en el Cuadro Nº 1, pueden provocarla. La causa, en estos casos, debe atribuirse a un déficit en la producción hipotalámcia de PIF y ello se asocia a elevaciones modestas de los niveles plasmáticos de PRL. Descartando las causas tumorales que afectan a la zona hipotalámica, no es fácil el diagnóstico de otras eventualidades.

Tumores hipofisiarios: el tumor productor de la hormona PRL, llamado comúnmente prolactinoma, es la neoplasia más frecuente que afecta la hipófisis, representando el 20-30% de los tumores pituitarios. No obstante, no más de un tercio de estos prolactinomas producen galactorrea clínica y esto es importante tenerlo presente. Los prolactinomas, como veremos en detalle más adelante, son tumores pequeños, habitualmente de 1 cm. de diámetro o menos, de manera que suelen producir leves alteraciones radiológicas de la silla turca. Los prolactinomas, como su nombre lo sugiere, son en base a células lactotrofas que elevan substancialmente los niveles plasmáticos de PRL, que se encuentra sobre 200 y más de 1.000 ng/ml. En cambio, los erróneamente llamados tumores "no funcionantes" representados por los adenomas cromófobos deforman visiblemente la silla turca y por ende, se expanden hacia la eminencia media del hipotálamo. No son tumores que produzcan PRL pero al lesionar las zonas que elaboran el PIF, producirá secundariamente un aumento de la PRL. En estos casos, la elevación plasmática de la hormona es más modesta y se agregan otros síntomas de falla endocrina: hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal secundaria, detención del crecimiento en los adolescentes y signos de compromiso tumoral visual o cefaleas. El prolactinoma, en cambio, por ser habitualmente un tumor pequeño, microadenoma, no compromete la vía óptica.

En la acromegalia puede verse también aumento de la PRL y galactorrea; otras veces la PRL está en niveles normales, pero la hormona de crecimiento (GH) que está persistentemente elevada, en estos tumores, tiene también una acción lactogénica dado su similitud estructural con la PRL.

B. *Funcionales:*

En estos pacientes, la galactorrea no obedece a una causa orgánica y de ahí la denominación de "funcional". Puede incluirse aquí diversas etiologías.

Cuadro Nº 1

CLASIFICACION DE LAS GALACTORREAS

I. Galactorrea asociada a alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis.

A. *Orgánica.*

1. Hipotálamo: procesos infiltrativos o degenerativos.
   a) Tumores (especialmente craneofaringeoma)
   b) Infiltrativo histiocitosis
   c) degenerativos: post-encefálicos o post-traumáticos con fracturas de base del cráneo.
2. Sección del tallo hipofisiario.
3. Enfermedades de la hipófisis
   a) Prolactinoma
   b) Acromegalia
   c) Síndrome de Cushing
   d) Síndrome de silla turca vacía.

B. *Funcional.*

1. Secundaria a parto (Síndrome de Chiari-Frommel).
2. Secundaria a drogas.
   a) Hormonas: estrógenos o píldoras anticonceptivas.
   b) Psicotrópicos: clorpromazina, reserpina, sulpiride, metildopa (aldomet).
3. Otras causas: factores locales como son la manipulación o succión del pezón, cirugía torácica, herpes Zoster, quemaduras torácicas, lesiones de la columna cervical, etc.

II. Galactorrea asociada a alteraciones de la función tiroidea, especialmente hipotiroidismo.

III. Galactorrea y alteraciones suprarrenales: insuficiencia suprarrenal y cáncer suprarrenal.

IV. Producción ectópica de Prolactina (tumores no endocrinos).

V. Idiopática.

1. *Galactorrea post-parto:* durante años se le denominó como síndrome de Chiari-Frommel. La lactancia se prolonga por meses y aún años, a veces acompañado de amenorrea y esterilidad. Obviamente, es muy probable que en estos casos haya un prolactinoma de tamaño pequeño que crece lentamente y es el causante de este disturbio o que simplemente, el proceso de involución de la hipófisis no se produce normalmente en el puerperio. En un 10% de los casos, los procesos son autolimitados y ceden espontáneamente. En otros, por el contrario, deben ser estudiados acuciosamente y tratados médica o quirúrgicamente.

2. *Agentes farmacológicos:* Un número no despreciable de mujeres, especialmente si ellas son jóvenes y no han engendrado hijos previamente, hacen prolongadas amenorreas luego de ingerir píldoras anticonceptivas por plazos importantes. Ello es aún más frecuente cuando estas mujeres han padecido previamente de oligomenorreas y esta terapia ha sido indicada precisamente para "regularizar" el ciclo menstrual. En un 10-20% la amenorrea se acompaña también de galactorrea. Se presume que la combinación de estrógeno-progesterona usada en forma prolongada induce una alteración en el mecanismo hormonal hipotalámico, pero el mecanismo preciso de esta alteración no ha sido aún aclarado. Cuando la amenorrea post-píldora no se corrige espontáneamente y se encuentran además cifras elevadas de PRL, debe recurrirse a terapia con bromocriptina.

3. *Agentes sicotrópicos:* Como hemos mencionado un sinnúmero de psicofármacos pueden producir elevación de la PRL y secundariamente galactorrea-amenorrea. La causa es una reducción en los niveles de DA a nivel hipotalámico, lo cual hace desaparecer la inhibición permanente que este ejerce sobre la hipófisis. De ahí la importancia de averiguar exhaustivamente qué drogas está ingiriendo el enfermo. En nuestra experiencia personal el sulpiride es uno de los psicofármacos que produce mayor galactorrea. Igual cosa ocurre con la metoclopramida que se usa generosamente en patología digestiva o las imipraminas en los cuadros depresivos.

4. *Otras causas:* lesiones de la pared torácica como también manipulación excesiva del pezón pueden producir galactorrea, pero ella es siempre de poca magnitud y sin significado clínico.

II. Hipotiroidismo y galactorrea

Hemos dicho que el hipotiroidismo primario produce un aumento del TRH y TSH. El TRH hipotalámico induce simultáneamente un aumento de la PRL; ello conduce al crecimiento de la mama y a producir amenorreagalactorrea. Se explica la rareza de embarazo en una hipotiroídea y también a que la hormona tiroídea se usa muchas veces en forma innecesaria en la mujer infértil. Por el contrario, el uso de tiroxina en una paciente hipotiroídea corrige rápidamente la hiperprolactinemia.

III. Galactorrea y enfermedades de la corteza suprarrenal

Si bien se han descrito casos aislados asociados a insuficiencia suprarrenal y Cushing, ellos son de extrema rareza y no tenemos ninguna experiencia personal.

IV. Producción ectópica de Prolactina:

Puede ocurrir en tumores broncogénicos o hipernefromas, elemento que es preciso tener en mente en galactorreas de causa desconocida en pacientes de edad.

V. Galactorrea idiopática

Si bien un 50 a 70% de los pacientes con galactorrea obedecen a causa conocida, hay un restante grupo de enfermos en los cuales no es posible precisarlo con certeza. Probablemente hay aquí sutiles trastornos hipotalámicos que escapan —por el momento— a nuestras metódicas de estudio. Es probable que en el futuro, técnicas que permitan detectar la capacidad celular de receptor hormonal faciliten la comprensión de estos cuadros.

ASPECTOS CLINICOS DE LA GALACTORREA

Ante una paciente con galactorrea, el médico debe considerar los siguientes elementos: 1º Certeza que la descarga del pezón corresponde realmente a leche. En caso de dudas, hecho infrecuente, puede examinarse químicamente tal secreción con ayuda del laboratorio o test para medir alfa lactoalbúmina, caseína o lactosa. La secreción de tipo seroso, purulento o sanguinolento rara vez es manifestación de enfermedad endocrina. En todo caso, la galactorrea genuina no está asociada a una mayor incidencia de cáncer de mama. 2º Investigar si la presencia de galactorrea se asocia o no a disturbios menstruales o coincide con esterilidad. Si la mujer tiene ciclos menstruales normales o hay signos evidentes de ovulación y asociado a ello cifras normales de PRL plasmática, la galactorrea debe interpretarse simplemente como una hipersensibilidad de los receptores mamarios a la hormona. En todo caso, una radiografía frontal y lateral simple de la silla turca nunca está demás. En resumen, la coexistencia de ciclos menstruales regulares y valores normales de PRL es un fuerte argumento en contra de un prolactinoma. 3º La existencia de galactorrea uni o bilateral, asociado a oligo-amenorreas o amenorrea y con valores de PRL aumentados plantea clínicamente la eventualidad de un tumor hipofisiario. En estos casos el examen genital revela también signos evidentes de hipoestrogenismo.

ESTUDIO DE LABORATORIO

Cuando el médico se ve enfrentado ante una mujer con galactorrea y ha podido descartar que ella se deba a causas fisiológicas —embarazo o puerperio— como igualmente que esté ingiriendo alguna droga en forma crónica causante de galactorrea, debe proceder a un estu-

dio de laboratorio que permita precisar la causa. Es esencial la medición de PRL plasmática basal tomando una muestra de sangre entre los 10 y 2 PM. Cifras por encima de 100 ng/ml. y más aún sobre 200 ng. son sugerentes de un prolactinoma no siendo desusado que se nos informe cifras de 1.000 y aún 2.000 ng/ml. Simultáneamente, debe solicitarse una radiografía simple de silla turca.

Los prolactinomas suelen disponerse anatómicamente en el piso de la silla turca y un signo muy precoz está representado por asimetría de el, hecho que se objetiva mucho mejor en visión frontal. Si el médico no tiene experiencia debe ser asesorado por un radiólogo. Sin embargo, un alto porcentaje de sujetos sanos, sin patología endocrina, tienen alteraciones de la silla turca.

Cuando hay concordancia del cuadro clínico, con cifras basales elevadas de PRL y anormalidad de la silla turca, debe usar la tomografía de la silla turca o el Scanner. Ambos métodos son útiles y no hay acuerdo cual de los dos es mejor. La tomografía es de menor costo pero los nuevos equipos de Scanner de 4ª generación asociada a la inyección simultánea de medios endovenosos de contraste, permiten el diagnóstico de tumores hipofisiarios muy pequeños. En estos casos, el médico debe recurrir al neurocirujano y neuroradiólogo, puesto que metódicas como la neumo y angiografía son manejadas por ellos.

Periódicamente, aparecen nuevos test dinámicos tendientes a concluir si existe o no un microadenoma responsable de la hiperprolactinemia. Así, se ha usado la inyección de TRH, clorpromazina, metoclopramida, en fin, ninguno de los cuales ha resultado ser de real utilidad (8, 9). Hasta ahora, los elevados niveles de PRL en el plasma, sumado a un cuadro clínico sugerente como es galactorrea y disturbios menstruales, más los hallazgos de la tomografía o del Scanner, son los elementos más valiosos para el médico y el neurocirujano.

TRATAMIENTO DE LA GALACTORREA

Parece innecesario agregar que el tratamiento dependerá de la causa etiológica y de ahí la importancia de efectuar un acabado y juicioso estudio clínico y de laboratorio antes de indicar el tratamiento.

¿Cuál podría ser la conducta por seguir?

1º Suspender la ingestión de todas las drogas que el enfermo esté ingiriendo ya sea por indicación médica o por propia voluntad. Obviamente, si el motivo por el cual está recibiendo una droga psicotropa es una esquizofrenia o una sicosis, ello no será posible.

2º Excluir un hipotiroidismo primario. El cuadro clínico más la medición simultánea de Tiroxina (T4) y hormona tiroestimulante (TSH) permiten fácilmente confirmar o excluir este diagnóstico.

3º Otras endocrinopatías más infrecuentes: Acromegalia, Cushing, insuficiencia suprarrenal o tumores productores de PRL representan cuadros de gran rareza.

4º Prolactinoma. Cuando se sospecha la presencia de un tumor productor de PRL existen 3 modalidades de tratamiento: a) cirugía, b) tratamiento médico y c) cobaltoterapia.

La decisión terapéutica dependerá de varios factores: a) tamaño del tumor, b) edad de la paciente y c) deseo de embarazo o severidad de su galactorrea.

a) *Tamaño del tumor hipofisiario:* si los estudios radiológicos complementados con el examen neurooftalmológico muestran la existencia de un tumor importante o invasivo, vale decir que sobrepasa los límites de la silla turca como los clasifica Hardy (10), este debe ser operado. La vía ideal actualmente es la microcirugía transfenoidal por la cual se tiene acceso a la hipófisis a través del paladar. Con sofisticados lentes microscópicos el neurocirujano es capaz de extraer el tumor, respetando el tejido hipofisiario normal, con lo cual disminuyen los riesgos de dejar un hipopituitarismo como secuela. Si bien esta técnica fue ideada para extirpar los microadenomas, es decir aquellas neoplasias menores de 1 cm. de diámetro, actualmente pueden ser operados tumores aún mucho mayores, con una morbimortalidad bajísima comparada con la que se obtiene en la clásica cirugía transfrontal. Esta última se sigue utilizando sólo en grandes tumores que invaden el hipotálamo o los vasos venosos vecinos. El dilema se plantea cuando se trata de un microadenoma (menor de 1 cm.) o cuando su existencia es dudosa. ¿Debemos operar o debemos intentar el tratamiento médico?

Se presume que el 34% de las mujeres con galactorrea tienen un tumor hipofisiario (11). ¿Todas ellas debieron ser intervenidas para extirpar el microadenoma? La respuesta no es sencilla, pero a medida que se gana en experiencia, el problema se ha ido aclarando, al menos aparentemente. De esta manera, transcurrido un período inicial en el cual se invocaba la cirugía para toda mujer con galactorrea, tanto los neurocirujanos como endocrinólogos, han situado el problema en su verdadera dimensión. Motivo importante fue la aparición de la droga 2-alfa-bromocriptina ya mencionada, que ingerida en dosis de 2.5 a 10 mgs. diarios o más, suele disminuir substancialmente los valores de PRL, con reaparición de las menstruaciones, de la ovulación subsiguiente y embarazo. Junto con producirse el embarazo, la droga es suspendida, si bien no se han descrito malformaciones fetales hasta la fecha (12). Durante los años recientes, el uso de Bromocriptina ha permitido que muchas mujeres jóvenes y estériles, se embaracen y den a luz hijos normales. Esta experiencia se ha visto corroborada en países europeos, ahora en los EE.UU. y simultáneamente en Chile, especialmente por gineco-obstetras que es donde acude una pareja sin hijos (13). Existen no obstante, dos problemas que no pueden soslayarse. Uno, es el hecho conocido que la hipófisis crece en volumen durante el embarazo; es posible entonces, que un tumor relativamente pequeño también crezca simultáneamente y produzca un deterioro visual brusco que debe ser tratado con cirugía hipofisiaria de emergencia. Esta situación ha ocurrido y se han publicado casos aislados de situaciones similares (14, 15). No obstante, en grandes series de autores japoneses (16) como norteamericanos (12) e incluso en nuestra experiencia chilena (13), esta complicación no ha sucedido. No podemos negar esta eventualidad, especialmente si el tumor inicial es un macroadenoma (mayor de 1 cm.). En este sentido queda a criterio del médico tratante indicar que estos pacientes sean intervenidos antes de someterlo al riesgo de un embarazo. Como contrapartida, hay repetidas publicaciones que insisten que la bromocriptina reduce el tamaño del tumor, aún en tratamientos breves (17, 18).

El segundo aspecto es lo que ocurre al suspender la Bromocriptina. Esta droga, al poseer un efecto similar a la DA (PIF) produce restablecimiento de los ciclos menstruales, cese de la galactorrea y franca mejoría del estrogenismo. De esta manera, contrarresta el efecto antigonadotrófico y bloqueador de la función ovárica, poco conocido aún de la PRL (19, 20), todo lo cual conlleva a una normalización de las irregularidades citadas. Igualmente, se produce una recuperación importante o total de la líbido, síntoma extremadamente rebelde en la mujer y que introduce una nueva complicación en la relación de la pareja. Sin embargo, al suspender la Bromocriptina, reaparece la hiperprolactinemia en un alto número de pacientes y por consiguiente, la amenorrea y galactorrea. Será criterio del médico tratante, valorar los beneficios de una larga terapia médica contra la indicación de la cirugía, si hay signos claros de un microadenoma. Diríamos que, luego de una franca tendencia inicial a la cirugía hipofisiaria a la menor sospecha de un prolactinoma, actualmente hay una posición más conservadora. Esto significa, operar sólo aquellos pacientes con tumor hipofisiario demostrado claramente, con cifras elevadas de PRL, con deseos de engendrar hijos y en los cuales existe el riesgo bien calculado de un eventual crecimiento del tumor. Ello porque muchas veces, la Bromocriptina ha logrado embarazos normales y sin los riesgos y costos inherentes a la cirugía hipofisiaria.

RESUMEN

La presencia de secreción láctea por la mama de una mujer en situación no fisiológicas representa un importante signo clínico en Endocrinología y Medicina y obviamente, su pesquisa es importante en el examen físico de una paciente.

La existencia de galactorrea sugiere un aumento de la Prolactina (PRL) de la hipófisis anterior, hormona que habitualmente está frenada, por una hormona? o neurotrasmisor hipotalámico que se piensa es la Dopamina (DA).

Dentro de las causas de hiperprolactinemia la más importante está representada por un microadenoma de la hipófisis, menor de 1 cm. de diámetro). Ello se acompaña de esterilidad y ocasionalmente oligoamenorrea. En estos casos, un examen de importancia vital es la Radiografía de silla turca y medición de PRL en plasma, que suele estar elevada por encima de 200 ngr por ml. En ocasiones, los estudios radiológicos deben ser completados con una politomografía de la silla turca o con la Tomografía axial computada. La aparición en clínica de Bromocriptina (Parlodel Sandoz) permite bloquear la secreción de PRL, con lo cual reaparecen los ciclos menstruales, la ovulación y la mujer puede hacerse embarazada. Cuando hay signos de crecimiento tumoral o el Parlodel no es suficiente para disminuir los índices de PRL, el paciente debe ser intervenido quirúrgicamente, idealmente por cirugía transesfenoidal.

El médico debe poner especial atención en dos hechos clínicos importantes que se acompañan de galactorrea y que no implican la coexistencia de un tumor hipofisiario. Ellos son: 1) los psicofármacos u otras drogas que bloquean la acción de la DA o inhiben su acción y 2) el hipotiroidismo primario. En ambos casos la hiperprolactinemia y por ende, la galactorrea, desaparece al suspender la droga o al administrar hormona tiroídea, respectivamente.

Dr. Jorge Alcázar - Cruz C.
Cirujano Oncólogo
C.M. 56308

SITUACION ACTUAL DE LA EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE MAMA

Dr. ANGEL MORALES S.

(Epidemiólogo del Servicio de Salud Norte y del Ministerio de Salud)

BREAST CANCER EPIDEMIOLOGY AT PRESENT

The present situation of breast cancer regarded from the epidemiological point of view recognizing some facts which determine a more exposed population is studied.

Some factors such as genital activity (menarchy, gestation, lactancy and menopause), genetic predisposition, diet or obesity, socioeconomical level and ionizing radiation are analyzed.

Finally the geographic distribution incidence, mortality and the sex and age distribution are focused upon ending with a view of the situation in our country.

I. EPIDEMIOLOGIA ANALITICA

Los conocimientos adquiridos en torno a la epidemiología del cáncer de mama parecen apuntar. al igual que en la mayoría de los otros tipos de cáncer, hacia la existencia de agentes causales provenientes del medio ambiente.

Aún cuando una relación causa-efecto precisa no se ha podido establecer para ningún agente determinado, se han ido en cambio, elaborando diversas hipótesis como producto de la observación de la distribución de esta enfermedad que permiten en la actualidad señalar una serie de condiciones consideradas como de alto riesgo para desarrollar esta patología. Aún cuando estos factores de riesgos ambientales serían los más importantes en el génesis del Ca. M., en alguna medida intervendrían en una estrecha interrelación, factores de índole genético y del medio interno (S. endocrino), que se modificarían ante los estímulos externos (14).

FACTORES DE RIESGO

1. ACTIVIDAD GENITAL

La investigación se ha centrado en las siguientes etapas fisiológicas: menarquia, gestación lactancia y menopausia.

De 1842 data una publicación que se refiere a la influencia del estado civil en los cánceres de la mama y del útero (condición que tradicionalmente ha estado muy ligada a la actividad reproductiva de la mujer). En dicho análisis (Cuadro Nº 1), efectuado por la Universidad de Padua (1) se muestra la marcada mayor frecuencia del Ca.M. entre las solteras y las monjas y por el contrario la preponderancia de mujeres casadas entre las pacientes de cáncer de útero.

Hasta el momento actual, esta descripción epidemiológica básica del problema no ha hecho sino confirmarse en sucesivos estudios realizados a contar de 1947 en adelante. Para explicar esta relación causal se ha planteado un gran número de hipótesis que dicen relación

Cuadro Nº 1

DISTRIBUCION DE MUERTES POR CANCER DE UTERO Y DE MAMA SEGUN ESTADO CIVIL VERONA, 1760 - 1839

	Mama		Utero	
	Nº	%	Nº	%
Solteras y monjas	86	27.8	20	5,5
Casadas	114	36,9	225	61.6
Viudas	99	32.0	108	29,6
No especificado	10	3,3	12	3,3
Total	309	100.0	365	100.0

Datos publicados en 1842 por D. Rigoni-Stern. (Fatti statistici relativi alle mallatie cancerose).

principalmente con aspectos de la actividad reproductiva de la mujer, debiendo muchas de ellas descartarse por falta de suficiente grado de evidencia para su aceptación.

1.1. *Menarquia*

Existiría un leve mayor riesgo relativo de sufrir esta enfermedad mientras más precoz sea la edad de inicio de las menstruaciones. Aún no está claro si esta asociación es directa o es secundaria a otros sucesos concomitantes a una pubertad más o menos precoz (2).

1.2. *Gestación*

El número de gestaciones y la edad en que éstos se producen han sido los dos principales aspectos estudiados. De 1951 datan publicaciones que señalan que mientras mayor sea la paridad de una mujer, menor es la probabilidad de sufrir un Ca.M. (3). Este hecho fue reiterado en diversas otras publicaciones, hasta la realización de un gran estudio cooperativo internacional patrocinado por la Organización Mundial de la Salud (4) (cuyos resultados publicados en 1970, demuestran que en cada una de las siete poblaciones estudiadas (de alto, mediano y bajo riesgo), el principal factor ligado a esta patología es la edad en que se produce la primera gestación de término. También se establece que el menor riesgo que acusan las mujeres de elevada multiparidad sería un factor secundario al hecho de que en general, las mujeres que tienen su primer parto a una edad precoz, tienen más probabilidades de tener un mayor número de hijos que las primíparas tardías.

Cuando una primera gestación ocurre con posterioridad a los 35 años de edad, aumenta el nivel de riesgo, en lugar de hacerlo disminuir con respecto a las nulíparas.

Sin embargo, otro trabajo publicado en 1978 (5) y que corresponde a un gran estudio de cohorte efectuado en Islandia, vuelve a plantear que aunque la edad precoz del primer parto es el principal factor protector conocido, el hecho de la ocurrencia de 3 o más partos habidos con posterioridad, contribuye a aumentar la protección contra esta enfermedad, independientemente del factor edad de la primera gestación.

Cuadro Nº 2

MORTALIDAD POR CANCER DE MAMA SEGUN NUMERO DE HIJOS.
FRANCIA 1947 - 48

	Tasas x 100.000 mujeres
Solteras	14.7
Casadas (o que lo hayan sido)	11.1
Casadas, sin hijos	17.8
Casadas, con hijos	9.3
con un hijo	11.1
con dos hijos	10.0
con tres hijos	9.0
con cuatro hijos	8.2
con cinco o más hijos	6.7

Cuadro Nº 3

RIESGO RELATIVO* DE CANCER DE MAMA SEGUN EDAD EN QUE SE PRODUCE PRIMER PARTO

Estudio Cooperativo Internacional OMS, 1970.

Lugar	*Nuliparas*	*Multiparas Edad al primer parto*				
		<20	20-24	25-29	30-34	35+
Boston	100	32	55	76	90	117
Glamorgan	100	38	49	67	73	124
Atenas	100	51	71	79	106	127
Eslovenia	100	81	74	94	112	118
Sao Paulo	100	49	65	94	84	175
Taipei	100	54	45	37	89	106
Tokio	100	26	49	78	100	138
Conjunto	100	50	60	78	94	122

* Riesgo relativo de las multíparas en comparación con una base 100 para las nulíparas.

1.3. *Lactancia*

Los variados argumentos que se plantearon en torno a factores ligados a la duración de la(s) lactancia(s) como agente de mayor o menor protección, fueron fehacientemente desvirtuados con los resultados de la investigación ya citada (4), ya que demostró que el rol que jugaba este factor, era secundario a la edad del primer parto.

La observación de familias con elevado número de mujeres con esta enfermedad llevó a plantear una hipótesis no comprobada en el sentido que un supuesto agente causal sería transmitido a través de la leche materna de madres a hijas. Las explicaciones dadas por estudios genéticos ulteriores (6) aclaran este hecho de una manera más convincente (punto 2).

1.4. *Menopausia*

Se ha descrito una influencia protectora derivada de una menopausia precoz, ya sea natural o artificial (2, 7).

2. Factores genéticos

Una proporción, al parecer pequeña de estos tumores podría explicarse en base a un factor hereditario. En varias oportunidades se ha hecho notar la existencia de familias en las cuales se observa la ocurrencia de varios casos de cáncer de mama en distintas generaciones (8).

Un estudio hecho por un grupo de genetistas (6) en base a 11 familias que a lo largo de varias generaciones mostraban esta característica, permitió identificar un gene autosómico dominante, ubicado en el cromosoma Nº 10 que sería el responsable de la alta propensión a sufrir esta patología. Esta línea de investigación podría abrir las puertas al desarrollo de métodos genéticos destinados a pesquisar e identificar a este tipo de personas. Este cáncer de posible origen genético se caracterizaría por su aparición precoz (premenopáusica) y por su tendencia a la bilateralidad. Esta característica familiar sería compartida en forma más débil con otros tipos de cáncer, en particular el de ovario y aún en menor grado con el de endometrio y el de colon.

3. Dieta y superficie corporal

Habiendo la experimentación animal indicado que ratas alimentadas con exceso de grasas saturadas, presentaban tendencia a desarrollar tumores mamarios, se planteó e investigó esta hipótesis para la especie humana (9) pudiendo establecerse que existía mayor propensión al cáncer de mama entre mujeres con un elevado índice de ingesta de estas grasas.

En cuanto al rol del exceso de peso y de la elevada estatura como factores de riesgo en el cáncer de mama, las investigaciones realizadas muestran resultados contradictorios en cuanto a cuál de ellos sería más importante. Al parecer sería la superficie corporal aumentada (10) como resultado de ambas variables la que influiría en este fenómeno.

4. Nivel socioeconómico

Se ha señalado un mayor riesgo entre los niveles más elevados (11) pero no ha sido posible establecer si ello es secundario a otros de los factores ya señalados (edad del primer parto, paridad, obesidad) o si está ligado a otros factores aún no precisados.

Cuadro Nº 4

RIESGO RELATIVO DE CANCER DE MAMA EN MUJERES POST MENOPAUSICAS SEGUN LA SUPERFICIE CORPORAL ESTIMADA

Superficie corporal (m^2)	*Riesgo relativo*
< 1.64	1.0
1.64 — 1.75	2.5
1.76 — 1.87	2.1
1.88 — 1.97	3.0
> 1.97	3.8

5. Tintura del cabello

Varias publicaciones recientes, a menudo contradictorias entre sí, han planteado la existencia de un factor de riesgo en el uso prolongado de algunos tipos de colorantes para el cabello (12).

6. Radiaciones ionizantes

Constituye un factor de riesgo la exposición ya sea a elevadas dosis de radiaciones como consecuencia de hechos accidentales (sobrevivientes de bombardeos atómicos o escape de radiaciones de plantas nucleares) o por la exposición prolongada y acumulada a pequeñas dosis. Este riesgo es muy superior cuando la mujer se encuentra en la etapa fértil de su vida (postpuberal y premenopáusica) (2).

Las mamografías efectuadas con fines de pesquisa cuando son realizadas con equipos que implican un exceso de radiación para las mujeres examinadas, pueden significar un mayor riesgo de esta patología, riesgo que es mayor mientras más joven sea la mujer (13).

7. Factores no relacionados

Parece no existir ninguna relación entre este tipo de cáncer y el uso de alcohol, tabaco y cafeína. Tampoco se han descrito riesgos de índole ocupacional, salvo los inherentes a la exposición a radiaciones.

II. EPIDEMIOLOGIA DESCRIPTIVA

1. Variación geográfica internacional

Tradicionalmente se han descrito grandes variaciones geográficas tanto para éste como para otros tipos de cáncer. Las zonas con los más altos índices de incidencia y mortalidad se ubican en el noroeste y centro de Europa, en los E.U.A. y en Canadá. Valores menos altos se observan en Latinoamérica, países de la cuenca del Mar Mediterráneo (excepto Israel) y Europa Oriental. Como comunidades de bajo riesgo se señalan las poblaciones negras y asiáticas que viven en sus continentes de origen.

La distribución descrita sería fácil de atribuir enteramente a factores ligados al desarrollo socioeconómico si no fuera por la existencia de algunas excepciones bastante notables. (Ej.: Japón, país de elevado desarrollo industrial tiene una de las frecuencias más bajas del mundo). Estas grandes variaciones descritas a nivel internacional son posibles también de observar al interior de algunos países, especialmente cuando en ellos coexisten grupos culturales y étnicos muy heterogéneos (Sud Africa, URSS, EE. UU., Israel, etc.).

De acuerdo a los valores presentados en el Cuadro Nº 5, puede apreciarse que la diferencia entre los valores extremos (Osaka en Japón y Columbia Británica en Canadá alcanza a 6,6 veces. Diferencias un tanto menores se producen al interior de los países con población mixta (EE. UU., Israel) o en aquellos en que se puede comparar las tasas de la población según su grado de ruralidad (Noruega y Polonia).

2. Tendencia

2.1. *Incidencia*

Pese a que en la mayoría de los países se ha estado observando una curva sostenida de aumento de estos valores, no ha sido posible establecer en qué medida ello corresponde a un mayor riesgo de enfermar de las mujeres actuales, o bien ello corresponde a la mayor chance de tener acceso a un diagnóstico precoz como producto de las campañas de pesquisa y de la mayor cultura sanitaria de la que disfrutarían las mujeres en épocas recientes.

2.2. *Mortalidad*

A diferencia de la incidencia, la mortalidad se ha mantenido estable en la mayor parte del mundo. Se observa una tendencia al aumento sólo en aquellos países o comunidades que se encuentran en proceso de cambio desde un nivel socioeconómico de carácter rural o subdesarrollado hacia uno de carácter industrializado. Debe tenerse en cuenta que para estos cambios socioeconómicos repercutan en los niveles de mortalidad, deben mediar tres o más décadas.

Cuadro Nº 5

TASAS ESTANDARIZADAS DE INCIDENCIA DE CANCER DE MAMA EN ALGUNOS PAISES, REGIONES Y GRUPOS ETNICOS
Alrededor de 1970.

JAPON: Osaka	12,1	ALEMANIA: R. D. A.	33,4
Miyagi	13,0	Hamburgo	48,4
Okayama	16.6	El Sarre	50,6
NIGERIA: Ibadan	15,3	INGLATERRA: Liverpool	50,8
INDIA: Bombay	20,1	Birmingham	53,0
PUERTO RICO:	25,4	Oxford	54,5
COLOMBIA: Cali	27,8	ESCANDINAVIA: Finlandia	32,9
CUBA: País	28.0	Noruega rural	40,0
POLONIA: Varsovia rural	15,3	" urbana	49,6
Varsovia urbano	31.5	Suecia	52,4
YUGOSLAVIA: Eslovenia	28,3	E. U. A. Nuevo México:	
ISRAEL: No judías	11.0	Indias	26,2
Judías:	55,5	Hispánicas	32.4
Nacidas en Africa y Asia:	26,7	Otras blancas	73,8
Nacidas en Israel	53.6	California:	
Nacidas en Europa y E. U. A.	60,8	Chinas	44,0
ESPAÑA: Zaragoza	30,6	Negras	57,9
SUIZA: Ginebra	70.6	Blancas	79,9
		CANADA: Quebec	56,9
		Columbia Británica	80,0

Tasas por 100.000 mujeres, estandarizadas de acuerdo a población mundial de Segi
FUENTE: Cancer Incidence in Five Continents, vol. III.
I. A. R. C. Scientific Publications Nº 15, Lyon 1976.

La estabilidad de las cifras de mortalidad ha sido también atribuida a los avances logrados en materia de diagnóstico precoz y de técnicas terapéuticas. Estos factores estarían estabilizando la mayor incidencia diagnóstica ya descrita.

3. Migraciones

En la medida que una comunidad se traslada de una zona de bajo riesgo a otra de alto riesgo, en forma muy lenta y gradual empieza a adoptar el nivel de mortalidad de esta última. A este respecto, se ha señalado como ejemplo el caso de las colonias asiáticas establecidas en California (EE. UU.) las cuales ya están manifestando este fenómeno.

4. Sexo

En la mayoría de los países, la frecuencia es de 100 a 300 veces mayor en la mujer.

5. Edad

Primitivamente fueron descritos dos extremos de curva de incidencia de acuerdo a la edad: una en los países de alto riesgo y otra en los de bajo riesgo.

En ambos casos se describe aumento acentuado entre los 20 y los 50 años para después estabilizarse y aún descender levemente en el caso de los países de bajo riesgo (Japón) y por el contrario continuar aumentando aunque en forma más moderada, en el caso de los países de alto riesgo (Estados Unidos). Los países de riesgo intermedio presentan también un curso intermedio para su curva de incidencia postmenopáusica. Estas diferencias fueron tratadas de explicar en base a supuestas diferencias hormonales entre las poblaciones de diferente nivel de riesgo. Un estudio reciente (15) demuestra que la curva de incidencia por edad del Japón, estaba distorsionada por la sucesión de generaciones (cohortes) afectadas por un diferente nivel de riesgo, diferencia que tiende a disminuir en años más recientes y que desaparece si se aplica un adecuado proceso de estandarización.

6. Situación en Chile

La mortalidad en nuestro país está presentando cifras que muestran una tendencia sostenida al aumento en estas últimas tres décadas (Cuadros 6 y 7). El

Cuadro Nº 6

MORTALIDAD POR CANCER EN GENERAL Y POR CANCER DE MAMA
CHILE 1979 y 1980

	1979		1980	
	Nº de muertes	Tasa x 100.000 h.	Nº de muertes	Tasa x 100.000 h.
Cáncer en general	11.237	102,9	11.321	102,0
Cáncer de mama	541	5,0	581	5,2

Cuadro Nº 7

TENDENCIAS DE LAS TASAS ESTANDARIZADAS* DE MORTALIDAD DE ALGUNOS TIPOS DE CANCER

CHILE 1963/65 — 1976/78

	1963/65	1976/78
Cáncer (total)	147,7	130,3
Estómago	42,1	33.1
Esófago	9,0	6,5
Pulmón	2,4	11,7
Utero	20,9	18,7
Mama	9,6	11,7

* Segui; modelo mundial de población. (Cáncer Incidence in Five Continents, Vol. III IARC, Lyon, 1976).

Tasas x 100.000 habitantes.
Utero y mama, tasas por 100.000 mujeres.

número de muertes anuales atribuido a esta causa alcanza a 541 casos en 1979 y a 581 en 1980. Ocupa el tercer lugar de importancia relativa entre los diferentes tipos de cáncer que afectan a la mujer, luego del cáncer gástrico (primer lugar) y cáncer del cuello del útero (Cuadro Nº 8). En cuanto a sexo, en 1979, de las 541 muertes, 11 correspondieron a varones. En 1980 no se registraron defunciones de varones. La curva de mortalidad por grupos específicos de edad correspondiente a 1980 se presenta en el Cuadro Nº 9. En ella puede apreciarse características similares a las descritas a nivel internacional.

Dada la carencia de cifras de incidencia no es posible ubicar con precisión el nivel de riesgo de Chile en comparación con los países y regiones que se señalan en el Cuadro Nº 5. Un cálculo de la incidencia registrada durante 1976 y 1977 en la ex Area Norte de Santiago mostró cifras similares a las británicas. Dado lo paradojal de este hecho, se investigó la validez de los domicilios declarados por las pacientes diagnosticadas en los hospitales de esa área, comprobándose que cerca de sólo un tercio de ellos era verdadero. Si se estima la incidencia del país calculando el doble

Cuadro Nº 8

SEIS LOCALIZACIONES DE CANCER EN LA MUJER CON EL MAYOR NUMERO DE MUERTES
CHILE 1980

	Nº	%
Cáncer en general	5.685	100,0
1º Estómago	976	17,2
2º Cuello útero	716	12,6
3º Mama	581	10,2
4º Vesícula y V. B. extrahep.	558	9,8
5º Hígado y V. B. intrahep.	271	4,8
6º Pulmón	270	4,8

Cuadro Nº 9

TASAS ESPECIFICAS POR EDAD DE MORTALIDAD POR CANCER DE MAMA
CHILE 1980

Grupo Etario	*Nº de muertes*	*Tasa x 100.000 muertes*
5 — 9	2	0,33
25 — 29	6	1.34
30 — 34	9	2.22
35 — 39	20	5.68
40 — 44	40	13.89
45 — 49	54	21.86
50 — 54	62	26.64
55 — 59	54	29.42
60 — 64	80	50.98
65 — 69	67	51.46
70 — 74	56	56.86
75 — 79	53	83.50
80 y +	78	136.22
Todas las edades	581	10.18

FUENTE: Anuario de Defunciones y Causas de Muerte 1980. Ministerio de Salud, Depto. de Planificación.

Cuadro Nº 10

RAZONES ESTANDARIZADAS DE MORTALIDAD (REM) POR CANCER DE MAMA EN PROVINCIAS CON MAS ALTO GRADO DE DISPERSION.

CHILE 1976 — 1977 — 1978

Provincia	*REM*	*x casos*	*Obs. / Esp.*
Tocopilla	142,12	2.3	/ 1.6
Valparaíso	140,79**	59.0	/ 41.9
Concepción	123,08	35.3	/ 28.7
R. Metropolitana	122.11**	244.7	/ 200.4
Llanquihue	49.05	4.7	/ 9.5
Magallanes	34.63	1.3	/ 3.8
Chiloé	31.48	2.3	/ 7.4
Limarí	24.57*	1.7	/ 6.8

*p / = 0,05
**p / = 0,01

de la mortalidad registrada (método aproximativo) se obtiene un promedio anual para el trienio de 1976 a 1978 del orden de 23,4 nuevos casos por 100.000 mujeres. Esta cifra se encuentra próxima a los valores registrados en alglunas áreas de Latinoamérica (Colombia, Cuba y Puerto Rico).

La variación que experimentan las cifras de mortalidad a lo largo del país, señala que las zonas de mayor riesgo están ubicadas en Tocopilla y en los tres mayores centros urbanos del país. Los valores más bajos se registran en Llanquihue, Magallanes, Chiloé y Limarí. Estas cifras se presentan en el Cuadro Nº 10 en el cual se ha seguido un procedimiento de estandarización consistente en aplicar las tasas específicas nacionales por edad a los respectivos grupos etarios de cada provincia. Con ello se obtiene el número de muertes esperadas en cada provincia suponiendo que el riesgo de morir por cáncer de mama en ese lugar fuera similar al observado a nivel nacional. La comparación entre el promedio de casos anuales observados y el promedio de casos así esperados permite establecer el valor de las "razones estandarizadas de mortalidad" (REM). Una vez que éstas han sido amplificadas en cien veces, nos indican que todas aquellas provincias con valores superiores a 100 están experimentando una mortalidad superior a la observada como promedio del país. Los valores inferiores a 100, indican lo contrario. Este procedimiento permite comparar poblaciones de muy distinto tamaño demográfico y de diferente composición etaria de su población sin que estos factores alteren las pautas de comparación. El método permite aplicar pruebas de significación estadística para poder estimar en qué grado las diferencias observadas son atribuibles al azar.

Los altos valores observados en Valparaíso y Santiago tienen una muy escasa probabilidad de ser atribuibles al azar (menos del 1%). En el caso de Limarí, que presenta la REM más baja del país, su valor también es estadísticamente significativo, pero con un nivel de error inferior al 5%. Las demás provincias presentan REM carentes de significación estadística, pero que tienen el interés

Cuadro Nº 11

CANCER DE MAMA. FACTORES DE RIESGO

Variación geográfica	Mayor frecuencia en Noroeste de Europa, E. U. A. y Canadá.
Nivel socioeconómico	Directo; débil.
Migraciones	Cambio lento.
Alcohol	No
Dieta	¿Ingesta de grasas excesiva? Obesidad.
Cigarrillo	No
Ocupación	Desconocido.
Tintura de cabello	Probable.
Agregación familiar	Varias familias descritas con gene autosómico dominante (Cromosoma Nº 10).
Otras enfermedades	Asociación débil con cáncer de ovario, endometrio y colon.
Otras condiciones	Uso prolongado de estrógenos. *Edad al primer parto.* Edad de menarquia y menopausia. Multiparidad.

que de seguirse observando con similares características en los años venideros podrían constituirse en la manifestación de un fenómeno que debe ser tomado en consideración y ser de utilidad al momento de tomar decisiones relacionadas con la planificación de recursos para el control de esta patología.

RESUMEN

Se estudia la situación actual del cáncer de mama desde el punto de vista epidemiológico reconociendo algunos hechos que establece una población más expuesta a riesgos.

Se analizan algunos factores como la actividad genital (menarquia, gestación, lactancia y menopausia) la predisposición genética, dieta y obesidad, nivel socioeconómico y radiaciones ionizantes.

Posteriormente se enfoca la distribución geográfica, incidencia, mortalidad y distribución por edad y sexo para terminar con la situación en nuestro país.

UNIVERSIDAD DE VALPARAISO DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS FACULTAD DE MEDICINA

BASES DEL CRECIMIENTO TUMORAL

Dr. JORGE GUTIERREZ

(Servicio y Departamento de Medicina. Unidad de Hematología y Oncología. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Hospital San Juan de Dios).

BASIS OF TUMORAL GROWTH

An analysis of the characteristics of neoplastic growth is performed. After describing the cell cycle, the cell behavior present in normal and neoplastic tissues is defined. Finally, the causes of cell loss in tumors are pointed out.

It is concluded that the growth of cancerous tissues occurs according to a Gompertzian curve. The explanation for the expansive ability of tumors doesn't rely upon a higher rate of cell division, but on the presence of a greater proportion of growing cells and a lower percentage of cell loss.

Todos los tejidos crecen fundamentalmente en base a un aumento en el número de sus células: Ocasionalmente un tejido puede crecer como consecuencia de un aumento en el tamaño de sus células o por un incremento de la substancia intercelular pero éstos son procesos secundarios.

De acuerdo a las características de crecimiento los tejidos normales se dividen en 3 tipos (1).

a. *Estáticos*: se tratan de células bien diferenciadas que rara vez en la etapa adulta presentan divisiones celulares. Ej.: músculo estriado y neuronas.

b. *Expandibles*: se trata de tejidos que retienen una capacidad de multiplicación pero que normalmente no la utilizan. Sólo se produce una reactivación de las divisiones celulares en presencia de estímulos especiales. Especialmente frente a una injuria. Ej.: tejido hepático.

c. *En renovación*: tejidos que se encuentran en constante proliferación. Ej.: médula óseo y epitelio gastrointestinal.

En todos ellos se produce un equilibrio, en el individuo adulto, entre producción y pérdida celular. En los tejidos estáticos hay escasa división y en consecuencia escasa destrucción y en cambio en los tejidos en renovación se produce una acelerada producción y destrucción celular. En los tejidos cancerosos se produce una ruptura de este equilibrio a favor de la producción celular. El motivo de este escape a los controles habituales del crecimiento se desconoce.

De todos modos sobre el tumor siguen actuando influencias que van a motivar períodos de aceleración o retardo en el crecimiento. Participan mecanismos específicos de tipo hormonal e inmunológico y otros asociados al desarrollo de un tejido con cierta diferenciación como ser: la mayor o menor eficacia del aparato nutritivo y la diferenciación celular. Todos ellos actúan sobre la producción o bien sobre la pérdida celular.

Producción celular

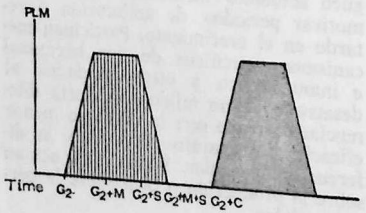
La velocidad en que se produce una división celular se puede apreciar mediante la medición del tiempo transcurrido entre una mitosis y la mitosis subsiguiente en una o las 2 células hijas. Este lapso de tiempo y los acontecimientos que se suceden en él recibe el nombre de *ciclo celular*.

El ciclo se inicia con el punto de división celular o fase M. Luego viene un período de duración variable conocido

como G_1 o fase postmitótica. Durante esa fase hay una activa síntesis de proteínas y R N A y en cambio escasa modificación del D N A. La fase siguiente es la fase S en la cual se produce la replicación del D N A. Completada ésta, la célula entra en una nueva fase denominada G_2 en la cual hay un número diploide de cromosomas. La célula permanece en un corto período en esa fase y entra en una nueva mitosis (Figura 1).

La duración del ciclo celular se puede calcular midiendo el tiempo de una mitosis a otra mediante la observación de los cambios celulares propias de la mitosis y mediante la incorporación de Timidina marcada en el período de síntesis del D N A. De este modo se ha podido calcular el tiempo de los ciclos celulares de diversos tumores (Cuadro N.o 1) y de células normales (2).

La variación más grande en el ciclo celular se produce en la duración de la fase G_1. Las circunstancias que determinan la duración de esta fase se desconocen pero afectan profundamente el comportamiento celular. Si el período G_1 es muy corto las células ciclan rápidamente y son altamente proliferativas. En cambio si el período G_1 es muy largo actúan casi como células en reposo.



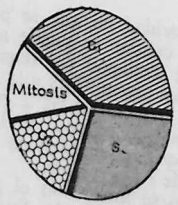


Figura 1

Desde este punto de vista se reconocen 3 tipos de células en un tejido normal o canceroso (Figura 2).

Compartimento A: formado por células que están en división constante.

Compartimento B: células en G_0 vale decir que han perdido momentáneamente su capacidad de ciclar pero que pueden volver a hacerlo ante un estímulo adecuado.

Compartimento C: células que han abandonado el ciclo madurando y por ende han perdido definitivamente su capacidad de división. Están destinadas a morir.

Un buen ejemplo de esta distribución es lo que sucede con la serie granulocítica. Al compartimento A pertenecen las células del compartimento de multiplicación vale decir Mieloblastos, Promielocitos y Mielocitos, al compartimento B las Stemcell y al compartimento C juveniles, baciliformes y segmentados.

Habitualmente se pensaba que las células cancerosas se caracterizaban por ser células de una velocidad de división celular superior a las células normales. Sin embargo al observar las determinaciones de los tiempos de los ciclos celulares se puede apreciar que las células cancerosas comúnmente tienen ciclos más largos que las células normales (Cuadro N.o 1). Es decir la explicación del crecimiento tumoral no radica en una mayor velocidad de división celular sino que en la presencia de una mayor fracción de células en crecimiento y un menor porcentaje de pérdida celular.

Cuadro Nº 1

Tejido	*Tiempo del ciclo celular Horas*
Células de las criptas epiteliales del colon	39
Células de las criptas epiteliales del recto	48
Células precursoras de la médula ósea	18
Células del epitelio bronquial	220
Carcinoma gástrico	72
Leucemia aguda mieloide	80 — 84
Leucemia mieloide crónica	120
Carcinoma bronquial	196 — 260

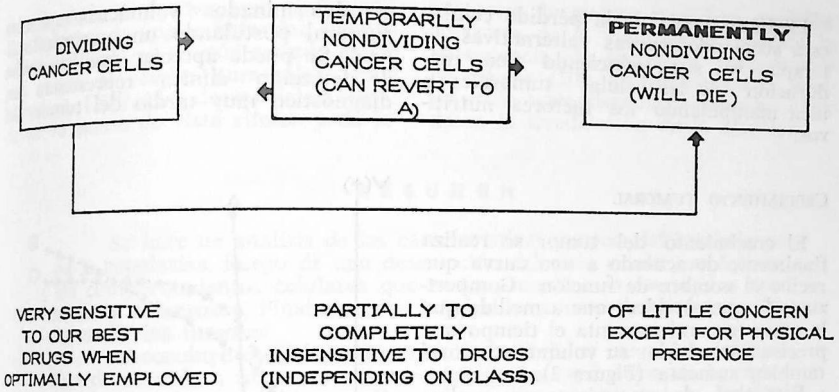


Figura 2.

PÉRDIDA CELULAR

Se ha podido determinar los tiempos que precisan los tumores para doblar su masa tumoral (3) (Cuadro Nº 2). Se ha comprobado que los tiempos son marcadamente mayores al esperado tomando en cuenta el tiempo del ciclo celular y la fracción de células en división lo que permite recalcar la importancia de la pérdida celular en el crecimiento tumoral. Se ha calculado que alrededor del 48 por ciento de las células de un tumor mueren espontáneamente cada día. Incluso en algunos tumores cutáneos se ha determinado que el 97% de las células está destinada a morir (4).

La muerte celular se produce en primer lugar por el "suicidio celular" que consiste en la maduración y por lo tanto su retiro del ciclo celular. Otro porcentaje importante muere por deficiencias en el aporte nutritivo en el cual influye particularmente fallas en la proliferación del endotelio vascular.

La importancia de los factores nutritivos se ha puesto en evidencia en cultivos celulares de tumores experimentales. Cuando se limita el crecimiento en los cultivos de células normales y cancerosas restringiendo algunos nutrientes y ciertos factores de crecimiento. Las células normales entran en estado quiescente (G_0) y sobreviven. En cambio las células cancerosas inducidas por virus son incapaces de entrar en estado quiescente, continúan sintetizando DNA por algunos días y rápidamente mueren. Las células cancerosas inducidas por substancias químicas se detienen pero lo hacen en G_1 de donde pueden ser reclutadas al agregar nutrientes. En cambio las células normales quedan en G_0 porque faltan los factores de crecimiento (4, 5, 6).

Cuadro Nº 2

Tumor	*Nº pacientes*	*Días*	*+ 25 D.*
Metástasis Pulmonares de Ca. embrionario	76	27.0	22.4 — 32.6
Linfomas	51	28.9	22.5 — 37.2
Ca. células escamosas (metástasis pulmonares)	51	58.0	47.8 — 70.3
Ca. células escamosas (tumor primario)	97	81.8	69.2 — 95.5
Adenocarcinoma (metástasis pulmonares)	134	82.7	71.9 — 95.5
Adenocarcinoma (tumor primario)	34	166.3	122.5 — 225.7

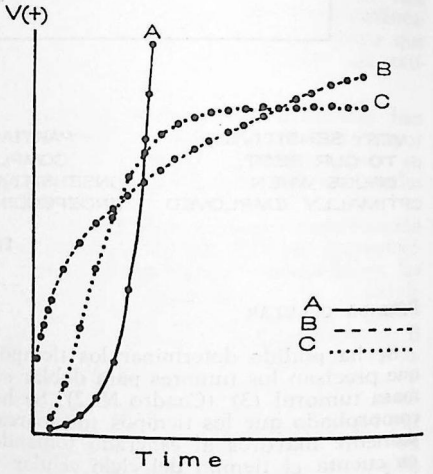
La importancia de la pérdida celular está señalando nuevas alternativas de terapia ya sea induciendo una maduración de las células tumorales o bien manipulando los factores nutritivos.

Crecimiento tumoral

El crecimiento del tumor se realiza finalmente de acuerdo a una curva que recibe el nombre de función Gompertziana lo que establece que a medida que la masa tumoral aumenta el tiempo que precisa para doblar su volumen tumoral también aumenta (Figura 3).

Este tipo de crecimiento se explica porque en las etapas iniciales del tumor la mayor parte de las células se encuentran en el compartimento A y la pérdida celular es mínima. En cambio en las etapas avanzadas aumenta en forma marcada la fracción de células quiescentes (compartimento B) y también el porcentaje de pérdida celular. La importancia de este hecho radica en que las células en división son altamente sensibles a la quimioterapia. Esto explica la importancia de la quimioterapia complementaria o profiláctica y el frecuente fracaso curativo del mismo tratamiento en los tumores metastasiados.

En la Figura 4 se aprecia una estimación del tiempo que precisa para alcanzar determinados volúmenes una masa tumoral postulando un crecimiento lineal. Se puede apreciar que los niveles de detección clínica representan un diagnóstico muy tardío del tumor. Del



A Exponencial.
B Función con raíz cúbica.
C Gompertziano.

Figura 3.

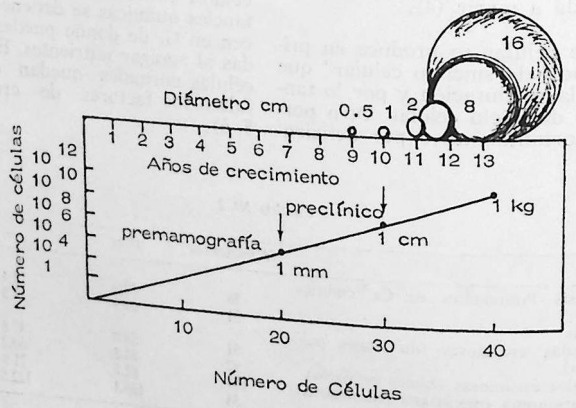


Figura 4

mismo modo se destaca que el diagnóstico habitual de una enfermedad neoplásica diseminada se efectúa cuando existe una carga de células tumorales muy elevadas (10^{12}). La desaparición total desde un punto de vista clínico y de laboratorio, lo que se considera remisión completa de la enfermedad, implica la persistencia de una cifra considerable de células (10^{8}) lo que explica la necesidad de tratamientos prolongados si se desea la irradicación de la afección.

RESUMEN

Se hace un análisis de las características propias del crecimiento de la neoplasias. Luego de una descripción del ciclo celular, se definen los comportamientos celulares que están presentes en los tejidos normales y cancerosos. Finalmente se señalan las causas de pérdidas celulares en los tumores.

Se concluye que el crecimiento de los tejidos cancerosos se realiza de acuerdo a una curva Gompertziana. La explicación de la capacidad expansiva tumoral no radica en una mayor velocidad de división celular sino que en la presencia de una mayor proporción de células en crecimiento y un menor porcentaje de pérdida celular.

CANCER DE MAMA

EVOLUCION NATURAL, SINTOMATOLOGIA Y CLASIFICACION

Dra. IVONNE PABST

(Servicio y Departamento de Cirugía. Unidad de Patología Mamaria.
Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile).

BREAST CANCER: NATURAL EVOLUTION AND SYMPTOMATOLOGY

Breast cancer is a multicentric and frequently bilateral disease of the mammary epithelium. However, the evolution of the different focus isn't synchronous generally presenting as an isolated tumor. It first undergoes an intraepithelial state, usually asymptomatic. Subsequently the neoplastic cells rupture the basement membrane and invade the stroma. The tumor symptom appears and the possibilities of dissemination through the lymphatic and blood streams are established.

Through the lymph it metastasizes to the axillary and internal mammary chains and secondly to the supraclavicular and other lymph node groups.

Through the blood stream it spreads primarity to bone, pleura and lungs, liver, brain, ovary, peritoneum and other sites.

It is necessary to be acquainted with the natural evolution of the disease to establish the prognosis and an adequate treatment.

According to the degree of extension at the moment of diagnosis the disease is classified in stages I, II, III or IV according to the international TNM classification.

El cáncer de mama es una afección de evolución muy caprichosa en la que se plantean múltiples incógnitas.

Sabemos que es una enfermedad del epitelio mamario y que este epitelio está constantemente sometido a una serie de estímulos desde la menarquia. Sufre variaciones en relación al ciclo menstrual; presenta fenómenos de hiperplasia y crecimiento durante el embarazo; adquiere actividad secretora durante la lactancia y se atrofia después de la menopausia. Distintas hormonas endógenas y exógenas influyen en su comportamiento.

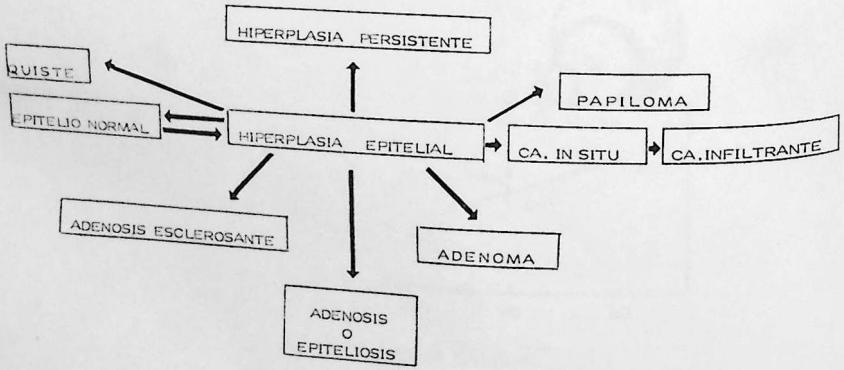


Figura 1.

La continua estimulación de estas células puede hacerlas sufrir mutaciones que las lleven a la degeneración maligna. Cuando se estudia histológicamente una mama afectada por un carcinoma se encuentran en el resto del epitelio focos de *hiperplasia* y algunos suponen que estos fenómenos de hiperplasia serían precursores. Se ha planteado que un foco de proliferación epitelial podría: a) permanecer como tal. b) Ir a la regresión o c) ir a la progresión adquiriendo caracteres de hiperplasia atípica y de allí a la malignización.

Una vez establecida la cancerización celular el crecimiento se haría primero en forma intraluminal (intraductal o intralobulillar) para romper posteriormente la membrana basal e invadir el estroma. En este momento las células entran en contacto con los vasos linfáticos y/o sanguíneos con la consiguiente posibilidad de diseminación.

Las lesiones proliferativas intraductales afectan generalmente a los conductos terminales en el punto donde la capa elástica que los rodea desaparece y aquellos se unen a los acinis. Al producirse la infiltración del estroma ésta puede hacerse de dos formas: una, en que se aprecia una reacción de hiperplasia de la malla conjuntiva en la que avanzan las células neoplásicas. Es el caso del cáncer escirroso. Y otra en la que las células tumorales avanzan en forma expansiva, rechazando en parte los tejidos vecinos. Es el tipo del cáncer medular.

Pero en la descripción de este crecimiento que parece tan secuencial hay múltiples incógnitas. ¿En qué momento y qué factores influyen para que una hiperplasia evolucione hacia la forma atípica y después a la malignización? ¿En qué momento y qué factores influyen para que un cáncer *in situ*, intraepitelial, rompa la membrana basal y se haga infiltrante? ¿Qué factores influyen en la diseminación? ¿Por qué un cáncer puede permanecer in situ por años y después hacerse infiltrante? ¿Por qué focos metastásicos pueden permanecer sólo meses o muchos años en etapas subclínica? ¿Qué factores influyen en el implante, control y crecimiento de estos focos metastásicos? ¿Por qué estas metástasis tienen sitios de predilección?

Dijimos que cuando se estudia histológicamente una mama afectada por un tumor maligno se encuentran en la vecindad o en zonas alejadas focos de hiperplasia epitelial y otros de Ca *in situ* y/o infiltrante. Esto permite decir que la enfermedad es *multifocal* y más aún potencialmente bilateral en un alto porcentaje, sin embargo al parecer estos focos no siguen el mismo comportamiento y mientras un foco se hace clínico y es fuente de diseminación los otros permanecerían quietos y quizás ir a la regresión. De allí que clínicamente la enfermedad se manifieste habitualmente como un tumor único.

Después de estos comentarios seguiremos la evolución clínica del cáncer de mama y la sintomatología.

I. ETAPA INTRAEPITELIAL O IN SITU

Desgraciadamente la mayoría de los cánceres cursan esta etapa en forma asintomática. Solamente una minoría da signos clínicos y/o radiológicos.

Algunos cánceres intraductales (de preferencia los papilares) dan flujo por el pezón (habitualmente hemático) otros la ulceración o eczema del pezón propia del cáncer de Paget (ver capítulos: descarga por el pezón y Enfermedad de Paget). En casos excepcionales la proliferación intraductal va distendiendo los conductos y "rellenando" un sector, sin romper la membrana basal, pudiendo dar una masa palpable.

La mamografía puede también pesquisar un carcinoma *"in situ" por la* aparición de microcalcificaciones.

Los cánceres intralobulillares *in situ* no dan sintomatología clínica y en la mayoría tampoco radiológica (a veces pueden aparecer microcalcificaciones) y sólo se pesquisan casualmente cuando se efectúa una biopsia por otra patología.

II. ETAPA INFILTRANTE

En esta etapa habitualmente se hace evidente la sintomatología.

1. Tumor

La coalescencia de varias áreas de carcinoma invasivo pasan a formar un tumor clínico. Antes de la aparición de esta masa tumoral el cáncer ha cursado en la mayoría de los casos como una enfermedad subclínica que de acuerdo a su velocidad de crecimiento puede ser de algunos meses hasta varios años. Se presume que desde la aparición de la primera célula neoplásica hasta la muerte de la paciente el período subclínico es muy superior al período clínico.

En una revisión que hiciéramos de 1.358 cánceres de mama, el tumor estuvo presente en el 97,6% de las pacientes en el momento del primer examen médico y fue señalado como el primer síntoma en el 87,5%:

a. *Localización*: La localización más frecuente es en el cuadrante supero-externo. En la revisión antes mencionada encontramos:

Externos:	41,0%
Internos:	30,9%
Centrales:	16,5%
Totales:	7,6%
No consignado	4%

(Los tumores situados en el límite externo-interno fueron considerados como internos).

La importancia de establecer la localización deriva de la posibilidad de diseminación linfática. Los internos y centrales tienen mayor posibilidad de compromiso de la mamaria interna y esto debe ser considerado en el enfoque terapéutico.

b. *Tamaño*: En nuestra serie constatamos que sólo el 9,6% tenía menos de 2 cm la mayoría entre 2 y 5 cm (60,2%) y un 8% más de 10 cm.

c. *Consistencia*: En el cáncer el tumor es generalmente firme, más duro en la forma escirrosa y más blando en los medulares, gelatinosos y papilares.

d. *Límites*: Los escirros son de límites difusos y los medulares y gelatinosos más circunscritos.

e. *Dolor*: Por lo general indoloro. Si se hace doloroso corrientemente obedece a un crecimiento rápido o a otra patología agregada.

A medida que el tumor crece dentro de la mama aparecen signos cutáneos y/o de invasión de planos profundos.

2. Signos cutáneos

a. *Retracción*: La retracción es consecuencia de la fibrosis intratumoral que ejerce una tracción de las bandas de Cooper produciendo una depresión de la piel en uno o varios puntos (capitonaje). La banda de Cooper acortada fija también parcialmente al plano aponeurótico por lo que la depresión cutánea se hace más manifiesta al levantar los brazos o contraer el músculo pectoral.

Este signo no indica invasión de la piel por las células neoplásicas y por lo tanto si bien es muy sugerente de malignidad no es de mucha gravedad.

La fibrosis periductal tracciona y desvía al pezón hacia el tumor.

b. *Infiltración*. Cuando las células neoplásicas invaden la piel y la infiltran ésta adquiere el aspecto de una placa dura, a veces enrojecida que puede ir a la:

c. *Ulceración*: La piel es destruida y la base puede ser costrosa, deprimida o exuberante, proliferante, maloliente dependiendo del ritmo de crecimiento tumoral.

d. *Edema*: Los orificios de salida de las glándulas cutáneas normalmente no son visibles, pero cuando hay edema quedan claramente señaladas como una depresión profunda dando el aspecto de una piel de cerdo o de naranja.

El edema aparece por taponamiento de los linfáticos del corión con células neoplásicas, de allí su gravedad.

Ocasionalmente un edema puede ser secundario al decúbito en una mama grande y pesada en cuyo caso no tiene la misma gravedad.

Un edema difuso involucra infiltración linfática masiva y por lo tanto pronóstico severo.

e. *Nódulos subcutáneos o satélites*: Son una manifestación de la extensión de la enfermedad a lo largo de los linfáticos, conductos o vainas faciales que dan un foco secundario en la piel. Constituyen verdaderas metástasis cutáneas por propagación directa.

La *infiltración cutánea masiva* pueden originar un cáncer "en coraza", o una forma telangectásica o erisipelatoide, todas de extraordinaria gravedad.

3. Invasión de planos profundos

La fibrosis y retracción de las vainas de Cooper fijan el tumor parcialmente al plano aponeurótico disminuyendo la movilidad de éste cuando la enferma contrae el músculo pectoral.

La posterior invasión del músculo o plano costal lo mantiene inmóvil aún cuando el pectoral está relajado.

III. DISEMINACION LINFATICA (Figura 2).

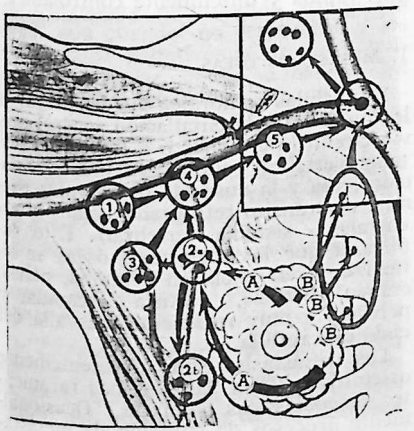


Figura 2

El carcinoma invasivo penetra en los linfáticos periductales y se disemina por extensión directa o por embolismo hasta un ganglio linfático.

Sabemos por la anatomía que el drenaje linfático de la mama se efectúa hacia la axila y cadena mamaria interna y secundariamente desde estos grupos hacia el grupo supraclavicular.

1. Ganglios axilares

La axila constituye la principal vía de extensión linfática y el estudio del compromiso metastásico axilar es el principal factor pronóstico de la enfermedad.

Los ganglios axilares se distribuyen en 3 niveles: I = *Bajo*, situado por debajo y por fuera del pectoral menor; II = *Medio*, por detrás del pectoral menor y III = *Superior o del vértice*: por dentro y arriba del músculo.

Mientras más alto es el compromiso axilar y mientras mayor el número de ganglios invadidos más grave es el pronóstico.

En una axila prolijamente disecada se encuentran entre 35 y 40 ganglios. De ellos un 45% está en nivel I, 35% en II y 20% en III.

El promedio de enfermas con ganglios axilares metastasiados en las series operadas es de un 50 a 70%. En un estudio hecho en el Memorial Hospital se constató que si la invasión ganglionar era microscópica (menos de 2 mm) el pronóstico no se alteraba mayormente comparándolo con aquellas que no tenían metástasis ganglionares pero éste se agrava a medida que la metástasis se hace macroscópica y más aún si sobrepasa la cápsula e invade la grasa periférica. Vale la pena recordar que no todos los ganglios palpables son neoplásicos. Una histiocitocis sinusal que se interpreta como índice de respuesta inmunológica puede aumentar su tamaño. Otras veces el mayor volumen puede estar dado por una infiltración adiposa.

Los pacientes sin metástasis axilares tienen el mejor pronóstico con aproximadamente un 80% de sobrevida a los 5 años y 70% a los 10 años y baja a un 25% a los 10 años cuando más de cuatro ganglios están comprometidos.

2. CADENA MAMARIA INTERNA

Urban que ha estudiado con insistencia las metástasis de este grupo ganglionar señala que una cuarta parte del drenaje linfático mamario se hace hacia la M.I. (mamaria interna). Las posibilidades de invasión de esta cadena dependen de la localización y tamaño del tumor primitivo y de la presencia de metástasis en axila.

a. *Localización del tumor*: Los tumores internos o mediales invaden la M.I. en 1/3 de los casos. Los externos sólo un 15% y los centrales en un 50%.

b. *Tamaño del tumor*: Los tumores de menos de 3 cm de diámetro la comprometen en un 15% y los de más de 8 cm un 50%.

c. *Compromiso axilar*: Si la axila es negativa sólo un 20% tiene invadida la M.I. y si la axila es positiva sube a un 40 por ciento.

En resumen, un tumor pequeño, externo y sin metástasis axilares tiene muy pocas posibilidades de haber invadido la M.I. (0.5 a 1%), en cambio un tumor grande, central o interno y con axila positiva las tendrá en un alto porcentaje.

Conocer estas cifras es importante para establecer el pronóstico y la conducta terapéutica ya que la M.I. no es accequible al examen físico.

Urban sostiene que las enfermas con compromiso de la M.I. pueden tener una sobrevida aceptable después de un tratamiento adecuado y señala cifras de 33 por ciento de sobrevida cuando sólo esta cadena está invadida y de 22% cuando ambos grupos ganglionares están afectados (axila y M.I.).

3. GANGLIOS SUPRACLAVICULARES

Constituyen una cadena secundaria y su compromiso es índice de gravedad y de incurabilidad de acuerdo a los conceptos clásicos.

IV. DISEMINACION HEMATICA

Así como las células neoplásicas pasan a la corriente linfática también lo hacen a los vasos sanguíneos, estableciéndose la posibilidad de diseminación a distancia.

El cáncer mamario siembra sus metástasis en algunos sitios de predilección: huesos, pulmones, pleura, hígado, cerebro, ovario, peritoneo, etc. Probablemente influyen factores locales en estos sitios que permiten la detención de las células migratorias.

Las manifestaciones metastásicas pueden hacerse evidentes en el momento del diagnóstico del tumor primitivo o posteriormente con intervalos de tiempo muy variable de meses a 20 o 30 años. Ocasionalmente pueden preceder a la evidencia clínica de un tumor mamario que se mantiene oculto.

No todas las células que alcanzan la circulación sanguínea serán capaces de dar metástasis. Afortunadamente la mayoría son destruidas y una vez alcanzado el foco secundario pueden quedar en estado latente por muchos años.

No todas las metástasis tienen la misma gravedad. Las óseas y las de partes blandas permiten sobrevidas largas y son más susceptibles a los tratamientos hormonales y/o quimioterápicos. Las hepáticas y cerebrales son de evolución más rápida y difícilmente controlables.

1. METÁSTASIS ÓSEAS

Las células tumorales pueden llegar a los huesos por la circulación general previo circuito pulmonar o a través del sistema vertebral que posee una circulación lenta y la ausencia de válvulas permite un tránsito retrógrado (venas intercostales - sistema vertebral). Esto explicaría que las metástasis óseas se sitúen de preferencia en columna, pelvis, cráneo, costillas, cintura escapular y pelviana y muy raramente más allá del codo o la rodilla.

Las metástasis son preferentemente osteolíticas (90 a 95%) y más raramente osteoblásticas o mixtas. Ocasionalmente procesos de curación de metástasis osteolíticas semejan lesiones osteoblásticas. Esto se debe a procesos de fibroosteosis reactiva.

Cuando se establece una fractura y se comprime y colapsa un foco osteolítico semeja también una lesión osteoblástica.

En las autopsias de mujeres muertas por cáncer mamario se encuentran metástasis óseas en el 56 a 77%. Las lesiones óseas son causa de severos dolores y la sintomatología clínica suele preceder a la radiológica, de allí que frente a un dolor persistente en una paciente con antecedente de cáncer mamario debe plantearse el diagnóstico de posible metástasis óseas aún en ausencia de signos radiológicos e insistir en su pesquisa.

La cintigrafía ósea permite diagnósticos más precoces. Las fosfatasas alcalinas elevadas permiten sospecharlas.

La *fractura patológica* es una complicación seria que merece un enfoque terapéutico adecuado.

El *síndrome de hipercalcemia* debe tenerse presente ya que puede llevar rápidamente a la muerte. Se atribuye a la destrucción masiva de hueso pero probablemente hay una participación de la hormona paratiroidea ya que puede aparecer secundariamente a otras localizaciones metastásicas.

Recordaremos someramente que este síndrome da síntomas digestivos (náuseas y vómitos) y neurológicos (embotamiento, estupor y coma).

El compromiso óseo puede evolucionar lentamente permitiendo sobrevidas largas aún cuando no respondan a los tratamientos paliativos. Esto es importante de recordar cuando se manejan las medidas de alivio sintomático.

2. METÁSTASIS PLEUROPULMONARES

Se encuentran presente en el 60 a 65% de las autopsias de enfermas que fallecen por cáncer de mama.

a. *Forma nodular*. Se manifiesta con la aparición de nódulos en uno o ambos campos pulmonares. Pueden ser totalmente asintomáticos.

b. *Linfangitis carcinomatosa pulmonar*: Se debería a la presencia de microtrombos tumorales en los vasos sanguíneos o por permeación de los linfáticos pulmonares. Las metástasis alcanzarían primero los ganglios hiliares y por vía retrógrada los linfáticos.

Radiológicamente se manifiesta como un engrosamiento de la trama pulmonar con sombras lineales que parten de los hilios y que se deberían a la fibrosis peritumoral.

Clínicamente dan gran disnea e insuficiencia respiratoria progresiva.

c. *Metástasis pleurales*. Dan signos de derrame. El líquido es frecuentemente hemático. La presencia de células neoplásicas al estudio citológico y la confirmación en una biopsia pleural asegura el diagnóstico.

3. METÁSTASIS HEPÁTICAS

Al comienzo son asintomáticas y a medida que aumentan de volumen van comprometiendo el estado general con inapetencia, vómitos, dolor y finalmente ictericia y signos de insuficiencia hepática. Son de pronóstico severo y responden pobremente a los tratamientos paliativos.

4. METÁSTASIS CEREBRALES

Según su extensión dan signos de compresión e hipertensión endocraneana. También tienen pronóstico severo y poco susceptible a los tratamientos.

5. OTRAS METÁSTASIS

Las ováricas y peritoneales son frecuentes. Otras localizaciones son más raras: coroides, tirodes, hipófisis, aparato digestivo.

Cuando se estudia un cáncer mamario es indispensable conocer su evolución natural y los sitios de predilección de los focos secundarios para establecer la posible extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

Esto permitirá: a) elegir el tratamiento adecuado. b) Valorar correctamente los resultados terapéuticos. c) Estar alertos en los síntomas que nos permitan sospechar localizaciones secundarias. d) Adoptar una conducta frente a la mama contralateral. e) Establecer un pronóstico aproximado, etc.

CLASIFICACION

Con el fin de establecer en forma rápida, más o menos precisa y de acuerdo internacional del grado de extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico se han ideado una serie de clasificaciones. La más usada es la Clasificación Internacional T—N—M (U.I.C.C.).

T = Se refiere a las características del tumor mamario primitivo.
N = (Nodes). A las características de los ganglios regionales palpables.
M = A la presencia metástasis a distancia pesquisable por los métodos de diagnósticos actualmente existentes.

T = Tumor primario.

TIS = Carcinoma *in situ*. (Ca intraductal no infiltrativo o enfermedad de Paget sin tumor palpable).
(Nota: La enfermedad de Paget con tumor palpable se clasifica de acuerdo al tamaño del tumor).

T_0 = Sin tumor demostrable.
T_1 = Tumor de 2 cm. o menos en su diámetro mayor.
T_{1a} = Sin fijación a la fascie o músculo pectoral.
T_{1b} = Con fijación a la fascie o músculo pectoral.

T_2 = Tumor de 2 a 5 cm. en su diámetro.
T_{2a} = Sin fijación a la fascie o músculo pectoral.
T_{2b} = Con fijación a la fascie o músculo pectoral.

T_3 = Tumor de más de 5 cm. en su diámetro mayor.
T_{3a} = Sin fijación a la fascie o músculo pectoral.
T_{3b} = Con fijación a la fascie o músculo pectoral.

T_4 = Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared costal o piel.
T_{4a} = Fijación a la pared torácica.
T_{4b} = Edema, infiltración o ulceración de la piel, nódulos satélites en la misma mama.
T_{4c} = Suma de a y b.
T_{4d} = Ca. inflamatorio.

N = Ganglios regionales.

N_0 = Sin ganglios axilares homolaterales palpables.
N_{1a} = Ganglios palpables sin características tumorales.
N_{1b} = Ganglios palpables con características tumorales, libres.
N_2 = Ganglios axilares homolaterales fijos a otras estructuras o adheridos entre sí.
N_3 = Ganglios supraclaviculares o infraclaviculares homolaterales o edema del bazo.

M = Metástasis a distancia.

M_0 = Sin evidencia de metástasis a distancia.
M_1 = Con metástasis a distancia.

Estadios:

De acuerdo a la combinación de T-N y M se clasifica en:

Estadio I : T1a, No o N1a, Mo
T1b, No o N1a, Mo

Estadio II : To N1bMo
T1a N1b Mo
T1b N1b Mo
T2a, No o N1a o N1b, Mo
T2b, No o N1a o N1b, Mo

Estadio III : T3 con cualquier N y Mo
T4 con cualquier N y Mo
Cualquier T con N2 Mo
Cualquier T con N3 Mo

Estadio IV : Cualquier T con cualquier N y M1

En resumen queda considerado como Estadio I un tumor pequeño de la mama sin invasión de piel ni de plano costal, sin adenopatías regionales palpables y sin metástasis a distancia. Como Estadio II un tumor de mayor tamaño en la mama y/o presencia de ganglios con aspecto neoplásico pero pequeños y libres. Como Estadio III un cáncer grave en la mama por su tamaño o compromiso cutáneo y/o de planos profundos o grave por su diseminación linfática pero sin que se evidencien metástasis a distancia y como estadio IV cualquier tumor con o sin adenopatías pero con metástasis alejadas.

Nota. El compromiso cutáneo más allá de la mama o la presencia de adenopatías contralaterales son consideradas como M.

RESUMEN

El cáncer de mama es una enfermedad del epitelio mamario, multifocal y frecuentemente bilateral. Sin embargo la evolución de los distintos focos no es sincrónica y habitualmente se manifiesta como un tumor único.

Cursa primero por una etapa intraepitelial, la mayoría de las veces asintomática. Posteriormente las células neoplásicas rompen la membrana basal e invaden el estroma. Aparece el síntoma tumor y se establecen las posibilidades de diseminación a través de la corriente linfática y/o sanguínea.

A través de los linfáticos se producen metástasis en axila y mamaria interna y secundariamente a fosa supraclavicular y otros grupos ganglionares.

A través de la corriente sanguínea se producen las metástasis a distancia existiendo algunos sitios de predilección: huesos, pleura y pulmón, hígado, cerebro, ovario, peritoneo y otras.

Es necesario conocer la evolución natural de la enfermedad para establecer un pronóstico y tratamiento adecuado.

De acuerdo a la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico se clasifica la enfermedad en Estadios I, II, III o IV de acuerdo a la clasificación Internacional T—N—M de la U.I.C.C. (Unión Internacional Contra el Cáncer).

CARCINOMAS MAMARIOS

ANATOMIA PATOLOGICA

Dras. VIRGINIA MARTINEZ CORTA y LIDIA DIAZ GONZALEZ

(Servicio de Anatomía Patológica. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile).

BREAST CARCINOMA. PATHOLOGY

It is important for the pathologyist to perform a complete study and that the clinician is able to interpret the report establishing a correct prognosis and treatment.

The characteristics of the tumor regarding size, margin, skin and/ or profound structure infiltration, histologycal type, degree of differentiation, blood vessel or lymphatic invasion and lymphocitic infiltration are determined through pathology.

Lymph node analysis should consider the number compromised according to the total analyzed, the macroscopic or microscopic size of metastases, localization, and the existence of invasion beyond the capsule.

The analysis of the rest of the breast and the presence of other foci or asociated benign pathologies should complete the examination.

The histopathologic classification of the breast cancers and a correlation between histologic type and prognosis are depicted.

ANATOMIA PATOLOGICA

Con alguna frecuencia el clínico que recibe un informe histopatológico se siente desorientado y tiene dificultad para extraer las conclusiones más adecuadas. En parte se debe a la falta de una nomenclatura universal. La importancia de este hecho es innegable, ya que, el tratamiento posterior de la paciente está basado parcialmente en los hallazgos anátomo-patológicos; de hecho, el mayor interés del resultado del examen de la pieza operatoria, reside en la posibilidad de correlacionar los rasgos morfológicos del cáncer de mama con el curso clínico posterior de la paciente.

El estudio anátomo-patológico de la pieza operatoria de mastectomía radical modificada o tumorectomía ampliada con vaciamiento axilar parcial o total proporciona información referente a:

1. El tumor.
2. Los ganglios regionales y,
3. La glándula mamaria vecina.

EL TUMOR

En su estudio debe señalarse:

A. *El Tamaño:* existe una correlación positiva entre el tamaño del tumor y la existencia de metástasis ganglionares. y, negativa con respecto a la sobrevida (B) Una consecuencia de esto es el esfuerzo mundial para detectar el cáncer antes de que alcance el tamaño crítico en que ocurren las metástasis. En relación con estos antecedentes se ha desarrollado, el concepto de un cáncer mamario de muy bajo riesgo, definido como *Cáncer de mama mínimo* (Gallager (2) y Martin), que incluye los carcinomas mamarios no invasores de cualquier tamaño e invasores de 5 mm. o menos.

B. *El margen tumoral:* desde el punto de vista macroscópico los cánceres mamarios son:

a. *Difusos,* de crecimiento infiltrativo, mal delimitados, de contorno irregular, estrellado, habitualmente duros, con zonas granulosas y estrías calcáreas· es el "cangrejo" descrito por Hipócrates, o

b. *Circunscritos,* de crecimiento expansivo, redondeados, de límites más precisos, generalmente más blandos.

Las características del borde se observan a ojo o con lupa y en la mamografía.

Se ha demostrado estadísticamente que los tumores mal delimitados, que constituyen alrededor del 70% del total, poseen mayor capacidad infiltrativa y tienen mayor proporción de metástasis ganglionares regionales (6).

C. *La infiltración de la piel y planos profundos* debe quedar claramente establecida en el examen histopatológico; aunque indirectamente está relacionada, en la mayoría de los casos, con un mayor tamaño tumoral, es un elemento adicional de mal pronóstico.

D. *Tipo histológico:* En cuanto a su histogénesis los carcinomas mamarios derivan de dos tipos de estructuras: a) de los conductos y b) de los lobulillos.

Los carcinomas canaliculares son francamente más frecuentes que los lobulillares; ambos pueden encontrarse en *etapa no infiltrante,* vale decir, restringida al lumen de los conductos, formaciones quísticas o acinos, o, en *etapa infiltrativa,* cuando ya las células neoplásicas han roto la membrana basal del epitelio y han invadido el estroma, tomando contacto con los vasos sanguíneos y linfáticos, y por lo tanto con posibilidades de dar metástasis.

Ocasionalmente no es posible clasificar un tumor como lobulillar o ductal, ya que posee características de ambos; ocurre también, en un escaso porcentaje de casos, la mezcla verdadera de ambas variedades, es decir, un tumor mixto ductolobulillar. Una pequeña proporción de carcinomas mamarios resulta inclasificable.

Las diversas variedades histológicas de cáncer mamario tienen pronósticos diferentes. Nos referiremos en detalle a este punto más adelante.

E. *Grados de diferenciación:* Desde el punto de vista de la patología general, mientras mejor es el grado de diferenciación de un tumor maligno, es decir, mientras más se acerca a la morfología del tejido del cual se origina, mejor es el pronóstico; los tumores malignos mal diferenciados, es decir los más anaplásticos, son de peor pronóstico.

El primero en apreciar la relación existente entre el grado de anaplasia tumoral y el pronóstico que, en 1893, Van Hansemann (9); el concepto se aplicó sistemáticamente a la mama a partir de 1925 por Greenough (3).

Los criterios histológicos son:

—grado de formación tubular o glandular,
—regularidad de las características nucleares,
—frecuencia de mitosis, y
—grado de hipercromasia.

El estudio de estos parámetros se expresa, generalmente, en grados de Broders, de I (bien diferenciado) a IV (anaplástico).

El grado de anaplasia puede apreciarse separadamente, a través de las características del núcleo; se introdujo así, el concepto de *grado nuclear;* en él se analiza:

—pleomorfismo nuclear,
—tamaño nuclear,
—tamaño nucleolar, y
—actividad mitótica.

Los grados son de 0 a 4, siendo el 4 el más diferenciado. En la mayoría de las series hay correlación positiva entre grado nuclear y posibilidad de metástasis axilares; sólo en el caso del carcinoma medular esta relación no se mantiene.

F. *Invasión de vasos sanguíneos:* El crecimiento de células neoplásicas en el lumen vascular es signo ominoso en cáncer de mama (5, 6). Sampat y cols. (7) consideran este hallazgo más importante aún que la existencia de metástasis axilares; en presencia de ambos la sobrevida a 5 años en los carcinomas mamarios bajaría a 12%.

G. *Reacción inflamatoria:* Diferentes estudios realizados han demostrado la relación existente entre la respuesta del huésped, expresada como infiltrado linfoplasmocitario peri o intratumoral, y el pronóstico; los tumores con mayor infiltrado linfoplasmocitario tendrían pronóstico más favorable.

EL VACIAMIENTO AXILAR

El compromiso metastásico de los ganglios regionales es la variable pronóstica más importante, ya que refleja la capacidad invasiva del tumor. Debe consignarse:

—el número total de ganglios encontrados,
—el número total de ganglios metastásicos,
—el tamaño de las metástasis, especificando si son micro o macroscópicas,
—el nivel de ganglios comprometidos y
—la existencia de invasión tumoral pericapsular.

Los ganglios linfáticos axilares se agrupan en tres niveles:

I. debajo del músculo pectoral menor.
II. a nivel del músculo.
III. por encima del músculo (vértice).

La sobrevida de la paciente es más baja cuanto mayor es el número de ganglios comprometidos, cuando hay compromiso periganglionar, cuando el nivel del ganglio comprometido es más alto y cuando la metástasis es detectada macroscópicamente.

LA MAMA VECINA

El estudio de la mama peritumoral permite conocer:

a. La presencia de tumores multicéntricos similares o no al tumor principal.

b. La existencia de patología asociada: adenosis, papilomatosis, mastopatía fibroquística, ectasia ductal u otras lesiones, y

c. El estado funcional del tejido glandular: involución.

Estos elementos permiten sospechar las características de la otra mama y el grado de vigilancia a ejercer sobre ella, incluida una biopsia electiva, en ausencia de signología clínica.

CLASIFICACIÓN DE LOS CARCINOMAS MAMARIOS SEGÚN TIPO HISTOLÓGICO (modificada de Azzopardi (4)).

I. CARCINOMA LOBULILLAR
In Situ (CLIS)
Infiltrativo (CLI)

II. CARCINOMA DUCTAL

In situ:
— Comedocarcinoma
— Carcinoma cribiforme
— Tipo sólido
— Tipo mural
— Papilar (intraductal-intraquístico)
— Enfermedad de Paget.

Infiltrativo:
a) Sin características especiales (SCE) (SCE corresponde a N.O.S. (Not Otherwise Epecified), de la literatura).
b) Tipo especial
— Ca medular
— Ca coloideo
— Comedoca infiltrante
— Ca cribiforme infiltrante
— Ca tubular
— Otros: Apocrino, Adenoquístico, con metaplasia ósea o cartilagínea, pavimentoso, etc.

III. CARCINOMAS NO CLASIFICABLES

IV. CARCINOMAS MIXTOS

V. OTROS

CARCINOMA LOBULILLAR

CLIS: Es más frecuente en mujeres premenopáusicas. La mayoría de las veces es hallazgo incidental en biopsias por patología benigna o maligna. Histológicamente puede comprometer 1 o más lobulillos, total o parcialmente. Los acinos se encuentran distendidos y su lumen ocupado por células pequeñas, redondas, uniformes.

CLI: Macroscópicamente es un tumor mal delimitado, de bordes irregulares. Histológicamente hay una variedad clásica de células pequeñas, uniformes dispuestas en forma aislada o en filas; hay además numerosas variantes en que las células se disponen en trabéculas delgadas, acinos, acumulos sólidos, túbulos, etc. Tiene alta tendencia a ser bilateral, cifra que en algunas estadísticas se acerca al 50% de los casos.

CARCINOMAS INTRADUCTALES

Comedocarcinoma: Macroscópicamente presenta conductos dilatados por un material semisólido (aspecto de comedones). Histológicamente las células ductales son grandes, han perdido la polaridad y el grado de atípia es variable; el centro está ocupado por material necrótico.

Enfermedad de Paget: Se manifiesta por una pequeña erosión en el pezón que eventualmente se extiende a la areóla. El área afectada está enrojecida, con exudado amarillento. Esta apariencia es el resultado de la infiltración carcinomatosa de la epidermis asociada a inflamación secundaria. En la mayoría de los casos, se encuentra tumor intraductal que compromete la porción distal de los conductos galactóforos. El tumor infiltra el epitelio estratificado de la zona de abertura a la piel de los conductos, extendiéndose a la epidermis del pezón donde aparecen las células de Paget (células grandes pálidas, redondas, de citoplasma claro, abundante; el núcleo puede ser bizarro e hipercromático). En etapas avanzadas puede hacerse infiltrativo.

Carcinoma Papilar no infiltrativo: es un carcinoma con diferenciación papilar del epitelio. Puede existir una sola lesión papilar intraquístca o ser múltiple. Las lesiones papilares suelen ser de diagnóstico muy difícil en cuanto a establecer benignidad o malignidad (cuando aún no hay invasión del estroma). El patólogo puede tener dificultad para dar un veredicto definitivo en una biopsia intraoperatoria. El cirujano debe estar consciente de esta dificultad; en caso de dudas es preferible esperar el resultado de la biopsia definitiva.

CARCINOMA CANALICULAR INFILTRANTE

a. *Tipo no especificado* (SCE): es el más común. Macroscópicamente de bordes irregulares, radiado. La superficie de corte presenta estrías amarillentas. Histológicamente el tipo de infiltración es muy variable encontrándose trabéculas, túbulos, acúmulos pequeños y grandes, masas, extensas zonas de necrosis. Las células son de tamaño intermedio con atípias variables.

A estos tumores se les clasificaba con frecuencia, en el pasado, como carcinomas "escirrosos". El término escirro califica un tumor de consistencia dura, con abundante reacción fibroblástica del estroma; en patología mamaria hay una variedad de carcinomas capaces de inducir reacción estromal fibroblástica, tales como el carcinoma ductal sin características especiales, el carcinoma lobulillar infiltrante, el carcinoma tubular, etc., de modo que escirro no corresponde a una variedad histológica única.

b. Existen tipos especiales de carcinomas ductales infiltrativos tales como:

Carcinoma Medular: Es un tumor circunscrito no encapsulado, blando, con focos de necrosis y hemorragias. Microscópicamente está compuesto de células grandes, abigarradas, de forma variable, con abundante citoplasma y mitosis frecuentes, que se disponen en masas plexiformes con abundante infiltración linfocitaria intra y peritumoral.

Carcinoma Mucoide: tiende a ocurrir en edades más tardías. Macroscópicamente son circunscritos, traslúcidos, gelati-

nosos. Microscópicamente se encuentran escasas células pequeñas dispuestas en grupos aislados, separados por abundante secreción mucoide extracelular.

Carcinoma intraductal con infiltración estromal: cuando el tumor intraductal, ya sea comedocarcinoma, cribiforme, sólido u otro, constituye la mayor parte de la masa tumoral y se encuentran sólo pequeños islotes de infiltración estromal, se los califica en una categoría separada, ya que en estos casos el pronóstico es más favorable que en los SCE corrientes.

Carcinoma papilar infiltrante: son tumores circunscritos, blandos· friables con zonas de necrosis central. Microscópicamente el cuadro es similar al carcinoma no infiltrativo papilar, pero con infiltración estromal.

Carcinoma tubular. Histológicamente formado por glándulas tubulares, relativamente uniformes, tapizadas por una sola capa de células epiteliales.

Ocasionalmente existe dificultad para diferenciar este cuadro con la adenosis esclerosante, pero en éste último las glándulas aparecen tapizadas por una doble capa epitelial, y hay menos tendencia a la obliteración glandular

Ackerman y Rosai (1) clasificaron los carcinomas de mama, de acuerdo al pronóstico, en los 4 grupos siguientes:

Tipo I no invasor (excelente pronóstico).

Carcinoma Intraductal (con o sin Paget)	2,3%
Carcinoma Papilar	
Carcinoma Lobulillar *in situ*	

Tipo II invasor bien circunscrito (buen pronóstico).

Carcinoma Mucinoso puro	2,4%
Carcinoma Medular	6,2%
Carcinoma Tubular bien diferenciado	1,2%
Carcinoma Papilar invasor	0,3%
Carcinoma Adenoquístico	0,4%

Tipo III invasor moderadamente metástatizante (regular pronóstico).

Carcinoma Canalicular infiltrante SCE	52,6%
Carcinoma Intraductal con invasión	
Carcinoma Lobulillar infiltrante	4,9%
Carcinoma Epidermoide	

Tipo IV invasor anaplástico (mal pronóstico).

Los tumores que invaden vasos sanguíneos sin discusión a esta categoría.	
Carcinosarcoma	0,1%
Combinación de diversas variedades de carcinomas con Ca ductal infiltrante SCE con o sin compromiso infiltrativo	1,6%

RESUMEN

Es importante que el patólogo realice un estudio completo y que el clínico sepa interpretar el informe entregado para establecer un pronóstico y un tratamiento correcto.

Anatomopatológicamente se estudian las características del tumor en cuanto a tamaño, margen tumoral, infiltración de piel y/o planos profundos, tipo histológico, grado de diferenciación, invasión de vasos sanguíneos o linfáticos e infiltración linfocítica peritumoral.

El análisis de los ganglios debe considerar el número total de comprometidos en relación al número total de estudiados, el tamaño macro o microscópico de la metástasis, la localización y la existencia de invasión más allá de la cápsula.

El estudio del resto de la mama y la presencia de otros focos tumorales o la patología benigna asociada completan el examen.

Se describe la clasificación histopatológica de los cánceres de mama y una relación entre el tipo histológico y el pronóstico.

UNIVERSIDAD DE VALPARAISO
DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS
FACULTAD DE MEDICINA

BIOPSIA DE MAMA

Dra. IVONNE PABST

(Servicio y Departamento de Cirugía. Unidad de Patología Mamaria. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile).

BREAST BIOPSY

I. INDICATION

1. *In every case of breast tumor.*
2. *In case of dischage through the nipple.*
3. *Nipple ulceration.*
4. *In case of radiological image suggestive of cancer.*
5. *In the presence of other signs arousing suspicion.*

II. PROCEDURES AND TECHNIQUES

1. *Puncture for cytology. Useful as a diagnostic guide.*
2. *Puncture with special needles for histology.*

   a. *VIM-Silberman.*
   Drill-Rotatory trochar.

3. *Surgical biopsy.*

a. *Excisional.*
b. *Incisional.*
c. *Special technique for subclinical diagnosed through. Ancillary diagnostic methods.*
d. *Technique for nipple discharge.*
e. *Technique for nipple ulceration or eczema.*
f. *Lymph node biopsy.*

III. IMMEDIATE AND DEFERRED BIOPSY

Indications, advantages and disadvantages of each one.

IV. STUDY OF HORMONAL RECEPTORS

V. SURGEON-PATHOLOGY COOPERATION

La patología mamaria requiere en un alto porcentaje de confirmación histológica para su diagnóstico y por lo tanto de una biopsia

I. INDICACIONES DE BIOPSIA

1. *En todo caso de tumor mamario*
Todo tumor o sospecha de tumor merece una biopsia.

Puede hacerse excepción cuando clínicamente se plantea el diagnóstico de quiste, en cuyo caso se procede a una punción con aspiración del contenido líquido. Confirmada la presencia de líquido y cumplidas las condiciones exigidas en estos casos (desaparición total sin dejar masa tumoral residual; ausencia de sangre; estudio citológico no sospechoso de malignidad; neumocistografía si es posible y no reproducción en tiempo prudente) no requería biopsia.

Ocasionalmente al examen, no hay tumor perfectamente definido y el médico sólo "sospecha un tumor" al palpar una zona de mayor densidad. Frente a la duda debe considerarse como tumor y procederse a la biopsia adecuada. Es evidente que aquí es muy útil la experiencia del clínico para no someter a las pacientes a intervenciones innecesarias.

2. *En caso de descarga por el pezón*
La aparición de un derrame, sobre todo si es sanguinolento, espontáneo, por un solo conducto y unilateral, requiere estudio histológico para conocer su etiología.

3. *En ulceración de pezón*
La presencia de una ulceración o eczema del pezón plantea clínicamente una enfermedad de Paget que debe ser confirmada o descartada por el patólogo.

4. *Imagen radiológica sugerente de cáncer* (o por otro método auxiliar de diagnóstico: termografía o ecografía).
El uso de métodos modernos, principalmente la radiología, permite el diagnóstico de lesiones antes de la aparición de signos clínicos y obligan a procedimientos biópsicos que exigen la colaboración de radiólogo, cirujano y patólogo.

5. *En presencia de otros signos que hagan sospechar patología:* Retracción de pezón, signos cutáneos (edema, enrojecimiento, nódulos, depresiones) o masas ganglionares.

II. PROCEDIMIENTOS Y TECNICAS

1. PUNCIÓN PARA ESTUDIO CITOLÓGICO

Este procedimiento no es una biopsia ya que no permite un estudio histológico. La citología, aún en manos expertas, no es tan segura como la histopatología, sin embargo tiene utilidad como "orientación" y la facilidad de su empleo recomienda su uso en algunos casos.
Ya mencionamos la punción evacuadora de valor diagnóstico y terapéutico en el caso de quistes.

Al puncionar una masa sólida la citología podrá informar:

a. *Presencia de células benignas:* ductales o inflamatorias (linfocitos, plasmacellen).
Si este aspecto de benignidad coincide con un examen físico de lesión benigna podrá justificar una biopsia diferida, con anestesia local evitando una serie de exámenes complementarios (cintigrafías, radiografías, etc.) hospitalización, anestesia general y stress psicológico.

b. *Presencia de células neoplásicas o atípicas.*
Aún si no coincide con un examen físico de malignidad recomienda completar adecuadamente el estudio y realizar posteriormente un procedimiento quirúrgico con biopsia inmediata bajo anestesia general.
Si la malignidad citológica coincide con el resto de la semiología con mayor razón.

c. Si el informe del citólogo es *dudoso* más vale proceder como en caso de malignidad.

d. La *ausencia de células* en el frotis inclina a pensar en un proceso benigno ya que las células malignas tienen menos cohesión y se desprenden con más facilidad, pero se recomienda considerarlo como dudoso y apoyarse en el resto de los datos clínicos.

Técnica de la punción
Previa desinfección de la piel con un antiséptico habitual puncionamos con una aguja hipodérmica corriente y una jeringa de 10 cc. que permita una fuerza de aspiración adecuada. Posteriormente se extiende el contenido de una placa (portaobjeto) que es enviada al citólogo (con el fijador que se estime necesario). Quien haga la punción sólo debe tener la pericia necesaria para estar seguro de haber caído con la aguja en la masa tumoral.
Muchos estudios han permitido concluir que una punción *bien hecha* no constituye un riesgo de diseminación ni

agrava el pronóstico de una neoplasia maligna. Sólo debemos insistir en que la punción permite un estudio citológico que puede ayudar en una orientación diagnóstica pero que no da una certeza ni aún en manos expertas (tanto en la realización de la punción como en la interpretación citológica) ya que hay un número no despreciable de falsos negativos (± 10%) y falsos positivos referidos en distintos reportajes.

2. PUNCIÓN CON AGUJAS ESPECIALES, PARA ESTUDIO HISTOLÓGICO

a. *Aguja VIM de Silverman*

Con esta aguja se pretende obtener una pequeña muestra de tejido para estudio histológico. Bien usada puede ser de utilidad en algunos casos. Nosotros no la empleamos.

b. *Trocar giratorio o Drill-biopsia*

Puede usarse con anestesia general o con anestesia local en el sitio de introducción y de salida del trócar.

Se fija entre los dedos la masa tumoral a biopsiar y se atraviesa con el trocar (hueco) que gira a gran velocidad impulsado por el motor. Una vez que ha atravesado la masa tumoral, se desconecta el trocar del motor (sin retirar el trocar) y se introduce el mandril que empuja el cilindro de tejido que ha quedado en el interior del trocar (Ver dibujo). (Figuras 1, 2 y 3).

La muestra obtenida es suficiente para un estudio histológico.

La empleamos y la recomendamos en el caso de tumores grandes.

3. BIOPSIA QUIRÚRGICA

a) En la obtención de una muestra de tejido a través de una incisión quirúrgica que permite abordar adecuadamente el tumor o zona sospechosa.

Si el tumor es pequeño se recomienda su erradicación completa. Si se ha establecido previamente un diagnóstico de malignidad se recomienda extirparlo con un margen de tejido sano periférico *(Biopsia excisional).*

De confirmarse un proceso benigno se habrá completado el tratamiento procediendo al cierre. Si el informe es de carcinoma se completará el tratamiento quirúrgico de acuerdo a lo planeado según el tipo de cáncer, grado clínico, criterio quirúrgico, etc.

b) Si el tumor es grande la enucleación completa de éste, más un margen de seguridad, puede llevar a casi vaciar la mama, con incremento del sangramiento, tiempo operatorio y riesgo de diseminación. En estos casos es preferible tomar un trozo del tumor ya sea con el trocar giratorio (como lo mencionamos anteriormente) o extirpando una cuña *(Biopsia incisional).*

Cuando se biopsia un tumor indiscutible es fácil tener la seguridad de estar extirpándolo o incidiéndolo, sin embargo cuando se *biopsian masas difusas* (zonas displásicas sospechosas de tener un foco tumoral) es necesario tener cierta experiencia y proceder a la extirpación de un trozo conveniente que incluya la zona que merece duda. Quizás esto parece superfluo mencionarlo, sin embargo, no es raro que recibamos enfermas sometidas a biopsia a través de una pequeña incisión cutánea con la extirpación a ciegas de un mínimo de tejido, que puede tener la mala suerte de caer "al lado" del tumor. El peligro es doble, porque por una parte nos confiamos en el diagnóstico de tejido sano o displásico y por otra, el tumor queda encubierto después en una cicatrización fibrosa.

c) En los últimos años después del advenimiento de la mamografía que permite diagnosticar un *cáncer preclínico,* el cirujano se ha visto obligado a enfrentar otro tipo de biopsia. Aquella en que debe extirpar un tumor microscópico que "no palpa" y que probablemente tampoco "verá" en el acto quirúrgico.

El patólogo también deberá adaptarse a este nuevo procedimiento haciendo una serie de cortes en la zona que el radiólogo y el cirujano informan como sospechosa.

Si la mamografía informa un grupo de microcalcificaciones o una microimagen espiculada sospechosa de carcinoma, deberá *ubicarse la zona a biopsiar*: por cuadrante y distancia al pezón,

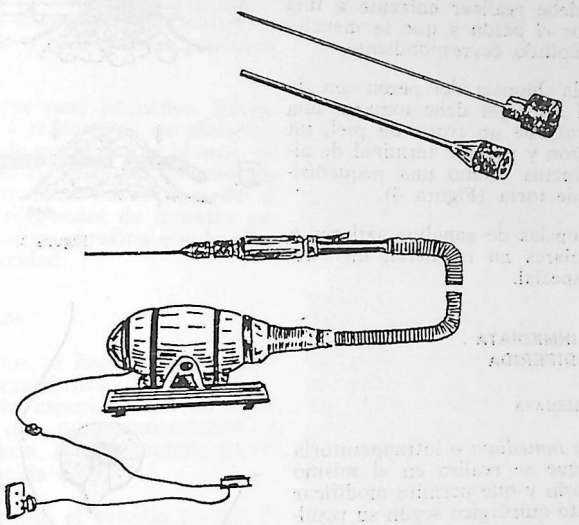


Figura 1

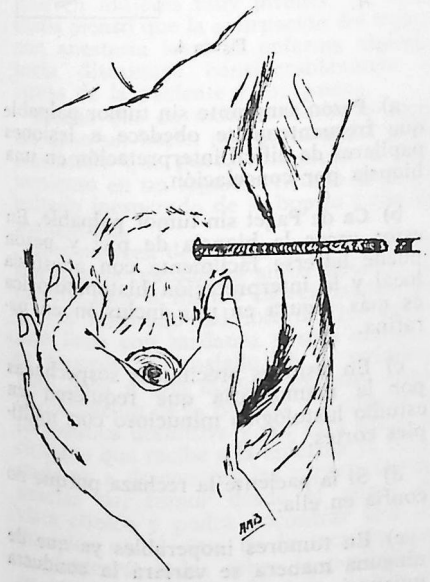


Figura 2.

a un meridiano central, al plano ecuatorial, a la piel y al músculo pectoral (además hay que recordar el cambio de la posición de pie o sentada en que se toma la mamografía al decúbito dorsal en que se opera).

Con estos datos el cirujano deberá extirpar la zona a estudiar. Es conveniente una vez extirpado el trozo, radiografiarlo inmediatamente para asegurarse que la zona sospechosa fue la resecada. (Esto requiere un equipo de radiología vecino al pabellón).

El histólogo recibe el trozo y ambas radiografías, la primitiva de la paciente y la de la pieza quirúrgica que señala, por ejemplo, el grupo de microcalcificaciones y procede a realizar múltiples cortes.

Con el fin de ayudar en la ubicación de la lesión se han ideado una serie de marcadores (agujas metálicas que se ubican en el preoperatorio o inyecciones de colorantes o sustancias radioopacas que se inyectan bajo pantalla momentos antes de la intervención.

d) Otro tipo de biopsia quirúrgica es la que se debe realizar enfrente a una *descarga por el pezón* y que se mencionó en el capítulo correspondiente.

e) Para la biopsia del pezón en la *enfermedad de Paget* debe tomarse una cuña que englobe un trozo de piel, un trozo de pezón y porción terminal de algunos conductos (como una pequeñísima tajada de torta (Figura 4).

f) Las biopsias de ganglios axilares o supraclaviculares no requieren un comentario especial.

III. BIOPSIA INMEDIATA - BIOPSIA DIFERIDA

Biopsia inmediata

La *biopsia inmediata* o intraoperatoria es aquella que se realiza en el mismo acto operatorio y que permite modificar el tratamiento quirúrgico según su resultado.

Es la que practicamos de elección frente a un tumor de mama y requiere una serie de condiciones:

1) Cirujano capaz de realizar el tipo de cirugía concebido según el informe de la biopsia.

2) Patólogo experimentado.

3) Pabellón adecuado para continuar la operación.

4) Enferma completamente estudiada ya que frente a un cáncer de mama la actitud quirúrgica variará si el tumor está localizado a la mama, o mama y regiones ganglionares o diseminada a distancia.

5) Aceptación de la paciente: Parece absurdo señalar esto que debería ser obvio, pero no es raro que veamos enfermas que fueron sometidas a biopsia y el cirujano continuó con una mastectomía sin haber informado a la paciente anteriormente sobre esta posibilidad. Indudablemente esto es inaceptable.

La biopsia inmediata tiene la ventaja de resolver el problema quirúrgico en un solo tiempo lo que por una parte evita otra operación y suponemos que disminuye los riesgos de diseminación.

No se recomienda la biopsia inmediata en:

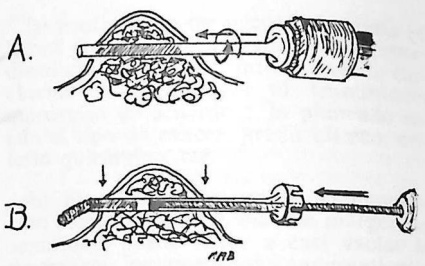


Figura 3.

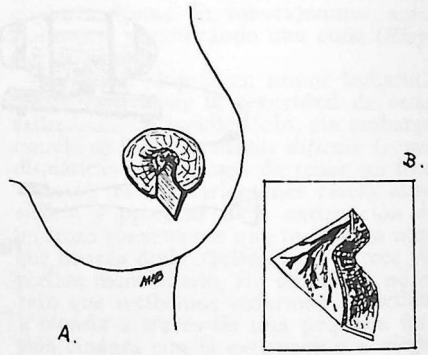


Figura 4.

a) Pezón sangrante sin tumor palpable que frecuentemente obedece a lesiones papilares de difícil interpretación en una biopsia por congelación.

b) Ca de Paget sin tumor palpable. En estos casos la biopsia de piel y pezón puede hacerse fácilmente con anestesia local y la interpretación histopatológica es más segura en una inclusión en parafina.

c) En lesiones preclínicas sospechadas por la mamografía que requieren un estudio histológico minucioso con múltiples cortes.

d) Si la paciente la rechaza porque no confía en ella.

e) En tumores inoperables ya que de ninguna manera se variará la conducta quirúrgica.

f) Si el patólogo tiene dudas en la interpretación de un corte por congelación debe esperarse el resultado definitivo en biopsia diferida y no lamentar actitudes apresuradas.

g) En tumores muy pequeños. En tumores de 1 a 4 milímetros de diámetro el patólogo suele preferir una biopsia diferida ya que si el corte por congelación le resulta poco claro habrá agotado el material y no dispondrá de muestra para una inclusión en parafina que le ofrece mayor seguridad.

Biopsia diferida

Es aquella que se hace previamente a una decisión terapéutica.

Está indicada especialmente en aquellos casos en que no recomendamos la biopsia inmediata. Puede también hacerse biopsia diferida en:

a) Casos en que el estudio previo de la paciente hecho por un médico de experiencia le permita asegurar con una cierta certeza que se trata de una lesión benigna. Es el caso de los fibroadenomas en mujeres muy jóvenes. En estos casos pienso que la extirpación del tumor con anestesia local en enferma ambulatoria disminuye considerablemente el stress de la paciente y los gastos.

Pienso que de todas maneras la biopsia debe ser hecha por un cirujano experimentado que pueda completar el tratamiento en un segundo tiempo si el resultado inesperado de la bopsia fuese de malignidad.

Nos parecen de mucho riesgo las biopsias que se realizan en sitios alejados de centros más o menos especializados, en que el resultado del informe hispatológico llega con tardanza y sólo entonces se procede al traslado de la enferma. Esto lleva a una demora excesiva entre la realización de la biopsia y la conducta terapéutica definitiva y por otra parte, el cirujano que recibe a la enferma ya biopsiada va a desconocer las características exactas del tumor desde el punto de vista clínico y podrá encontrar una induración en el sitio de la incisión que le planteará dudas sobre la posibilidad de tumor residual o fibrosis cicatricial (más aún si se ha agregado hematoma o infección). Esto puede dificultar la elección del tratamiento adecuado.

El ideal, si se decide una biopsia diferida, es que sea realizada por el mismo equipo que estudia clínicamente a la paciente y que afronta la conducta terapéutica definitiva.

b) Si se requiere radioterapia preoperatoria o exclusiva el diagnóstico será hecho por una biopsia diferida. En estos casos preferimos el trocar giratorio.

c) En estos momentos hay quienes prefieren la biopsia diferida en un gran número de casos considerando que no significaría mayor riesgo si está bien realizada y efectuada por el mismo equipo que tiene la visión semiológica previa y que decidirá el tratamiento completo. Una vez confirmado el diagnóstico de malignidad se sentirían más autorizados para pedir los múltiples exámenes que se requieren para la elección del tratamiento definitivo y la paciente podría y debería cooperar a decidir la elección de éste al ser informada sobre las ventajas e inconvenientes de cada uno. Esta biopsia diferida debería incluir el estudio de los receptores hormonales. En estos casos se recomienda que entre la biopsia diferida y el tratamiento quirúrgico definitivo no pase más de 1 semana.

ESTUDIO DE LOS RECEPTORES HORMONALES

Actualmente en los centros asistenciales más desarrollados debe completarse el diagnóstico histológico con el estudio de los receptores hormonales (Estrógeno-receptores y Progesterona-receptores). Sabemos que los tumores con E.R. y Pg. R. positivos tienen mejor pronóstico y se benefician con tratamientos que pueden iniciarse desde el momento del diagnóstico o dejarlos para el caso de una posible reactivación o diseminación de la enfermedad.

COOPERACION CIRUJANO-PATOLOGO

Con el fin de beneficiar a la paciente y obtener lo mejor es conveniente una colaboración Cirujano-Patólogo.

El cirujano deberá informar al patólogo de todos los datos clínicos que le serán de utilidad. El patólogo por otra parte podrá satisfacer al cirujano con una serie de hallazgos histopatológicos que complementan el diagnóstico de cáncer.

Actualmente difícilmente podemos contentarnos con un informe histopatológico que enuncie sólo: cáncer de mama. Es necesario conocer: tipo histológico, grado de diferenciación, focos secundarios, invasión de vasos sanguíneos o linfáticos o perinervio, reacción linfocitaria peritumoral, tamaño, límites de la sección quirúrgica, estado del resto de la mama, número, porcentaje y localización de los ganglios axilares comprometidos y si la infiltración de los ganglios es microscópica, macroscópica o va más allá de la cápsula. Sólo un informe histopatológico completo podrá permitir un pronóstico aproximado y un tratamiento adecuado.

RESUMEN

I. Indicaciones:

1. En todo caso de tumor mamario.
2. En caso de descarga por el pezón.
3. En ulceración de pezón.
4. En caso de imagen radiológica sugerente de cáncer.
5. En presencia de otros signos que hagan sospechar patología.

II. Procedimientos y técnicas:

1. Punción para estudio citológico. Valor de orientación diagnóstica.
2. Punción con agujas especiales para estudio histológico:
   a. VIM-Silverman.
   b. Drill-Biopsia a trocar giratorio.
3. Biopsia quirúrgica:
   a. Excisional.
   b. Incisional.
   c. Técnica especial para lesiones preclínicas, diagnosticadas por métodos auxiliares de diagnóstico.
   d. Técnica en la descarga por el pezón.
   e. Técnica en la ulceración o eczema de pezón.
   f. Biopsia de ganglios.

III. Biopsia inmediata y biopsia diferida:
Indicaciones, ventajas e inconvenientes, de cada una.

IV. Estudio de receptores hormonales:

V. Cooperación Cirujano-Patólogo.

TRATAMIENTO QUIRURGICO DEL CANCER DE MAMA

Dra. IVONNE PABST

(Servicio y Departamento de Cirugía. Unidad de Patología Mamaria. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile).

SURGICAL THERAPY IN BREAST CANCER

The difficulties of focusing therapy of breast cancer rest upon establishing if the disease is local or systemic at the moment of diagnosis.

Surgery is a part of the overall therapy of breast cancer. It may be considered: 1) Curative if total eradication of an only local disease is accomplished if at the moment of therapy far dissemination has not occurred. 2) Effective if a tumor-host equilibrium is established and 3) Useful if it allows palliation of local symptoms and contributes to a higher efficacy of systemic treatments.

The combined use of surgery and radiotherapy is used for the localized control of neoplasia.

There are diverse surgical techniques which are described with their basis and results attained.

Classic radical mastectomy and its modifications, extended mastectomies, simple mastectomy and tumorectomy or partial mastectomy are discussed.

The results regarding survival and local control of the disease are analyzed as a whole.

At present it is difficult to establich the boundary between a "curable" and an "incurable" disease as well as between a curative and a palliative surgical technique. Because of this the criteria of operability are controversial.

Para hacer un tratamiento adecuado y efectivo del cáncer de mama deberíamos conocer, como en cualquiera otra enfermedad, su etiología, su crecimiento, su comportamiento y su forma de diseminación. Poco sabemos al respecto y los tratamientos se basan hasta ahora en lo que parece racional (en una enfermedad de evolución tan caprichosa) y en el análisis estadístico de los resultados obtenidos con los diferentes recursos disponibles hasta ahora.

Cuando el cáncer de mama se manifiesta clínicamente con diferentes características está revelando el resultado de tres factores: a) la agresividad del tumor, b) la defensa del huésped y c) el tiempo de evolución de la enfermedad.

El médico poco puede hacer para modificar la actividad del cáncer o la resistencia de la paciente y por ello encamina sus esfuerzos en tratar de diagnosticarlo lo más precozmente posible. Pese a esto la mayoría de los cánceres se diagnostican en su etapa infiltrante cuando se han creado las posibilidades de diseminación y son muchos los que estiman que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica en que las metástasis a distancia pueden estar ocultas, controladas o evidentes, pero siempre presentes. El hecho que una enferma pase 20 o más años sin manifestaciones de metástasis no permitiría descartar su existencia por cuanto podrían permanecer controladas por el huésped en una etapa subclínica. Sin embargo cabe plantearse que también el huésped puede defenderse al punto de destruirlas si se recupera un equilibrio huésped-tumor.

Para el tratamiento del cáncer mamario habría que considerar entonces medidas que permitan su erradicación o destrucción local en la mama, o locoregionales comprendiendo los focos ganglionares, y medidas que vayan a destruir las metástasis a distancia (micrometástasis sub-clínicas cuya existencia sospechamos o macrometástasis evidentes clínicamente).

El cirujano deberá informar al patólogo de todos los datos clínicos que le serán de utilidad. El patólogo por otra parte podrá satisfacer al cirujano con una serie de hallazgos histopatológicos que complementan el diagnóstico de cáncer.

Actualmente difícilmente podemos contentarnos con un informe histopatológico que enuncie sólo: cáncer de mama. Es necesario conocer: tipo histológico, grado de diferenciación, focos secundarios, invasión de vasos sanguíneos o linfáticos o perinervio, reacción linfocitaria peritumoral, tamaño, límites de la sección quirúrgica, estado del resto de la mama, número, porcentaje y localización de los ganglios axilares comprometidos y si la infiltración de los ganglios es microscópica, macroscópica o va más allá de la cápsula. Sólo un informe histopatológico completo podrá permitir un pronóstico aproximado y un tratamiento adecuado.

RESUMEN

I. Indicaciones:

1. En todo caso de tumor mamario.
2. En caso de descarga por el pezón.
3. En ulceración de pezón.
4. En caso de imagen radiológica sugerente de cáncer.
5. En presencia de otros signos que hagan sospechar patología.

II. Procedimientos y técnicas:

1. Punción para estudio citológico. Valor de orientación diagnóstica.
2. Punción con agujas especiales para estudio histológico:
   a. VIM-Silverman.
   b. Drill-Biopsia a trocar giratorio.
3. Biopsia quirúrgica:
   a. Excisional.
   b. Incisional.
   c. Técnica especial para lesiones preclínicas, diagnosticadas por métodos auxiliares de diagnóstico.
   d. Técnica en la descarga por el pezón.
   e. Técnica en la ulceración o eczema de pezón.
   f. Biopsia de ganglios.

III. Biopsia inmediata y biopsia diferida:
Indicaciones, ventajas e inconvenientes, de cada una.

IV. Estudio de receptores hormonales:

V. Cooperación Cirujano-Patólogo.

TRATAMIENTO QUIRURGICO DEL CANCER DE MAMA

Dra. IVONNE PABST

(Servicio y Departamento de Cirugía. Unidad de Patología Mamaria. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile).

SURGICAL THERAPY IN BREAST CANCER

The difficulties of focusing therapy of breast cancer rest upon establishing if the disease is local or systemic at the moment of diagnosis.

Surgery is a part of the overall therapy of breast cancer. It may be considered: 1) Curative if total eradication of an only local disease is accomplished if at the moment of therapy far dissemination has not occurred. 2) Effective if a tumor-host equilibrium is established and 3) Useful if it allows palliation of local symptoms and contributes to a higher efficacy of systemic treatments.

The combined use of surgery and radiotherapy is used for the localized control of neoplasia.

There are diverse surgical techniques which are described with their basis and results attained.

Classic radical mastectomy and its modifications, extended mastectomies, simple mastectomy and tumorectomy or partial mastectomy are discussed.

The results regarding survival and local control of the disease are analyzed as a whole.

At present it is difficult to establich the boundary between a "curable" and an "incurable" disease as well as between a curative and a palliative surgical technique. Because of this the criteria of operability are controversial.

Para hacer un tratamiento adecuado y efectivo del cáncer de mama deberíamos conocer, como en cualquiera otra enfermedad, su etiología, su crecimiento, su comportamiento y su forma de diseminación. Poco sabemos al respecto y los tratamientos se basan hasta ahora en lo que parece racional (en una enfermedad de evolución tan caprichosa) y en el análisis estadístico de los resultados obtenidos con los diferentes recursos disponibles hasta ahora.

Cuando el cáncer de mama se manifiesta clínicamente con diferentes características está revelando el resultado de tres factores: a) la agresividad del tumor, b) la defensa del huésped y c) el tiempo de evolución de la enfermedad.

El médico poco puede hacer para modificar la actividad del cáncer o la resistencia de la paciente y por ello encamina sus esfuerzos en tratar de diagnosticarlo lo más precozmente posible. Pese a esto la mayoría de los cánceres se diagnostican en su etapa infiltrante cuando se han creado las posibilidades de diseminación y son muchos los que estiman que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica en que las metástasis a distancia pueden estar ocultas, controladas o evidentes, pero siempre presentes. El hecho que una enferma pase 20 o más años sin manifestaciones de metástasis no permitiría descartar su existencia por cuanto podrían permanecer controladas por el huésped en una etapa subclínica. Sin embargo cabe plantearse que también el huésped puede defenderse al punto de destruirlas si se recupera un equilibrio huésped-tumor.

Para el tratamiento del cáncer mamario habría que considerar entonces medidas que permitan su erradicación o destrucción local en la mama, o loco-regionales comprendiendo los focos ganglionares, y medidas que vayan a destruir las metástasis a distancia (micrometástasis sub-clínicas cuya existencia sospechamos o macrometástasis evidentes clínicamente).

Cuando estudiamos una enferma con neoplasia maligna de mama y logramos conocer su grado de extensión y podemos ubicarla de acuerdo a la clasificación internacional en el Estadio I, II, III, o IV podemos aventurar un pronóstico.

Por estadística sabemos que una enferma con un carcinoma mamario en etapa I, tiene un 75% de posibilidades de sobrevida a los 10 años después de un tratamiento loco-regional efectivo, que una en etapa II tendrá un 30 a 40% de sobrevida en el mismo plazo y que pocas de las etapas III llegarán a los 10 años. En todo caso, en un cáncer en etapa I o II, aún cuando no podemos asegurar "una curación", un tratamiento primario adecuado permite indudablemente mejorar la sobrevida en relación a la enfermedad abandonada a su propia evolución.

Para el tratamiento del cáncer mamario el médico dispone actualmente de: A) Cirugía, B) Radioterapia, C) Quimioterapia, D) Hormonoterapia. En etapa incipiente está la Inmunoterapia.

La Cirugía y la Radioterapia son recursos que permiten actuar "localmente" y que por lo tanto tendrán su indicación sobre un foco determinado. Podrán ser utilizados en un cáncer primario localizado a mama y regiones ganglionares y tendrán éxito si hasta el momento del diagnóstico la enfermedad no ha diseminado a distancia o si se restablece un equilibrio huésped-tumor.

La cirugía también tendrá además indicaciones como medida paliativa en cánceres avanzados ulcerados o sangrantes (aseo quirúrgico) o como medida de reducción de masa tumoral, previo a tratamientos sistémicos.

La cirugía será: 1) *Curativa* si se logra estirpar "toda" la enfermedad loco-regional y si aún el cáncer no se ha diseminado. 2) *Eficaz* si permite un control local evitando recidivas y restableciendo un equilibrio huésped-tumor y 3) *Util* si logra paliar manifestaciones locales de dolor, sangramiento o infección aún en cánceres avanzados.

La quimioterapia y la hormonoterapia son recursos de acción "general" que pueden actuar sobre la enfermedad sistémica y pueden ser usadas en la etapa primaria con intenciones profilácticas o en la etapa secundaria con intenciones paliativas.

Una vez que hayamos reactualizado los tratamientos quirúrgicos, actínicos, hormonales y químicos en diferentes capítulos enfocaremos los posibles esquemas terapéuticos en las pacientes de acuerdo a la etapa clínica de la enfermedad.

MASTECTOMIA RADICAL

Halsted en 1907 publica sus razones para justificar la mastectomía radical y muestra resultados de sobrevida a los 5 años del 70% en las pacientes con axila negativa y de un 53.6% en grupo total de 210 casos operados.

La mastectomía preconizada por Halsted y simultáneamente por Meyer extirpa en bloque toda la mama con la piel que la recubre, los músculos pectorales y el contenido axilar. Posteriormente han aparecido modificaciones en cuanto al tipo de incisión, a la disección más fina de los colgajos cutáneos o más prolija de la axila pero en esencia la técnica y sus fundamentos son los mismos.

Fundamentos:

La mastectomía radical sigue siendo la técnica más difundida y más defendida en la actualidad. Su fundamento se basa en la extirpación completa del órgano afectado y de la cadena ganglionar más frecuentemente invadida y de fácil abordaje. No aborda la mamaria interna por cuanto su compromiso sería signo de incurabilidad para algunos y/o susceptible de ser tratada con radioterapia para otros. La extirpación total de la mama se basa en la multifocalidad tumoral.

Haagensen insiste en ciertos detalles de técnica para mejorar los resultados como la disección muy fina de los colgajos cutáneos hasta los límites periféricos de clavícula, reborde costal, esternón y dorsal ancho ya que el tejido mamario se extiende sobre la pared torácica mucho más allá de los límites de la

mama prominente y que hay linfáticos que acompañan a los vasos subfaciales. El grosor de estos colgajos debe ser de 3 a 4 milímetros. La disecciós axilar debe ser igualmente prolija y a bisturí para evitar diseminación y desgarramiento de vasos que crean hematomas y oscurecen los detalles anatómicos.

Resultados:

Haagensen publica primeramente para un grupo de enfermas operadas entre 1935 y 1957 un 70% de sobrevida a los 10 años en 402 pacientes operadas en estadio A y 41% en un grupo de 154 pacientes operadas en estadio B (Clasificación de Columbia). El porcentaje de recidiva local es de 7% en el primer grupo y 18% en el segundo.

Butcher siguiendo la misma técnica obtiene a los 10 años un 56% en el A, 30% en el B y 31% en el C.

Christer Johnson comunica los resultados de la mastectomía radical en 1975, señalando una sobrevida total en operadas de 76,6% a los 5 años que llega al 89% si no se demostró la presencia de la invasión ganglionar axilar y de 57,6% si la axila era positiva. En la mayoría de sus casos la mastectomía radical se complementó con radioterapia.

El E.F.S.C.H. (Ellis Fischel State Cancer Hospital) publica el resultado de la mastectomía radical en 777 casos operados. (Cuadro Nº 1).

MASTECTOMIA RADICAL MODIFICADA

Fundamentos y técnicas:

Un grupo de cirujanos ha propiciado la mastectomía radical manteniendo el principio de extirpar toda la mama y el grupo ganglionar más frecuentemente invadido (axila) pero conservando uno o ambos pectorales.

Algunos denominan a estas técnicas como mastectomías sub-radicales, simples ampliadas, o radicales modificadas según el concepto de radicalidad.

El vaciamiento axilar puede ser más laborioso que en la mastectomía radical clásica pero completo y satisfactorio en manos de cirujanos con alguna experiencia.

Cuadro Nº 1

Estadio Clasif. Columbia	*Nº de casos*	*% Recidiva local*	*Sobrevida relativa % a los 5 a.*	*% a los 10 a.*
A	318	16%	77%	70%
B	243	27%	57%	43%
C	130	35%	52%	30%
D	86	50%	22%	7%

El objetivo de conservar ambos pectorales o al menos el mayor es obtener: 1) un mejor resultado cosmético ya que deja indemne la porción del escote y facilita la colocación de la prótesis. 2) Una mayor movilidad y mejor función del brazo. 3) Una disminución del porcentaje de pacientes que queda con edema braquial y 4) Facilitar la cirugía reconstructiva que en estos momentos toma auge.

Madden practicó la mastectomía con conservación de ambos pectorales, Patey realizó un vaciamiento axilar más completo llegando hasta el vértice lo que le hacía resecar el pectoral menor. Handley realiza la misma técnica pero recomienda en algunos casos el abordaje de los ganglios mamarios internos realizando una biopsia de los tres primeros espacios intercostales a través de las fibras del pectoral mayor y seccionando los intercostales.

Se le critica a esta mastectomía la dificultad para vaciar la axila lo que no nos parece válido en manos de cirujanos con cierta habilidad y el que podrían quedar (al menos en la técnica de Madden) los ganglios interpectorales o de Rotter pero su compromiso no es fre-

cuente y por otra parte se discute el beneficio de su extirpación ya que su invasión sería considerada como signo de incurabilidad.

La invasión del músculo mismo no es habitual y cuando existe los éxitos de la cirugía son dudosos.

Resultados:

Handley señala una sobrevida total a los 10 años para los grados I y II del 52,9% y Leiss del 55,5%.

Johansen cita una sobrevida a los 5 años del 76,9% en un grupo total de operadas con un 90,7% cuando la axila es negativa. Estos resultados son sensiblemente iguales a los obtenidos con la mastectomía radical.

El número de ganglios resecados en la mastectomía radical clásica y en la modificada no varía considerablemente según Leiss quien obtuvo un promedio de 31.2 ganglios en la técnica modificada y 32.3 en la clásica.

Handley en 1972 publica el resultado en 900 casos de los cuales 400 llevan más de 10 años de operadas. En 146 sin invasión ganglionar obtiene un 71% de sobrevida (66% de sobrevida libre de enfermedad). Cuando hubo invasión de los ganglios axilares la sobrevida fue de 38% y si lo estaba la mamaria interna de 35%. Cuando ambas estaban comprometidas la sobrevida cae al 7%.

MASTECTOMIAS AMPLIADAS

Algunos cirujanos pensaron que la mastectomía radical era insuficiente ya que no extirpaba otra cadena ganglionar igualmente primaria: la mamaria interna. Se planearon así las mastectomías ampliadas.

Otros, más osados, o quizás más optimistas, en cuanto a las posibilidades curativas de la cirugía incluyeron otros grupos ganglionares como los supraclaviculares (Dahl-Iversen, Andreassen y Soerenson) o los mediastínicos (Wangensteen) y Prudente, en Brasil, llegó a practicar amputaciones interescápulo-torácicas.

Todas las técnicas que engloban cadenas ganglionares secundarias han sido abandonadas por cuanto aumentan la mortalidad y la morbilidad sin llegar a modificar la sobrevida.

La técnica de Urban es la que goza de mayor prestigio y cuenta con adeptos. Reseca en block la mama, la axila y la cadena mamaria interna con una porción de la pared toráxica.

Fundamentos:

Urban defiende su técnica apoyándose en que 3/4 parte de los linfáticos mamarios drenan a la axila pero 1/4 lo hace hacia la mamaria interna y que estos últimos se comprometen más rápidamente y con mayor frecuencia en los tumores centrales y mediales.

Por otra parte no cree que el cáncer de mama sea siempre una enfermedad sistémica y que los cánceres en estadio I, II e incluso algunos III podrían ser sólo loco-regionales por cuanto muchos pueden permanecer libres de enfermedad por 10 ó 20 años después de una terapia local adecuada. Ello le lleva a concentrar esfuerzos para obtener un buen control local.

Opina que la enfermedad es multifocal, (un 60% de las piezas de mastectomía por cáncer mamario muestran focos más allá del tumor local (56% de las pacientes con tumores de menos de 2 cm. y 69% de las con tumores de más de 2 cms. tendrían focos en otros cuadrantes) debe hacerse siempre una mastectomía total como mínimo de acuerdo a su criterio.

El autor comenta que si los ganglios axilares pueden estar invadidos aún en tumores mínimos la terapia más económica debería ser la mastectomía radical modificada y si el tumor está localizado en los cuadrantes internos o en la región central y las probabilidades de compromiso de la mamaria interna son lo suficientemente altos, justifica ampliar la mastectomía con la resección de esta cadena.

Estima que el cirujano debe extirpar toda la enfermedad presente en la mama y regiones primarias. Esto incluye la biopsia amplia de la mama opuesta (cuadrante en espejo o región sub-areolar) seguida de mastectomía en caso de encontrarse focos neoplásicos.

Aún cuando la técnica de Urban es muy amplia recomienda complementarla con radioterapia de supervoltaje.

Resultados:

En 1966 se publican los siguientes resultados: (Cuadro Nº 2).

En 1980 comenta sobre 515 enfermas tratadas en el Memorial entre 1955 y 1964 que la sobrevida a los 10 años de las enfermas con mastectomía ampliada cuando los ganglios axilares están invadidos alcanza el 44% mientras que en una serie similar la mastectomía radical sólo obtiene el 33%.

El porcentaje de recidiva local en su grupo de operadas es del 8.3% (en pared torácica, axilar o fosa supraclavicular). Pero vale la pena recordar que sólo en 2.2% la recidiva local es el único signo de reactivación de la enfermedad, en las otras ésta se presenta junto a fenómenos de diseminación.

Kaae y Johanssen publican en 1968 en Copenhagen un 48% de sobrevida a los 5 años con la mastectomía ampliada y un 37% de recidiva local, resultados muy inferiores a los citados por Urban.

Cáceres en Perú sigue su escuela y después de años de trabajo compara sus resultados con la mastectomía radical y no encuentra diferencias significativas.

Cabe recordar que la mastectomía ampliada requiere manos hábiles, técnicas anestésicas adecuadas y que aún así aumenta la mortalidad y morbilidad post-operatoria impidiendo a veces la radioterapia complementaria. Cosméticamente la mutilación es mucho mayor.

Cuadro Nº 2

	Sobrevida	
	A los 5 años	*A los 10 años*
Sin metástasis axilar	87%	63%
Con metástasis axilar	54%	47%
Con metástasis axilar exclusivamente	64%	
Con metástasis M.I.	50%	33%
Con metástasis M.I. exclusivamente	65%	
Con metástasis axilar y M.I.	45%	22%

MASTECTOMIA SIMPLE

La mastectomía simple consiste en la extirpación de la glándula mamaria con la piel que la recubre y la aponeurosis del pectoral mayor.

Fundamentos:

Mc Whirter y Crile han defendido desde hace años la mastectomía simple. El primero la asocia a irradiaciones de los grupos ganglionares considerando que a este nivel la radioterapia puede ser tan efectiva como la cirugía. El segundo es partidario de la mastectomía simple exclusiva si los ganglios no están macroscópicamente comprometidos, atribuyéndoles un papel inmunológico que se vería alterado tanto por la ablación quirúrgica como por la radioterapia. Los extirpa sólo si están visiblemente afectados en la primera operación y los deja para un segundo tiempo si éstos aparecen posteriormente.

La posible barrera inmunológica de los ganglios regionales ha sido muy discutida y parece evidente que estos no actúan como filtro mecánico de las células neoplásicas.

Las posibles ventajas de la mastectomía simple sobre la radical son su facilidad de técnica, que la deja al alcance de cualquier cirujano, su rapidez de ejecución y la menor morbilidad operatoria.

Desde el punto de vista cosmético lo que preocupa a la mujer es la mastectomía, el vaciamiento axilar si se mantiene el músculo pectoral mayor no altera la estética.

El desconocimiento por parte del cirujano del posible compromiso de los ganglios axilares dificulta el pronunciamiento sobre el pronóstico y la necesidad o no de complementar el tratamiento con radioterapia regional o quimioterapia.

Deja además una posible fuente de recidiva local. Más discutible es que los ganglios invadidos sean fuente de diseminación general.

Si bien es cierto que los resultados de la mastectomía simple con respecto a la radical no muestran diferencias significativas en cuanto a sobrevida, el porcentaje de recidiva local es evidentemente mayor.

Finalmente si la morbilidad del tratamiento es menor en la mastectomía simple exclusiva no sucede lo mismo cuando se complementa con radioterapia.

La gran indicación de la mastectomía simple es en el aspecto paliativo: a) en cánceres avanzados complementando la acción de la radioterapia. Puede en estos casos ser hecha previamente al tratamiento actínico para disminuir la masa a tratar o posteriormente a él si persiste tumor palpable. b) Como aseo quirúrgico en cánceres ulcerados y sangrantes aún cuando estén diseminados y c) Para reducir masa tumoral y evitar complicaciones locales en cánceres generalizados que serán sometidos a quimioterapia.

Resultados:

Mc Whirter en 1967 publica el resultado de la mastectomía y radioterapia. (Cuadro Nº 3).

En el total de enfermas operadas obtiene el 42% de sobrevida a los 5 años.

Crile en 1965 señala la sobrevida a los 7 años. Con mastectomía simple un 52% y con mastectomía radical 48%. Pero hay que relatar que un 30% de las pacientes sometidas a mastectomía simple desarrollaron posteriormente ganglios axilares que requirieron una segunda intervención para extirparlos.

Cuadro Nº 3

Grado	Nº de enfermas	Sobrevida a los 5 años	10 años	15 años
I	206	79%	64%	47%
II T_2 — N_0	394	68%	48%	40%
T_1 — N_1	116	67%	51%	43%
T_2 — N_1	375	55%	41%	32%
III	690	37%	24%	17%

TUMORECTOMIA O MASTECTOMIA PARCIAL

En los últimos años y considerando que los tratamientos locales pretendidamente radicales no lograban mejorar la sobrevida se pensó en reducir la cirugía y evitar al menos la mutilación.

Algunos como Crile propician la tumorectomía exclusiva pero la gran mayoría la asocia a la radioterapia del resto de la glándula y zonas ganglionares.

Se sabe que el cáncer de mama es multifocal y estudios histológicos de piezas de mastectomía demuestran la existencia de otros focos in situ o ya infiltrantes en un 30 a 50% de ellas. Pero también se sabe que hay un porcentaje casi similar de focos contralaterales (porcentaje que aumenta según la extensión de la investigación en la mama opuesta) y son pocos los que han propiciado la mastectomía bilateral. Pack la practicó años atrás sin lograr mejorar los resultados de sobrevida.

Los que recomiendan la radioterapia asociada a la tumorectomía piensan que ella es suficiente para destruir estos pequeños focos subclínicos.

La tumorectomía recomendada por la mayor parte de los cirujanos es en realidad una mastectomía parcial con un amplio margen de seguridad lo que sería posible sólo en tumores pequeños y que no estén ubicados retroareolarmente por cuanto de todos modos había que sacrificar pezón y aureola. Algunos prefieren hablar de cuadrantectomía ya que es aproximadamente un cuadrante lo que se extirpa.

La tumorectomía puede complementarse con vaciamiento axilar que permite conocer el estado de los ganglios para establecer un pronóstico o ampliar la cirugía si éstos estuviesen invadidos.

Son numerosos los autores que la defienden actualmente. Spitalier, Atkins y Hayward, Calle, Montagne, Prosnitz, Mustakallio, etc.

Citaremos algunos resultados:

L.R. Prosnitz y J.S. Goldenberg en 150 casos obtienen un 97% de sobrevida a los 5 años en 49 enfermas operadas en estadio I; 75% de sobrevida en 101 enfermas en estadio II y un 7% de recidivas locales.

Crile en 1971 relata un 67% de sobrevida a los 5 años en 55 operadas de grados I y II con un 11% de recidiva locales. Para los estadios I da un 73% de sobrevida y 5% de recidiva local y para los II un 53% de sobrevida con un 27% de recidiva local.

La recidiva local justifica la mastectomía posterior.

Mustakallio en 1972 en 702 casos operados en estadio I de un 80% de sobrevida a los 5 años, un 60% a los 10 años y un 15% de recidiva local.

Resultados comparativos:

Desde hace algunos años han aparecido una serie de publicaciones internacionales que comparan el resultado de los diferentes tratamientos. (Cuadro Nº 4).

Basta revisar estos resultados para percatarse que es difícil, en este momento, decidir cuál es el mejor tratamiento loco-regional ya que con cualquiera de ellos se nos escapa un porcentaje de enfermas que van sucumbiendo en el curso de los años siguientes víctimas de la diseminación a distancia.

Control local de la enfermedad:

Para valorizar el resultado de las distintas técnicas quirúrgicas en cuanto a control local de la enfermedad es necesario conocer el porcentaje de recidivas locales.

Revisando numerosas series se observa que mientras más radical es la cirugía y mientras más agresiva la radioterapia menor es el número de recidivas locales.

Los propiciadores de las técnicas radicales encuentran allí un importante argumento de su defensa.

Los partidarios de las técnicas conservadoras piensan que la recidiva local se presenta en la mayoría de los casos acompañando a una diseminación general indicando la gravedad e incontrolabilidad de la neoplasia. Sólo en un pequeño porcentaje la recidiva local es la única evidencia de reactivación de la enfermedad y en estos casos puede ser controlada en su mayor parte por una ampliación de la cirugía.

El porcentaje de recidiva local de las cirugías conservadoras es de 6.6% a los 5 años en la serie de Pronitz, un 11% en la estadística de Crile, 13% para Calle. Hayward y Atkins dan un 6% y 18% respectivamente para los estadios I y II. El Guy's Hospital reporta un porcentaje francamente más elevado. (Cuadro Nº 5).

La frecuencia de recidiva local con la mastectomía radical varió de acuerdo al grado de extensión local de la enfermedad en el momento de la intervención.

Así uno de los estudios internacionales que mencionamos anteriormente relata en carcinoma de mama. (Cuadro Nº 6).

Haagensen insiste en la disección fina de los colgajos cutáneos y en la proliji-

Cuadro Nº 4

RESULTADO DEL TRATAMIENTO PARA EL CANCER DE MAMA (SOBREVIDA CRUDA A LOS 10 AÑOS) DE ACUERDO A LA CLASIFICACION DE COLUMBIA)

Clasificación de Columbia	Mastectomía radical (Haagensen y Cooley)	Mastectomía ampliada (Dahl - Iversen y Toliassen)	Mastectomía simple (Miller)	Mastectomía radical (Butcher)	Mastectomía total con dirección axilar y radioterapia (Williams y Stone)	Mastectomía simple más radioterapia (Kael y Johansen)	Mastectomía radical modificada (Handley y Thackray)
	%	%	%	%	%	%	%
A	70	59	40	56	59	50	61
B	40	21	26	30	46	32	25
C	27	29	22	31	19	0	14
D	18	10	9	0	0	0	

dad de la técnica para reducir el número de recidivas.

La asociación con radioterapia consigue fundamentalmente disminuir la reactivación loco-regional. La serie del King's Cambridge en 2.268 enfermas da para la mastectomía simple exclusiva un 15% de recidiva locales que baja al 4,6% si se agrega radioterapia.

Fletcher y Col. en 1968 publican: (Cuadro Nº 7).

Los implantes de iridium en los últimos años mejorarían considerablemente los resultados en este aspecto y ayudarían a complementar la cirugía conservadora.

Criterios de operabilidad:

El concepto de operabilidad fue introducido con el fin de someter a la cirugía sólo a aquellas pacientes que pudieran "curar".

El criterio de operabilidad varió considerablemente. Algunos que podríamos llamar de manga ancha, con Adair y Harrington establecieron que debería operarse a toda enferma cuya lesión estuviese "aparentemente" dentro de los límites que engloba la mastectomía radical y que tenga cierta posibilidad de curación por mínima que fuese.

Cuadro Nº 5

GUY'S HOSPITAL. SOBREVIDA Y DISEMINACION A LOS 5 AÑOS

Estadio	*Técnica*	*Nº pacientes*	*% Sobrevida*	*% Diseminación*	*Recidiva local %*
I	Tumorectomía amplia	112	71%	28%	25%
	Mastectomía radical	107	72%	29%	11%
II	Tumorectomía amplia	70	60%	52%	48%
	Mastectomía radical	81	65%	34%	21%

Estimaron que era preferible hacer 10 mastectomías de más que privar a una paciente de la posibilidad de sanar.

Otros más estrictos como Haagensen la restringen a los casos en estadio I y II.

Haagensen estableció una serie de signos locales y regionales que considera "de gravedad" y cuya existencia permitiría predecir la diseminación precoz. Opinó que estas pacientes se beneficiaban más con tratamiento "paliativos" locales como la mastectomía simple y/o la radioterapia que con la mastectomía radical que tendría pretensiones "curativas". De acuerdo a su criterio serían inoperables.

1. Enferma con metástasis a distancia.
2. Enferma con invasión linfática más allá de los límites anatómicos de la mastectomía radical.
   a) Edema braquial (que estaría dado por la presencia de metástasis axilares masivas).
   b) Presencia de nódulos supraclaviculares.
   c) Presencia de nódulos paraesternales (que revelan invasión masiva de la cadena mamaria interna).
3. Enfermas con extensión grave dentro de la misma mama:
   a) Nódulos satélites subcutáneos.
   b) Edema cutáneo extenso.
   c) Características inflamatorias de la piel.
   d) Fijación total a la pared torácica.
4. Enfermas que tengan asociación de dos o más de los siguientes signos:
   a) Ulceración de la piel.
   d) Edema limitado.
   c) Fijación parcial a la pared torácica.
   d) Ganglios axilares de más de 2 cms. de diámetro.
   e) Ganglios axilares fijos.

Cuadro Nº 6

CARCINOMA DE MAMA. RECIDIVA DENTRO DE LOS 10 AÑOS

Estadio	*Mastectomía total más disección axilar más irradiación. (Williams y Stone)*	*Mastectomía radical modificada (Handley y Thackray)*	*Mastectomía simple más radioterapia (Técnica de Mc Whiter) (Kaac y Johansen)*	*Mastectomía ampliada (Dahl-Ivenssen y Tobiassen)*	*Mastectomía radical (Haagensen y Cooley)*
A	22%	16%	19%	20%	7%
B	26%	26%	29%	32%	18%

Estos criterios de "operabilidad" van ligados a un concepto de "curabilidad". El problema se confunde actualmente en que la "curabilidad" se discute y se prefiere hablar de tratamientos loco-regionales efectivos si logran controlar localmente la neoplasia, se proponen distintos esquemas de asociación de cirugía y radioterapia que pueden variar de acuerdo al tamaño y localización del tumor, presencia de adenopatías, grado de actividad, velocidad de crecimiento y concepto de sobrevida. Se hace difícil establecer el límite entre lo potencialmente curable y lo potencialmente incurable y el límite entre una técnica pretendidamente curativa y una paliativa.

El problema se ha trasladado más bien a cuando abordamos el tratamiento sólo con armas loco-regionales (cirugía y radioterapia) y cuando lo asociamos a terapias sistémicas (hormonoterapia, quimioterapia, inmunoterapia).

La Cirugía y la radioterapia son tratamientos de acción local que en resumen se complementan para el dominio de la enfermedad local.

Hay quienes prefieren cirugía más amplia y reducción de la radioterapia y quienes recomiendan cirugía más económica y radioterapia más agresiva. Algunos rechazan la cirugía por mutilante y hay quienes temen a la terapia actínica por sus secuelas y su potencial acción cancerígena. La discusión está abierta y por cierto no seremos nosotros quienes le pongamos punto final.

Expondremos un comentario y nuestro criterio frente al tratamiento quirúrgico del cáncer mamario.

Pensamos que la mastectomía radical clásica o modificada, complementada con radioterapia cuando hay metástasis axilares o se presumen metástasis de la mamaria interna sigue dando resultados satisfactorios y probados por años de experiencia en la mayoría de los casos en estadio I-II y algunos III (T_3 N_0 - T_3 N_{1a} - T_3 N_{1b}).

Las técnicas modificadas de Patey o Madden pueden ser técnicamente más laboriosas para cirujanos poco habituados a ellas pero la preferimos por más cosmética y resultados idénticamente buenos.

Pensamos que algunos casos seleccionados: tumores pequeños preferentemente de cuadrantes externos o al menos que no estén situados retroareolarmente y sin metástasis axilares palpables obtienen igual beneficio con cirugía más conservadora: Tumorectomía amplia con o sin vaciamiento axilar y complementada con radioterapia de la mama residual y focos ganglionares.

En algunas enfermas y pensando que de todas maneras queda tejido mamario expuesto a riesgo en la mama contralateral

Cuadro Nº 7

% DE RECIDIVA LOCAL A LOS 5 AÑOS

	Grupo con axila negativa	*Grupo con axila positiva*
M. R. exclusiva	4%	13 %
M. R. + Rö postotoperatorio	5%	15,5%
M. R. + Rö preoperatorio	3%	8 %

teral, hemos realizado sólo Tumorectomía y vaciamiento axilar bajo sin asociar terapia radiante. Los casos no son muchos como para analizarlos estadísticamente pero no hemos tenido recidivas aún cuando algunas ya han cumplido cinco años de operadas.

Estimamos que en pacientes en estadios T_1 $N_{0\,(-)}$ la cirugía conservadora cuenta ya con bastante experiencia y los resultados serían idénticos a los obtenidos con mastectomía radical evitando la mutilación, pero también creemos que estos casos deben ser cuidadosamente examinados, valorados y analizados por un equipo que tenga criterio y experiencia para no exponer a las pacientes que tienen las mayores posibilidades de sobrevida.

Nos inclinamos por agregar el vaciamiento axilar a la tumorectomía que nos permite conocer el estado de los ganglios, establecer mejor el pronóstico y quizás cambiar el enfoque terapéutico.

En el cáncer en estadio III el tratamiento se centra en la radioterapia y la cirugía sólo puede colaborar con una mastectomía simple hecha en forma previa o posterior al tratamiento actínico. Cuando el tumor muestra signos de actividad nos parece más prudente irradiar primero y hacer cirugía posterior y sólo si ésta s necesaria al persistir masa tumoral.

En el cáncer en estadio IV la cirugía la indicamos solamente con fines de aseo si hay un tumor ulcerado y sangrante y factible de resecar o cuando pretendemos reducir masa tumoral para favorecer la acción de un tratamiento sistémico como la quimioterapia.

RESUMEN

Las dificultades en el enfoque terapéutico del cáncer de mama estriban en establecer si la enfermedad es loco-regional o sistémica, en el momento del diagnóstico.

La cirugía es una parte del tratamiento global del cáncer mamario.

Puede ser considerada: 1) Curativa, si logra la erradicación total de la enfermedad loco-regional y si en el momento de realizarla ésta no se ha diseminado a distancia. 2) *Eficaz* si logra restablecer un equilibrio huésped tumores, y 3) *Util* si permite paliar síntomas locales y contribuir a una mayor eficacia de los tratamientos sistémicos.

La cirugía y la radioterapia se combinan para el control local de la neoplasia.

Existen diferentes técnicas quirúrgicas que se describen con los fundamentos que esgrimen sus denfesores y los resultados obtenidos.

Se comentan la mastectomía radical clásica y sus modificaciones, las mastectomías ampliadas, la mastectomía simple y la tumorectomía o mastectomía parcial.

Se analizan en un conjunto los resultados en cuanto a sobrevida y en cuanto a control local de la enfermedad.

En este momento se hace difícil establecer el límite entre una enfermedad "curable" y una "incurable" como también entre una técnica quirúrgica potencialmente curativa y una paliativa, de allí que los criterios de operabilidad sean actualmente muy discutibles.

RADIOTERAPIA EN EL CANCER DE MAMA

Dr. JORGE MELLA GUERRA

RADIOTHERAPY IN BREAST CANCER

The goals of radiotherapy in the local control of breast cancer are analyzed.

The indications and results of preoperative and postoperative radiotherapy and radiotherapy alone are discussed.

The use of radiotherapy in diminished disease at some specific metastatic foci is briefly depicted.

HISTORIA

Gocht, en 1897, intentó por primera vez emplear las radiaciones ionizantes como tratamiento en el cáncer de la glándula mamaria. Antoine Beclere, 1904, presentó a la Sociedad de Cirugía de París, 40 casos de pacientes que padecían de cáncer de la mama inoperable, tratados con rayos X.

En 1914 con la aparición del tubo de rayos X llamado Coolidge, en los equipos de radioterapia, esta forma de tratamiento deja de ser experimental.

En 1922 Coutard, en la Fundación Curie de París, introduce, junto con Reogaud la técnica del fraccionamiento de la dosis de radiaciones en el tiempo, procedimiento denominado "Protracción de la dosis", técnica que hasta la fecha es empleada y que se considera fundamental en cualquier tratamiento de radioterapia anti-neoplásica, de acuerdo a las investigaciones radiológicas de las últimas dos décadas.

En 1928, en el Congreso Internacional de Radiología de Estocolmo, se consagra la radioterapia como un elemento fundamental en la terapéutica de las enfermedades neoplásicas.

INTRODUCCION

La radioterapia junto con la cirugía son los tratamientos fundamentales en el control loco-regional del cáncer de la mama, por esta razón, nos referiremos en esta primera parte, al tratamiento de radioterapia de cáncer de mama no diseminado, para dejar al último algunas indicaciones de la radioterapia en cáncer metastásico.

Existen diferentes formas como emplear la radioterapia en el cáncer de mama no diseminado, por esta razón, existen numerosas escuelas como ser: la técnica de la Fundación Curie (París), la técnica de Manchester (Inglaterra), los protocolos del Instituto Gustave Roussy (París), la técnica de Estocolmo (Suecia), la serie de Marsella; en América tenemos las escuelas del Memorial Hospital de New York, del N. O. Anderson Hospital de Houston, etc., todas estas formas de tratamiento son semejantes, con pequeñas variaciones, sobre un mismo tema y también con un resultado parecido.

EQUIPOS

Se habla mucho sobre los diferentes equipos a emplear en radioterapia, podemos resumir, que la mayoría de las técnicas se basan desde hace más de dos décadas en el uso del super-voltage, especialmente, desde la aparicióón en el mercado de la bomba de cobalto (1953), cuya energía es de 1.4 Mev. Un equipo de cobalto, con las características que presenta en la década 1980, tiene las garantías para efectuar cualquiera de las técnicas en el tratamiento del cáncer de mama no diseminado.

Además existen otros equipos más sofisticados con algunos detalles que supera al super-voltage, que se denominan Aceleradores Lineales de Electrones y

que dada su energía pasan a denominarse en radioterapia equipos de Megavoltage (4 — 6 — 12 Mev).

Por último se tiene un sistema que se denomina radioterapia intersticial, es decir, la fuente radiante en lugar, de estar fuera y retirada del cuerpo, se introduce dentro de la masa tumoral, en nuestro país existen las agujas de rádium que dada su complejidad y rigidez ya no se emplean y el alambre de Iridium[192], elemento muy útil para administrar una cantidad de radiación suplementaria, en un residuo tumoral pequeño, esta técnica se denomina "Sobreimpresión" con Iridium[192].

CLINICA

¿Por qué hablamos que la radioterapia es unos de los pilares fundamentales en los tratamientos del cáncer de mama no diseminado?

Para entender el problema debemos analizar los siguientes conceptos.

1. Enfermedad subclínica

Es aquélla que frente a los elementos clínicos que se tiene, la enfermedad no aparece, pero que dada la naturaleza del proceso, la enfermedad debería existir: por ejemplo un tumor T_1 del cuadrante externo con N_0 se sabe que entre el 15 y 22% existen ganglios positivos en la axila.

T_1 cuadrante interno, se sabe que el 30% los ganglios son positivos en la cadena de la mamaria interna.

N_{1B} axila: región supraclavicular clínicamente negativa, se sabe que un 26% la región supraclavicular sería positiva.

La enfermedad subclínica es controlada por la radioterapia entre un 90 y un 95% con una dosis de 50 Gray (5000 rads), en 5 semanas.

2. Dosis volumen-tumoral

En radioterapia es muy importante esta relación de dosis-volumen tumoral, un tumor de menos de 3 cm se controla con 60 Gray, no así un tumor de más de 5 cm por esta razón es de importancia el volumen tumoral para planificar y dosificar el tratamiento radiante.

3. Sobrevida del paciente

Actualmente es necesario considerar además de la sobrevida en el tiempo, la sobrevida en relación a la calidad de ella, por lo cual, se necesita evitar mutilaciones y recurrir a un cuarto elemento en la terapéutica de un cáncer de mama no diseminado, que sería la cirugía plástica.

Analizando estos parámetros clínicos podemos concluir que la radioterapia tendría las siguientes funciones:

1. Control del tumor (T).
2. Control regional de la enfermedad (N).
3. Evitar diseminación de la enfermedad (m).
4. Controlar la sobrevida en tiempo.
5. Controlar la calidad de sobrevida.

Todas estas funciones estarían dadas de acuerdo a una programación con los diferentes especialistas que entran a figurar en el control de cáncer de mama no diseminado: cirugía oncológica, patología, quimioterapia, endocrinología, cirugía plástica, psiquiatría y radioterapia.

Con una buena evaluación de cada una de estas especialidades se podría intentar controlar mejor esta enfermedad, tanto del punto de vista sobrevida en tiempo, como de estética y de calidad humana.

FORMAS DE RADIOTERAPIA

En general, la radioterapia en el tratamiento de cáncer de mama no diseminado, se emplea en relación al tiempo de la cirugía, por esta razón podemos hablar de radioterapia preoperatoria, radioterapia postoperatoria, radioterapia a título exclusivo y radioterapia postumorectomía.

RADIOTERAPIA PREOPERATORIA

1. Se destaca la escuela francesa, ellos preconizan irradiar a dosis alta (50 a 60 Gray), en cinco o seis semanas, la zona tumoral, glándula mamaria y las regiones ganglionares periféricas (axila, supraclavicular y mamaria interna correspondiente), y posteriormente entre la cuarta y quinta semana se efectuaría la cirugía.

Esta forma de radioterapia tendría por objeto los siguientes hechos:

a. Destruir las células malignas de crecimiento muy rápido.

b. Desvitalizar las células tumorales que podrían ser diseminadas durante el acto operatorio y por consecuencia se disminuiría la incidencia de metástasis.

c. Bloquear las vías linfáticas.

d. Transformar una lesión inoperable en potencialmente operable.

e. Disminuir la recidiva local.

f. Teóricamente aumentar la "inmunidad tumoral".

Las desventajas de este procedimiento podrían ser:

a. Aumentaría las dificultades técnicas quirúrgicas.

b. Posibilidades de metástasis durante el tiempo de tratamiento.

c. ¿Disminuiría la inmunidad sistémica?

INDICACIONES

La radioterapia preoperatoria en el tratamiento del cáncer de mama no diseminado estaría indicada:

a. En todos los tumores de mama que se encuentra en pousse evolutiva (PEV.), y cuya expresión máxima es el cáncer inflamatorio de mama.

b. En aquellos tumores que presentan hemorragias o sangramiento fuera de lo habitual al ser biopsiados.

c. En los tumores que han sido biopsiados en forma diferida y que pasa más de 10 días en resolver la terapéutica indicada.

d. En los tumores cuya localización están en los cuadrantes internos.

e. En los tumores del surco submamario.

f. En aquellos tumores que se encuentran por su tamaño o compromiso ganglionar, en el límite de la operabilidad.

Se presenta en el Cuadro Nº 1, un estudio hecho en el M. D. Anderson de Houston donde se puede observar que la radioterapia preoperatoria baja la incidencia del cáncer de la mama opuesta de un 18% a un 6,6% y en el Cuadro Nº 2 se puede observar que existe una disminución de la positividad de los ganglios axilares de un 39% a un 21%, y además una diferencia significativa en cuanto a las metástasis a distancia que es un 52,5% con cirugía primaria, en cambio con radioterapia preoperatoria esta incidencia baja a un 19% (Cuadro Nº 2).

RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

Esta es una forma de tratamiento radiante que se efectúa después de efectuada la cirugía, ya sea esta, una mastectomía radical con sus modificaciones o una mastectomía simple con todos sus agregados, esta modalidad de tratamiento sólo iría a establecer un control loco-regional de la enfermedad.

Sus indicaciones estarían dada por la clínica, por el tipo de cirugía y fundamentalmente por los hallazgos histológicos en la pieza operatoria.

Cuadro Nº 1

INCIDENCIA DE CANCER EN LA MAMA OPUESTA SEGUN TRATAMIENTO EFECTUADO

Estudio de 1234 pacientes 1959 al 1972 M. D. Anderson		
Mastectomia Radical	18 %	(51/287)
Mastectomia R. + Radioterapia pos-op.	10 %	(36/356)
Radioterapia pre-op. + Mastectomia Radical .	6.6%	(29/438)
Excisión + Radioterapia (Fletcher. 1978)	4 %	(6/153)

Cuadro Nº 2

EFECTO DE LA RADIOTERAPIA PREOPERATORIA SOBRE GANGLIOS AXILARES Y METASTASIS A DISTANCIA

	Ganglios axilares (+)	*Metástasis a distancia*
Radioterapia pre-op.	21% (21/ 99)	19 % (4/21)
Cirugía primaria	39% (76/106)	52,5% (40/76)

(Schrgrer, A.: La Radiotherapia preoperatoire dans le cancer du sein Bull. Cancer 62: 175, 1975)

que dada su energía pasan a denominarse en radioterapia equipos de Megavoltage (4 — 6 — 12 Mev).

Por último se tiene un sistema que se denomina radioterapia intersticial, es decir, la fuente radiante en lugar, de estar fuera y retirada del cuerpo, se introduce dentro de la masa tumoral, en nuestro país existen las agujas de rádium que dada su complejidad y rigidez ya no se emplean y el alambre de Iridium[192], elemento muy útil para administrar una cantidad de radiación suplementaria, en un residuo tumoral pequeño, esta técnica se denomina "Sobreimpresión" con Iridium[192].

CLINICA

¿Por qué hablamos que la radioterapia es unos de los pilares fundamentales en los tratamientos del cáncer de mama no diseminado?

Para entender el problema debemos analizar los siguientes conceptos.

1. Enfermedad subclínica

Es aquélla que frente a los elementos clínicos que se tiene, la enfermedad no aparece, pero que dada la naturaleza del proceso, la enfermedad debería existir: por ejemplo un tumor T_1 del cuadrante externo con N_0 se sabe que entre el 15 y 22% existen ganglios positivos en la axila.

T_1 cuadrante interno, se sabe que el 30% los ganglios son positivos en la cadena de la mamaria interna.

N_{IB} axila: región supraclavicular clínicamente negativa, se sabe que un 26% la región supraclavicular sería positiva.

La enfermedad subclínica es controlada por la radioterapia entre un 90 y un 95% con una dosis de 50 Gray (5000 rads), en 5 semanas.

2. Dosis volumen-tumoral

En radioterapia es muy importante esta relación de dosis-volumen tumoral, un tumor de menos de 3 cm se controla con 60 Gray, no así un tumor de más de 5 cm por esta razón es de importancia el volumen tumoral para planificar y dosificar el tratamiento radiante.

3. Sobrevida del paciente

Actualmente es necesario considerar además de la sobrevida en el tiempo, la sobrevida en relación a la calidad de ella, por lo cual, se necesita evitar mutilaciones y recurrir a un cuarto elemento en la terapéutica de un cáncer de mama no diseminado, que sería la cirugía plástica.

Analizando estos parámetros clínicos podemos concluir que la radioterapia tendría las siguientes funciones:

1. Control del tumor (T).
2. Control regional de la enfermedad (N).
3. Evitar diseminación de la enfermedad (m).
4. Controlar la sobrevida en tiempo.
5. Controlar la calidad de sobrevida.

Todas estas funciones estarían dadas de acuerdo a una programación con los diferentes especialistas que entran a figurar en el control de cáncer de mama no diseminado: cirugía oncológica, patología, quimioterapia, endocrinología, cirugía plástica, psiquiatría y radioterapia.

Con una buena evaluación de cada una de estas especialidades se podría intentar controlar mejor esta enfermedad, tanto del punto de vista sobrevida en tiempo, como de estética y de calidad humana.

FORMAS DE RADIOTERAPIA

En general, la radioterapia en el tratamiento de cáncer de mama no diseminado, se emplea en relación al tiempo de la cirugía, por esta razón podemos hablar de radioterapia preoperatoria, radioterapia postoperatoria, radioterapia a título exclusivo y radioterapia postumorectomía.

RADIOTERAPIA PREOPERATORIA

1. Se destaca la escuela francesa, ellos preconizan irradiar a dosis alta (50 a 60 Gray), en cinco o seis semanas, la zona tumoral, glándula mamaria y las regiones ganglionares periféricas (axila, supraclavicular y mamaria interna correspondiente), y posteriormente entre la cuarta y quinta semana se efectuaría la cirugía.

Esta forma de radioterapia tendría por objeto los siguientes hechos:

a. Destruir las células malignas de crecimiento muy rápido.

b. Desvitalizar las células tumorales que podrían ser diseminadas durante el acto operatorio y por consecuencia se disminuiría la incidencia de metástasis.

c. Bloquear las vías linfáticas.

d. Transformar una lesión inoperable en potencialmente operable.

e. Disminuir la recidiva local.

f. Teóricamente aumentar la "inmunidad tumoral".

Las desventajas de este procedimiento podrían ser:

a. Aumentaría las dificultades técnicas quirúrgicas.

b. Posibilidades de metástasis durante el tiempo de tratamiento.

c. ¿Disminuiría la inmunidad sistémica?

INDICACIONES

La radioterapia preoperatoria en el tratamiento del cáncer de mama no diseminado estaría indicada:

a. En todos los tumores de mama que se encuentra en pousse evolutiva (PEV.), y cuya expresión máxima es el cáncer inflamatorio de mama.

b. En aquellos tumores que presentan hemorragias o sangramiento fuera de lo habitual al ser biopsiados.

c. En los tumores que han sido biopsiados en forma diferida y que pasa más de 10 días en resolver la terapéutica indicada.

d. En los tumores cuya localización están en los cuadrantes internos.

e. En los tumores del surco submamario.

f. En aquellos tumores que se encuentran por su tamaño o compromiso ganglionar, en el límite de la operabilidad.

Se presenta en el Cuadro Nº 1, un estudio hecho en el M. D. Anderson de Houston donde se puede observar que la radioterapia preoperatoria baja la incidencia del cáncer de la mama opuesta de un 18% a un 6,6% y en el Cuadro Nº 2 se puede observar que existe una disminución de la positividad de los ganglios axilares de un 39% a un 21%, y además una diferencia significativa en cuanto a las metástasis a distancia que es un 52,5% con cirugía primaria, en cambio con radioterapia preoperatoria esta incidencia baja a un 19% (Cuadro Nº 2).

RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

Esta es una forma de tratamiento radiante que se efectúa después de efectuada la cirugía, ya sea esta, una mastectomía radical con sus modificaciones o una mastectomía simple con todos sus agregados, esta modalidad de tratamiento sólo iría a establecer un control loco-regional de la enfermedad.

Sus indicaciones estarían dada por la clínica, por el tipo de cirugía y fundamentalmente por los hallazgos histológicos en la pieza operatoria.

Cuadro Nº 1

INCIDENCIA DE CANCER EN LA MAMA OPUESTA SEGUN TRATAMIENTO EFECTUADO

Estudio de 1234 pacientes 1959 al 1972 M. D. Anderson		
Mastectomia Radical	18 %	(51/287)
Mastectomia R. + Radioterapia pos-op.	10 %	(36/356)
Radioterapia pre-op. + Mastectomia Radical	6.6%	(29/438)
Excisión + Radioterapia (Fletcher. 1978)	4 %	(6/153)

Cuadro Nº 2

EFECTO DE LA RADIOTERAPIA PREOPERATORIA SOBRE GANGLIOS AXILARES Y METASTASIS A DISTANCIA

	Ganglios axilares (+)	*Metástasis a distancia*
Radioterapia pre-op.	21% (21/ 99)	19 % (4/21)
Cirugía primaria	39% (76/106)	52,5% (40/76)
(Schrgrer, A.: La Radiotherapia preoperatoire dans le cancer du sein Bull. Cancer 62: 175, 1975)		

Esta forma de radioterapia consiste en irradiar el lecho op. y regiones ganglionares periféricas (axilar, supraclavicular y mamaria interna correspondiente) a una dosis mínima de 50 Gray en cinco semanas.

¿Cuándo se irradia lecho op. y o regiones ganglionares después de una mastectomía radical?

Lecho operatorio: en general después de una mastectomía radical *bien indicada*, el lecho op. no se irradia, sin embargo existen algunas indicaciones como ser:

El estudio ganglionar de la axila revela que más del 80% de los ganglios están positivos, cuando el patólogo nos informa infiltración de los vasos linfáticos peritumorales y cuando existe compromiso tumoral del dermis (Cuadro Nº 3).

Regiones ganglionares: después de una mastectomía radical se deben irradiar las regiones ganglionares cuando la localización del tumor (T) está en región retroareolar o cuadrantes internos, cuando el compromiso ganglionar de la axila el patólogo nos informará de la existencia de 4 o más ganglios positivos.

Nota: Se ha subrayado y se insiste en la indicación de la mastectomía radical ya sea total o modificada, dado que en el caso que este procedimiento quirúrgico se hubiera practicado en lesión tumoral que no estuviera indicada, es lógico que la radioterapia postoperatoria debería efectuarse en todas sus formas.

Mastectomía simple: después de efectuada una mastectomía simple (de cualquiera de sus formas), la radioterapia está indicada en forma perentoria, por lo tanto debe completar el tratamiento de la cirugía. Aquí se destaca la escuela inglesa de Mc. Whirter (Escocia). Este tratamiento irradia siempre tanto el lecho operatorio como las regiones ganglionares periféricas correspondiente, se insiste en la importancia de la discusión en equipos y el establecimiento de un protocolo en conjunto con los cirujanos, de esta forma el radioterapeuta podría administrar y planificar en forma más precisa las dosis y las regiones e irradiar después de la intervención quirúrgica (Cuadro Nº 4).

Cuadro Nº 3

SOBRE-VIDA A 10 AÑOS. CANCER DE MAMA
MASTECTOMIA RADICAL Y MASTECTOMIA RADICAL + RADIOTERAPIA POST-OP.

	Mastectomia Radical'— NSABP	*Mastectomia R. + Radioterapia post-op MDAH*
Todos los pacientes	25 '%	47%
1 a 3 ganglios axilares (+)	37 %	54%
sobre 4 ganglios axilares (+)	13,5%	36%
Fletcher - (1977)		

Cuadro Nº 4

SOBREVIDA A 10 AÑOS. CANCER DE MAMA
MASTECTOMIA SIMPLE O SIMPLE EXTENDIDA + RADIOTERAPIA POSTOP.

	Clinicamente favorable	*Clinicamente desfavorable*	*Tumores resecables sin márgenes*
Nº pacientes	68	212	141
% 10 años	66%	39%	23%
Recidivas: Regiones lecho op. o pared costal			
Axila	6%	6%	14%
supraclavicular	—	4.6%	3%
(Fletcher - 1977)	1.5%	2.4%	2.6%

RADIOTERAPIA A TITULO EXCLUSIVO

La escuela francesa encabezada por la Fundación Curie, son los partidarios más entusiastas en este tipo de tratamiento.

Ellos consideran que la cirugía debiera efectuarse solamente en los casos donde fracasa la radioterapia y en esta forma pueden ellos analizar en forma práctica la radiosensibilidad de los diferentes tumores de la mama.

La radioterapia a título exclusivo consiste en irradiar toda la glándula y las regiones ganglionares periféricas correspondiente (mamaria interna, axila, fosa supraclavicular).

La dosis de radiación a administrar a nivel de la glándula es de 60 Gray en 6 semanas, a esta altura el tratamiento se analiza la evolución de la masa tumoral. En caso que no hubiese respuesta se considera el proceso radiorresistente y se recurre a la cirugía, en caso, que el tumor se hubiera reducido de tamaño, la radioterapia a nivel de la glándula continúa y en algunos casos se llega a 80 y 90 Gray (nótese que aquí entra a jugar el concepto ya analizado de dosis-volumen tumoral), en las regiones ganglionares periféricas las dosis fluctúan entre 50 y 60 Gray.

Los resultados a 5 y 10 años con este tipo de tratamiento son semejantes en general a los otros tratamientos del cáncer de la mama no diseminado, con la diferencia que un 60% de las mujeres conservarían su glándula mamaria (Cuadro Nº 5).

Cuadro Nº 5-a

RADIOTERAPIA A TITULO EXCLUSIVO
CANCER DE MAMA
RESULTADOS A 5 AÑOS FUNDACION CURIE

Estado	*Nº casos*	*Sobrevida absoluta NED*
T_2 N_0	136	112— (82%)
T_2 N_1b	67	44— (65%)
T_3 N_1a	86	56— (64%)
T_3 N_1b	105	56 (53%)
Total	394	268 (68%)

Cuadro N: 5-b

RADIOTERAPIA A TITULO EXCLUSIVO
CANCER DE MAMA
RESULTADOS A 10 AÑOS. FUNDACION CURIE.

Estado	*Nº casos*	*Sobrevida NED*
T_2 N_1a	67	42— (62%)
T_2 N_1b	34	13— (38%)
T_3 N_1a	38	14— (36%)
T_3 N_1b	51	13— (25%)
Total	190	82— (43%)

TUMORECTOMIA Y RADIOTERAPIA

Esta forma de tratamiento la hemos dejado para el final dado que necesitan dos circunstancias especiales.

a. El tamaño del tumor no debe ser más de 3 cm como máximo, (esta condición no es 100% precisa ya que existen escuelas que van van más allá de 3 cm como tamaño máximo).

b. Que N sea clínicamente negativa (N_0).

Cuando se reúnen estas dos condiciones se efectúa la tumorectomía y posteriormente (no más de 7 días), se inicia un tratamiento de radioterapia a nivel de la glándula y de las regiones ganglionares periféricas, axila, mamaria interna y supraclavicular correspondiente. La dosis de radioterapia a administrar a nivel de los ganglios periféricos fluctuaría entre 50 a 55 Gray y a nivel de la glándula una dosis de 50 Gray más una sobreimpresión de la cicatriz operatoria de 10 Gray.

Con esta forma de tratamiento se cumpliría la filosofía en el tratamiento del cáncer de mama de tener una alta sobrevida en tiempo (semejante a la mastectomía radical), y también una buena calidad de sobrevida dado que se conservan ambas glándulas mamarias (Cuadro Nº 6).

Para llegar a efectuar este tipo de tratamiento y tener tanto una buena calidad de sobrevida y un tiempo real semejante a las prácticas mutilantes, es necesario además trabajar con un equipo clínico que nos lleve a un diagnóstico oportuno, para esto es necesario una educación al público en general, una educación a la población médica, un

Cuadro Nº 6

TUMORECTOMIA Y RADIOTERAPIA

Serie	Nº pacientes		Sobrevida 5 años	Sobrevida 10 años
Calle (París)	362	$T_1 - T_2$ menos 3 cms.	83%	70%
Pierquin (París)	177	$T_1 - T_2$ menos 3 cms.	93%	—
Montague (Houston)	162	$T_1 - T_2$ menos 5 cms.	93%	—
Levene (Harvard)	184	T_1 —	96%	—
		T_2 —	93%	

screening a la población de alto riesgo, ya sea con mamografía o xerografía, un equipamiento de los servicios de radioterapia de acuerdo a lo descrito en un comienzo. Así podremos llegar más tranquilo cuando se nos presenta tratar cáncer de mama.

Por último se analiza *la radioterapia en el cáncer de mama diseminado.*

En estos pacientes se emplea la radioterapia en forma paliativa, esto significa administrar una menor dosis de radiación en un menor tiempo, en esta forma se molesta menos al paciente (dosis máxima 20 a 30 Gray), sus indicaciones estarían dadas por la localización de las metástasis, es decir, donde el paciente tenga dolor o problema de tipo neurológico, por lo tanto es perentoria la irradiación del cerebro en caso de metástasis cerebral, la localización de metástasis en la base de cráneo, en la columna vertebral u cualquiera otra zona ósea que esté produciendo molestias dolorosas, otras de las indicaciones como paliación son las metástasis a nivel de mediastino y las recidivas a nivel del lecho operatorio, y además se puede usar la radioterapia como paliativa asociada a una quimioterapia, lo cual estaría, especialmente indicada en la metástasis ósea que aparece durante un tratamiento con drogas.

Como conclusión la radioterapia paliativa no conduce a aumentar la sobrevida del paciente sino más bien a hacer mejor la poca sobrevida de su enfermedad.

RESUMEN

Se analizan los objetivos de la radioterapia en el control local del Ca de mama.

Se comentan las indicaciones y resultados de la radioterapia preoperatoria, postoperatoria a título exclusivo.

Se enfoca brevemente el uso de la radioterapia en la enfermedad diseminada en algunos focos metastásicos determinados.

TRATAMIENTO HORMONAL DEL CANCER DE MAMA

Dra. IVONNE PABST

(Servicio y Departamento de Cirugía. Unidad de Patología Mamaria. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile).

ENDOCRINE THERAPY IN BREAST CANCER

The participation of a hormonal factor in the development of breast cancer is obvious. The action of diverse hormones has been described: Estrogens, prolactin, Adrenal and Thyroid hormones. During the fifties, hormone therapy was initiated demonstrating palliative, temporal and selective effects. Some clinical facts point towards hormone dependence, but the study of hormone receptors is what has allowed a better selection.

In order to evaluate response objective criteria must be used. With the different treatments used satisfactory results are attained in 30 to 60% of the cases reaching 1 to 2 year remissions.

There are ablative endocrine treatments directed towards the excision of hormone producing glands (oophorectomy, adrenalectomy, hypophysectomy) and also additive treatments with the use of Androgens, Estrogens, Antiestrogens, Progesterone or medical Adrenalectomy with corticosteroids and aminoglutethamide. The basis, indications and results of each are analyzed.

At present the treatments most commonly used are oophorectomy in premenopausic and antiestrogens in postmenopausic patients.

Es indudable que existe una participación hormonal en el desarrollo del cáncer mamario. Desde luego hay una serie de hechos epidemiológicos que la apoyan: sabemos de la influencia de los ciclos menstruales, de la edad de la menarquia, de la menopausia, de los embarazos, etc. El factro racial y la predisposición familiar también podrían actuar a través de la herencia de un terreno endocrino determinado.

Sin embargo, existen muchas dificultades para estudiar esta participación hormonal:

a. Las mediciones de los niveles hormonales son difíciles y fluctuantes.

b. Para estudiar una determinada hormona se la administra o retira, pero es difícil establecer si el efecto obtenido se debe a acción directa de la misma, o a sus metabolitos, o indirecta a través de las modificaciones en el nivel de otra hormona. Igualmente puede actuar a través de cambios en el sistema inmunológico, en el equilibrio hidroelectrolítico o en otro sistema.

c. El estudio de las características endocrinas en el momento del diagnóstico puede ser muy diferente al medio hormonal que existía cuando se gestó la enfermedad, sobre todo si consideramos el largo período subclínico del cáncer mamario.

En etapas más avanzadas la alteración hormonal podría ser una consecuencia de la enfermedad más que una causa.

d. Experimentalmente se han hecho numerosos estudios en roedores pero hay diferencias entre el cáncer mamario de éstos y el humano.

El cáncer mamario del ratón, de origen viral, no metastatiza y no es hormonodependiente y el de las ratas, inducido por D.M.B.A. (dimetil benzantraceno) que tiene alguna similitud por su hormonodependencia y su capacidad de diseminar tampoco es comparable.

A través de una serie de investigaciones pareciera concluirse que el cáncer mamario no es inducido por las hormonas pero que un determinado carcinógeno actuaría mejor si encuentra un ambiente endocrino favorable.

Son varias las hormonas a las que se les atribuye importancia.

a. Estrógenos

Hay un hecho clínico evidente. La extirpación de ovarios, suprarrenales e hipófisis, glándulas que directa o indirectamente producen estrógenos, permite obtener remisiones de cánceres avanzados. Esto hace pensar que la hormona tiene alguna participación en el curso de la enfermedad.

La experimentación en roedores, con las limitaciones que puedan significar cánceres no idénticos, ha permitido establecer que la administración de dosis pequeñas y mantenidas de estrógenos estimula el crecimiento tumoral. No se ha logrado establecer en estos mismos estudios que la hormona aumente la incidencia de cáncer en las ratas, logrando sólo que se manifieste a menor edad.

Los que se han preocupado del peligro que producen los estrógenos exógenos en la mujer también concluyen que no aumentarían el número de cánceres esperados pero podrían estimular o "despertar" cánceres previamente existentes.

Es posible que la acción de los estrógenos no sea directa sino a través de la prolactina o al menos de algún factor hipofisiario ya que no actúan en seres hipofisectomizados.

Para algunos, la participación de los estrógenos dependería de la *dosis*, necesitándose una dosis óptima para el desarrollo, bajo la cual o sobre la cual, serían ineficaces. Esto explicaría su capacidad de incendiar el cáncer en una mujer joven y de frenarlo en una de edad avanzada.

Para otros el problema no estriba en la dosis sino en *tipo*. El estradiol sería altamente cancerígeno mientras el estriol no lo sería y en cambio podría competir con el primero a nivel de los receptores celulares.

Koreman opina que los estrógenos constituyen un riesgo cuando no se encuentran *compensados* por la progesterona y que los dos períodos de ciclos anovulatorios: pubertad y climaterio dejarían una puerta abierta a la acción del cancerígeno.

b. Prolactina

La prolactina pareciera ser en este momento la hormona más importante ya que su sola administración en animales ovariectomizados, suprarrenalectomizados e hipofisectomizados logra activar un cáncer mamario.

En nuestro país, el Dr. Iglesias estudió un tumor hipofisiario espontáneo y trasplantable que al parecer sólo produce prolactina. Animales injertados con este tumor desarrollan neoplasias mamarias sin presentar signos de hiperestrogenismo.

En el cáncer mamario de las ratas inducido por virus, la prolactina participaría en la transformación de nódulos hiperplásicos hacia la malignidad pero una vez desarrollado el cáncer no pareciera necesaria su presencia para la mantención y crecimiento.

En clínica no se han encontrado diferencias significativas en los niveles séricos de prolactina entre enfermas cancerosas y la población general.

Los inhibidores de la producción de prolactina (Levodopa y Ergoderivados) no han dado los resultados esperados y aún cuando se ha obtenido paliación del dolor se han descrito pocas remisiones objetivas y por períodos breves. Es posible que la Levodopa y la Bromoergocriptina tengan poca acción frenadora.

c. Hormonas suprarrenales

La androstenediona parece tener importancia a través de su conversión en estrona a nivel periférico siendo una importante fuente de estrógenos en la mujer postmenopáusica.

Bulbrook ha estudiado desde hace varios años la relación entre la eliminación de etiocolanolona e hidroxicorticoides y su participación en la génesis del cáncer mamario, el pronóstico y la respuesta a los tratamientos hormonales. Concluye que la baja eliminación de metabolitos androgénicos suprarrenales (etiocolanolona y dehidroepiandrosterona) en relación a los 17-OHCS favorecería el desarrollo del cáncer mamario y que esta alteración precedería a la aparición del cáncer en más de 10 años.

Establece una discriminante D = 80-80 (17 OHCS ± Etiocolanolona que de ser negativa (baja eliminación de etiocolanolona) indicaría que los tumores son de mal pronóstico y hormonoindependientes.

d. Hormonas tiroideas

Se ha sugerido que la disfunción tiroidea o la administración de tiroxina predisponen al cáncer mamario. La literatura es confusa.

La mayor incidencia de cáncer de mama en las mujeres europeas con respecto a las orientales podría deberse al bajo contenido de iodina en la dieta de las primeras.

Queda mucho por conocer sobre la relación de iodina, TSH y hormona tiroidea en el metabolismo de la mama y su carcinogénesis.

Varios trabajos inclinan a pensar que el cáncer de mama es más frecuente en el hipotiroidismo y raro en el hipertiroidismo.

Mittra sostiene que las mujeres con cáncer mamario tienen niveles subnormales de hormona tiroidea y ello sensibiliza el epitelio a niveles normales de prolactina.

Queda mucho por investigar sobre la participación de las hormonas en la génesis y desarrollo del cáncer mamario. Los resultados obtenidos en los distintos centros de investigación son contradictorios. Sin embargo, desde el punto de vista terapéutico la administración de hormonas o la supresión de sus fuentes productoras han aportado algunos beneficios aún cuando sus mecanismos de acción no sean del todo claro.

Beatson, en 1896, demuestra por primera vez que las metástasis de un cáncer de mama podían regresar transitoriamente después de una ooforectomía y Huggins, en la década del 50 inicia la era de la hormonoterapia del cáncer mamario.

Hasta el momento los tratamientos hormonales han demostrado un efecto *paliativo* (no curativo), *temporal* (tarde o temprano dejan de actuar) y *selectivo* (sólo responde un 30 a 50% de las pacientes).

Aparentemente este efecto paliativo, temporal y selectivo se debería a que los tumores estarían constituidos por un porcentaje variable de células hormonodependientes y hormonoindependientes.

Las primeras serían destruidas por el cambio endocrino pero serían posteriormente reemplazadas por la población de células no dependientes.

Es evidente que si sólo responde en forma satisfactoria a los tratamientos de este tipo un 30 a 50% de las enfermas el ideal es poder seleccionarlas previamente a su empleo pero aunque se ha trabajado en este terreno, no se ha alcanzado la meta esperada.

La *observación clínica* permite establecer algunos hechos:

a. Mientras más largo es el período libre de síntomas (plazo entre la aparición del tumor primario y la aparición de metástasis a distancia), mayores son las posibilidades de éxito con hormonoterapia.

b. La respuesta satisfactoria frente a un primer tratamiento hormonal sugiere que una segunda terapia de esta índole también puede ser efectiva.

c. El sitio de las metástasis también importante ya que hay localizaciones de pobre respuesta como son las hepáticas, las cerebrales y la linfangitis carcinomatosa pulmonar y otras de mejor pronóstico como las de partes blandas (cutáneas y ganglionares) que obtienen mejores resultados. Las metástasis óseas se benefician subjetivamente en cuanto a sedación del dolor pero pocas veces hay reparación objetiva.

El estudio *histopatológico* da pocas luces con respecto a la hormonodependencia si bien últimamente pareciera apreciarse una mejor respuesta en los lobulillares. En todo caso ni el tipo histológico ni el grado de diferenciación parecen influir.

Hace algunos años despertó entusiasmo, pero sin éxito, el estudio de la cromatina sexual como criterio de selección.

RECEPTORES HORMONALES

En el tejido canceroso de la mama se han encontrado proteínas citoplasmáticas y nucleares que captan hormonas. Aproximadamente 2/3 de las pacientes con cáncer de mama tienen estrógenos receptores (ER) en el tumor. El status de ER no depende de la histología.

En la última década el estudio de los receptores hormonales ha contribuido en forma importante a la orientación del pronóstico y tratamiento del cáncer mamario.

Se han estudiado los receptores de estrógeno, progesterona, prolactina, corticoides, somatotrofina e insulina en el tejido tumoral. Sólo los dos primeros han revelado utilidad.

La determinación de ER (receptores de estrógenos) y PgR (receptores de progesterona) en el tumor primario permite establecer un *pronóstico*. Las enfermas con ER (+) y PgR (+) tienen mejor pronóstico. Si en una enferma se suman dos factores importantes de mal pronóstico como es la presencia de metástasis axilares y ausencia de ER y PgR se ha publicado que en el curso de los 18 meses que siguen al tratamiento primario, el 50% presenta recurrencia de la enfermedad (local o general).

La mayor utilidad de los estudios de receptores hormonales es permitir la predicción de la respuesta a la hormonoterapia con mayor certeza aunque no con exactitud.

Un 60% de las pacientes con ER (+) y sólo 1 a 2% de las con ER (—) se benefician con tratamientos hormonales.

No sólo es útil el estudio cualitativo de los ER sino también el cuantitativo ya que a mayor cantidad de fentomoles por mg de proteína mayores probabilidades de hormonodependencia.

La investigación de los PgR ha permitido mejorar la selección. Aquellos tumores con ER (+) y PgR (+) tienen un 60 a 70% de posibilidades de éxito con terapias hormonales y en aquellas con ambos receptores negativos la respuesta es prácticamente nula.

Las metástasis pueden tener menor cantidad de receptores que el tumor primitivo.

Las premenopáusicas tienen tumores con menos proporción de ER (+). Esto se ha tratado de explicar porque los receptores estarían hipotéticamente ocupados por los propios estrógenos, por un mayor traslado de éstos al núcleo o por una inhibición que la progesterona ejercería sobre los ER pero la razón exacta no se conoce.

Es difícil explicar por qué enfermas con ER (+) no responden a los tratamientos. Se ha sugerido que podría haber un defecto en la síntesis o función de estos ER. También por el origen multicelular del cáncer de mama algunas células serían ER (+) y otras ER (—).

Evaluación de la respuesta

Así como han habido dificultades para seleccionar las enfermas a tratar con adición o sustracción de hormonas, tampoco hay un criterio uniforme para establecer qué se considera como éxito de tratamiento.

Sabemos que cánceres dejados a su evolución presentan períodos de estabilización espontánea que no deben ser atribuidos al tratamiento de allí que es muy importante estudiar muy bien a las pacientes y ceñirse a ciertas reglas para valorar los resultados.

Existen muchos criterios. El más usado es el que establece y considera como:

a. Remisión completa: cuando hay desaparición de toda evidencia clínica de enfermedad, incluso reparación de metástasis osteolíticas.

b. Remisión parcial: cuando hay reducción en más de un 50% de todas las lesiones medibles y del 75% o más de las pobremente mensurables.

c. Estabilización: cuando se aprecia una reducción de menos del 50% o aumento en menos del 25% de las lesiones preexistentes sin aparición de nuevos focos.

d. Progresión: cuando hay un aumento de más del 25% de las lesiones descritas o aparición de nuevos focos.

Nosotros hemos usado un criterio más simple y consideramos:

Exito: Respuesta objetiva (mejoría medible de imágenes radiológicas o lesiones visibles) y por más de 6 meses. Las mejorías subjetivas (mejor apetito, menos dolor, mejoría del estado general) si bien satisfacen al médico y a la paciente, pueden ser atribuidas a diversos factores de modo que no deben ser consideradas como éxito en una tabulación de resultados.

Fracaso relativo: a) Respuesta objetiva menor de 6 meses pero mayor de dos meses. b) Mejoría subjetiva importante por más de 3 meses. c) Detención o estabilización de lesiones objetivas por más de 6 meses.

En resumen, hay un beneficio que no puede considerarse éxito pero que ha brindado alguna satisfacción.

Fracaso absoluto: Respuesta nula o muy pobre.

ANALISIS DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS HORMONALES

Ooforectomía

Fundamentos:

La extirpación de los ovarios se fundamenta en la eliminación de la principal fuente productora de estrógenos en la mujer premenopáusica.

Indicaciones:

Estaría indicada como el primer tratamiento hormonal a usar en una mujer joven aún menstruante.

La frenación del ovario puede realizarse por radioterapia, pero su acción es más lenta y está expuesta a mayores complicaciones (rectitis o cistitis actínica) por lo que en general se prefiere la extirpación quirúrgica que es una técnica fácil, al alcance de cualquier centro hospitalario.

Resultados:

Se obtiene éxito en el 30 a 60% de los casos, según el criterio de selección y de valoración de los resultados, con un tiempo promedio de regresión de un año; 30 a 35% de éxitos sin medición previa de los receptores hormonales y 60% si las enfermas fueron seleccionadas como portadoras de cánceres con ER (+) y PgR (+).

Suprarrenalectomía

Fundamentos:

Eliminación de la principal fuente productora de estrógenos después de la supresión de la actividad ovárica natural (climaterio) o artificial (castración). La suprarrenal produce principalmente andrógenos (androstenediona) que sufren en la periferia una conversión de estrógenos (estrona).

Indicaciones:

En la postmenopáusica o previamente ooforectomizada.

Es una operación mayor que involucra un cierto riesgo quirúrgico y que requiere tratamiento de mantención (corticoides y mineralocorticoides) de modo que tiene limitaciones en su indicación. Debería plantearse de preferencia en aquellas enfermas que suponemos hormonodependientes por estudio previo de receptores hormonales o por antecedentes clínicos (largo período libre de síntomas o respuesta satisfactoria previa a otro tratamiento hormonal).

Tampoco deben supervalorarse los riesgos. Un buen cirujano general puede realizarla y una paciente responsable puede seguir sin problemas un tratamiento de mantención.

Resultados:

Se señalan remisiones parciales o completas en un 35% por más de 6 meses. Un 18% obtiene beneficios por más de un año, un 12% por más de 18 meses y un 6% por más de 2 años. En las enfermas ER (+) y PgR (+) los porcentajes de remisión suben al 60%.

Nosotros hemos operado pocas enfermas (aproximadamente 15) porque hemos preferido la hipofisectomía lo que nos permite tabular los resultados.

RECEPTORES HORMONALES

En el tejido canceroso de la mama se han encontrado proteínas citoplasmáticas y nucleares que captan hormonas. Aproximadamente 2/3 de las pacientes con cáncer de mama tienen estrógenos receptores (ER) en el tumor. El status de ER no depende de la histología.

En la última década el estudio de los receptores hormonales ha contribuido en forma importante a la orientación del pronóstico y tratamiento del cáncer mamario.

Se han estudiado los receptores de estrógeno, progesterona, prolactina, corticoides, somatotrofina e insulina en el tejido tumoral. Sólo los dos primeros han revelado utilidad.

La determinación de ER (receptores de estrógenos) y PgR (receptores de progesterona) en el tumor primario permite establecer un *pronóstico*. Las enfermas con ER (+) y PgR (+) tienen mejor pronóstico. Si en una enferma se suman dos factores importantes de mal pronóstico como es la presencia de metástasis axilares y ausencia de ER y PgR se ha publicado que en el curso de los 18 meses que siguen al tratamiento primario, el 50% presenta recurrencia de la enfermedad (local o general).

La mayor utilidad de los estudios de receptores hormonales es permitir la predicción de la respuesta a la hormonoterapia con mayor certeza aunque no con exactitud.

Un 60% de las pacientes con ER (+) y sólo 1 a 2% de las con ER (—) se benefician con tratamientos hormonales.

No sólo es útil el estudio cualitativo de los ER sino también el cuantitativo ya que a mayor cantidad de fentomoles por mg de proteína mayores probabilidades de hormonodependencia.

La investigación de los PgR ha permitido mejorar la selección. Aquellos tumores con ER (+) y PgR (+) tienen un 60 a 70% de posibilidades de éxito con terapias hormonales y en aquellas con ambos receptores negativos la respuesta es prácticamente nula.

Las metástasis pueden tener menor cantidad de receptores que el tumor primitivo.

Las premenopáusicas tienen tumores con menos proporción de ER (+). Esto se ha tratado de explicar porque los receptores estarían hipotéticamente ocupados por los propios estrógenos, por un mayor traslado de éstos al núcleo o por una inhibición que la progesterona ejercería sobre los ER pero la razón exacta no se conoce.

Es difícil explicar por qué enfermas con ER (+) no responden a los tratamientos. Se ha sugerido que podría haber un defecto en la síntesis o función de estos ER. También por el origen multicelular del cáncer de mama algunas células serían ER (+) y otras ER (—).

Evaluación de la respuesta

Así como han habido dificultades para seleccionar las enfermas a tratar con adición o sustracción de hormonas, tampoco hay un criterio uniforme para establecer qué se considera como éxito de tratamiento.

Sabemos que cánceres dejados a su evolución presentan períodos de estabilización espontánea que no deben ser atribuidos al tratamiento de allí que es muy importante estudiar muy bien a las pacientes y ceñirse a ciertas reglas para valorar los resultados.

Existen muchos criterios. El más usado es el que establece y considera como:

a. Remisión completa: cuando hay desaparición de toda evidencia clínica de enfermedad, incluso reparación de metástasis osteolíticas.

b. Remisión parcial: cuando hay reducción en más de un 50% de todas las lesiones medibles y del 75% o más de las pobremente mensurables.

c. Estabilización: cuando se aprecia una reducción de menos del 50% o aumento en menos del 25% de las lesiones preexistentes sin aparición de nuevos focos.

d. Progresión: cuando hay un aumento de más del 25% de las lesiones descritas o aparición de nuevos focos.

Nosotros hemos usado un criterio más simple y consideramos:

Exito: Respuesta objetiva (mejoría medible de imágenes radiológicas o lesiones visibles) y por más de 6 meses. Las mejorías subjetivas (mejor apetito, menos dolor, mejoría del estado general) si bien satisfacen al médico y a la paciente, pueden ser atribuidas a diversos factores de modo que no deben ser consideradas como éxito en una tabulación de resultados.

Fracaso relativo: a) Respuesta objetiva menor de 6 meses pero mayor de dos meses. b) Mejoría subjetiva importante por más de 3 meses. c) Detención o estabilización de lesiones objetivas por más de 6 meses.

En resumen, hay un beneficio que no puede considerarse éxito pero que ha brindado alguna satisfacción.

Fracaso absoluto: Respuesta nula o muy pobre.

ANALISIS DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS HORMONALES

Ooforectomía

Fundamentos:

La extirpación de los ovarios se fundamenta en la eliminación de la principal fuente productora de estrógenos en la mujer premenopáusica.

Indicaciones:

Estaría indicada como el primer tratamiento hormonal a usar en una mujer joven aún menstruante.

La frenación del ovario puede realizarse por radioterapia, pero su acción es más lenta y está expuesta a mayores complicaciones (rectitis o cistitis actínica) por lo que en general se prefiere la extirpación quirúrgica que es una técnica fácil, al alcance de cualquier centro hospitalario.

Resultados:

Se obtiene éxito en el 30 a 60% de los casos, según el criterio de selección y de valoración de los resultados, con un tiempo promedio de regresión de un año; 30 a 35% de éxitos sin medición previa de los receptores hormonales y 60% si las enfermas fueron seleccionadas como portadoras de cánceres con ER (+) y PgR (+).

Suprarrenalectomía

Fundamentos:

Eliminación de la principal fuente productora de estrógenos después de la supresión de la actividad ovárica natural (climaterio) o artificial (castración). La suprarrenal produce principalmente andrógenos (androstenediona) que sufren en la periferia una conversión de estrógenos (estrona).

Indicaciones:

En la postmenopáusica o previamente ooforectomizada.

Es una operación mayor que involucra un cierto riesgo quirúrgico y que requiere tratamiento de mantención (corticoides y mineralocorticoides) de modo que tiene limitaciones en su indicación. Debería plantearse de preferencia en aquellas enfermas que suponemos hormonodependientes por estudio previo de receptores hormonales o por antecedentes clínicos (largo período libre de síntomas o respuesta satisfactoria previa a otro tratamiento hormonal).

Tampoco deben supervalorarse los riesgos. Un buen cirujano general puede realizarla y una paciente responsable puede seguir sin problemas un tratamiento de mantención.

Resultados:

Se señalan remisiones parciales o completas en un 35% por más de 6 meses. Un 18% obtiene beneficios por más de un año, un 12% por más de 18 meses y un 6% por más de 2 años. En las enfermas ER (+) y PgR (+) los porcentajes de remisión suben al 60%.

Nosotros hemos operado pocas enfermas (aproximadamente 15) porque hemos preferido la hipofisectomía lo que nos permite tabular los resultados.

HIPOFISECTOMÍA

Fundamentos:

Supresión de la fuente productora de prolactina, somatotrofina (que podrían tener una participación directa en el crecimiento tumoral), gonadotrofinas y ACTH (que llevarían a la frenación ovárica y suprarrenal).

Técnicas: La hipofisectomía puede realizarse quirúrgicamente, a cielo abierto, por craneotomía, o por implantación de Y_{90} (Itrio 90) en la silla turca por cirugía estereotóxica. Es el método que hemos empleado en nuestras pacientes ya que ofrece pocos riesgos. En estos casos puede realizarse con anestesia local o general.

Indicaciones:

Lo mismo que la adrenalectomía es una cirugía mayor. La terapia de mantención suele ser más fácil por la persistencia de los mineralocorticoides (éstos no son frenados por la ausencia de ACTH). Requieren sustitución de corticoides y extracto tiroideo.

Puede indicarse a cualquier edad en enfermas relativas buenas condiciones generales.

Es recomendable seleccionar las pacientes en forma prudente.

Resultados:

Los porcentajes de respuesta en enfermas no seleccionadas de acuerdo a los receptores hormonales alcanza al 30 o 40 por ciento en las distintas series.

Nosotros en una revisión que hicimos años atrás obtuvimos un 25% de éxito que sumado a un 13,6% de fracasos relativos dio un resultado satisfactorio en el 38,6% (en 52 hipofisectomizadas) con un tiempo promedio de regresión de 25,8 meses.

Los tratamientos mencionados hasta ahora son *quirúrgicos* o *ablativos* con supresión de fuentes productoras de hormonas.

Existen también los tratamientos *médicos* o *aditivos* en los que se administran determinadas hormonas.

ANDRÓGENOS

Fundamentos:

Su mecanismo de acción podría ser de acción directa sobre las células tumorales por posible competencia con los estrógenos o a través de una frenación de las gonadotrofinas hipofisiarias.

Se ha invocado también una acción beneficiosa sobre el estroma tumoral o de posible estimulación inmunológica.

Indicaciones:

Pueden ser usados a cualquier edad y su mayor ventaja es su fácil manejo. Las molestias secundarias (virilización, aumento de la libido, acné, alopecía) pueden hacerlos muy desagradables por lo que ahora su uso es muy restringido. Algunas pacientes los toleran muy bien y se benefician subjetivamente con mejoría del apetito y mayor actividad aún cuando sus metástasis no regresen objetivamente.

La forma más fácil de administración es en ampollas de depósito de Enantato de Testosterona (Primoniat depot) a dosis de 250 mg c/ 7 días por vía intramuscular.

Resultados:

La mayoría de las publicaciones citan resultados satisfactorios en el 20 a 25% de las enfermas con un promedio de regresión de 9 meses a 1 año. Nosotros los empleamos con entusiasmo en los primeros años de nuestro trabajo y en 1972 tabulamos el resultado en 164 pacientes obteniendo un 19,3% de éxito más un 21.1% de respuestas medianas (fracaso relativo) con un tiempo promedio de regresión de 11,3 meses.

ESTRÓGENOS

Fundamentos:

Si todos los tratamientos anteriores están basados en la supresión de Estrógenos explicarse el beneficio de éstos en las mujeres postmenopáusicas es difícil. Su acción probablemente sea un problema de niveles de estrógenos o de competencia entre estrógenos exógenos y endógenos o de acción a través de la

frenación hipofisiaria. También se ha invocado una estimulación del sistema inmunológico.

Aún cuando la explicación no es clara, lo real es que con ellos se obtienen los mejores éxitos en las mujeres de edad avanzada.

Indicaciones:

Están indicados en las postmenopáusicas y con más de 5 o 10 años de su última regla.

Usados en mujeres jóvenes pueden incendiar la enfermedad.

Su modo de empleo es habitualmente el dietilestilbestrol a dosis de 15 mg. diarios por vía oral.

Pueden producir molestias digestivas, retenciones hídricas (que en enfermas añosas pueden llevar a una descompensación cardíaca) o sangramientos uterinos que pueden obligar a curetajes.

Hemos visto algunas exacerbaciones neoplásicas aún en enfermas de edad de modo que recomendamos su uso con precaución en las primeras semanas.

Tanto los andrógenos como los estrógenos pueden tardar en manifestar sus resultados de modo que, salvo agravación de la paciente, debe mantenerse su uso por 1 o 2 meses antes de darlo por fracasado.

Lo mismo que los andrógenos pueden provocar un síndrome de hipercalcemia (que trataremos más adelante).

Resultados:

Se citan éxitos en aproximadamente el 35,40% de las mujeres (sin selección de ER) con tiempos promedios de 18 a 30 meses.

ANTIESDRÓGENOS

En los últimos años el uso de los antiestrógenos ha constituido un aporte importante en el tratamiento del cáncer mamario.

Fundamentos:

Los antiestrógenos son compuestos sintéticos, no necesariamente esteroidales, que disminuyen la captación de estrógenos in vivo e in vitro. Son sustancias con una acción estrogénica débil y bloquean los ER impidiendo la acción de los otros estrógenos. Los antiestrógenos no reducen la producción de prolactina pero inhiben el efecto estimulante que los estrógenos tienen sobre la producción de prolactina.

Indicaciones:

Los antiestrógenos que han sido empleados son el Clomifeno, la Nafoxidina y el Tamoxifen. Este último es el más usado a dosis de 20 a 30 mgs diarios (Istubol en nuestro país).

Se recomienda en la postmenopáusica con resultados similares a los obtenidos con los estrógenos, pero con mejor tolerancia.

Algunos los han usado en la premenopáusica pero no logran competir con la alta tasa de los estrógenos producidos por el ovario y por otra parte se ha observado que se eleva el nivel de estradiol plasmático, probablemente por aumento de la liberación de F.S.H. y L.H. que estimularían la producción de un ovario funcionante.

Las molestias secundarias son raras y habitualmente son muy bien toleradas, Se citan con escasa frecuencia fenómenos de fotosensibilidad cutánea, fenómenos de ictiosis, bochornos, algunas molestias digestivas, ocasionalmente alopecía moderada, trombocitopenia y también algunos sangramientos uterinos.

Resultados:

Las respuestas positivas varían del 20 al 50% en las distintas publicaciones con tiempo de regresión de uno a dos años.

Nosotros no hemos tabulado nuestros resultados porque los estamos empleando sólo en los últimos años, cuando pudo ser adquirido en el país. Aún así, está al alcance de pocas enfermas porque su precio es elevado.

SUPRARRENALECTOMIA MEDICA

1. *Corticoides.* Niessen Mayer planteó el uso de corticoides para provocar una inhibición de las suprarrenales a través

HIPOFISECTOMÍA

Fundamentos:

Supresión de la fuente productora de prolactina, somatotrofina (que podrían tener una participación directa en el crecimiento tumoral), gonadotrofinas y ACTH (que llevarían a la frenación ovárica y suprarrenal).

Técnicas: La hipofisectomía puede realizarse quirúrgicamente, a cielo abierto, por craneotomía, o por implantación de Y_{90} (Itrio 90) en la silla turca por cirugía estereotóxica. Es el método que hemos empleado en nuestras pacientes ya que ofrece pocos riesgos. En estos casos puede realizarse con anestesia local o general.

Indicaciones:

Lo mismo que la adrenalectomía es una cirugía mayor. La terapia de mantención suele ser más fácil por la persistencia de los mineralocorticoides (éstos no son frenados por la ausencia de ACTH). Requieren sustitución de corticoides y extracto tiroideo.

Puede indicarse a cualquier edad en enfermas relativas buenas condiciones generales.

Es recomendable seleccionar las pacientes en forma prudente.

Resultados:

Los porcentajes de respuesta en enfermas no seleccionadas de acuerdo a los receptores hormonales alcanza al 30 o 40 por ciento en las distintas series.

Nosotros en una revisión que hicimos años atrás obtuvimos un 25% de éxito que sumado a un 13,6% de fracasos relativos dio un resultado satisfactorio en el 38,6% (en 52 hipofisectomizadas) con un tiempo promedio de regresión de 25,8 meses.

Los tratamientos mencionados hasta ahora son *quirúrgicos* o *ablativos* con supresión de fuentes productoras de hormonas.

Existen también los tratamientos *médicos* o *aditivos* en los que se administran determinadas hormonas.

ANDRÓGENOS

Fundamentos:

Su mecanismo de acción podría ser de acción directa sobre las células tumorales por posible competencia con los estrógenos o a través de una frenación de las gonadotrofinas hipofisiarias.

Se ha invocado también una acción beneficiosa sobre el estroma tumoral o de posible estimulación inmunológica.

Indicaciones:

Pueden ser usados a cualquier edad y su mayor ventaja es su fácil manejo. Las molestias secundarias (virilización, aumento de la libido, acné, alopecía) pueden hacerlos muy desagradables por lo que ahora su uso es muy restringido. Algunas pacientes los toleran muy bien y se benefician subjetivamente con mejoría del apetito y mayor actividad aún cuando sus metástasis no regresen objetivamente.

La forma más fácil de administración es en ampollas de depósito de Enantato de Testosterona (Primoniat depot) a dosis de 250 mg c/ 7 días por vía intramuscular.

Resultados:

La mayoría de las publicaciones citan resultados satisfactorios en el 20 a 25% de las enfermas con un promedio de regresión de 9 meses a 1 año. Nosotros los empleamos con entusiasmo en los primeros años de nuestro trabajo y en 1972 tabulamos el resultado en 164 pacientes obteniendo un 19,3% de éxito más un 21.1% de respuestas medianas (fracaso relativo) con un tiempo promedio de regresión de 11,3 meses.

ESTRÓGENOS

Fundamentos:

Si todos los tratamientos anteriores están basados en la supresión de Estrógenos explicarse el beneficio de éstos en las mujeres postmenopáusicas es difícil. Su acción probablemente sea un problema de niveles de estrógenos o de competencia entre estrógenos exógenos y endógenos o de acción a través de la

frenación hipofisiaria. También se ha invocado una estimulación del sistema inmunológico.

Aún cuando la explicación no es clara, lo real es que con ellos se obtienen los mejores éxitos en las mujeres de edad avanzada.

Indicaciones:

Están indicados en las postmenopáusicas y con más de 5 o 10 años de su última regla.

Usados en mujeres jóvenes pueden incendiar la enfermedad.

Su modo de empleo es habitualmente el dietilestilbestrol a dosis de 15 mg. diarios por vía oral.

Pueden producir molestias digestivas, retenciones hídricas (que en enfermas añosas pueden llevar a una descompensación cardíaca) o sangramientos uterinos que pueden obligar a curetajes.

Hemos visto algunas exacerbaciones neoplásicas aún en enfermas de edad de modo que recomendamos su uso con precaución en las primeras semanas.

Tanto los andrógenos como los estrógenos pueden tardar en manifestar sus resultados de modo que, salvo agravación de la paciente, debe mantenerse su uso por 1 o 2 meses antes de darlo por fracasado.

Lo mismo que los andrógenos pueden provocar un síndrome de hipercalcemia (que trataremos más adelante).

Resultados:

Se citan éxitos en aproximadamente el 35,40% de las mujeres (sin selección de ER) con tiempos promedios de 18 a 30 meses.

ANTIESDRÓGENOS

En los últimos años el uso de los antiestrógenos ha constituido un aporte importante en el tratamiento del cáncer mamario.

Fundamentos:

Los antiestrógenos son compuestos sintéticos, no necesariamente esteroidales, que disminuyen la captación de estrógenos in vivo e in vitro. Son sustancias con una acción estrogénica débil y bloquean los ER impidiendo la acción de los otros estrógenos. Los antiestrógenos no reducen la producción de prolactina pero inhiben el efecto estimulante que los estrógenos tienen sobre la producción de prolactina.

Indicaciones:

Los antiestrógenos que han sido empleados son el Clomifeno, la Nafoxidina y el Tamoxifen. Este último es el más usado a dosis de 20 a 30 mgs diarios (Istubol en nuestro país).

Se recomienda en la postmenopáusica con resultados similares a los obtenidos con los estrógenos, pero con mejor tolerancia.

Algunos los han usado en la premenopáusica pero no logran competir con la alta tasa de los estrógenos producidos por el ovario y por otra parte se ha observado que se eleva el nivel de estradiol plasmático, probablemente por aumento de la liberación de F.S.H. y L.H. que estimularían la producción de un ovario funcionante.

Las molestias secundarias son raras y habitualmente son muy bien toleradas, Se citan con escasa frecuencia fenómenos de fotosensibilidad cutánea, fenómenos de ictiosis, bochornos, algunas molestias digestivas, ocasionalmente alopecía moderada, trombocitopenia y también algunos sangramientos uterinos.

Resultados:

Las respuestas positivas varían del 20 al 50% en las distintas publicaciones con tiempo de regresión de uno a dos años.

Nosotros no hemos tabulado nuestros resultados porque los estamos empleando sólo en los últimos años, cuando pudo ser adquirido en el país. Aún así, está al alcance de pocas enfermas porque su precio es elevado.

SUPRARRENALECTOMIA MEDICA

1. *Corticoides.* Niessen Mayer planteó el uso de corticoides para provocar una inhibición de las suprarrenales a través

de la frenación del ACTH. Su uso dio algunos resultados pero son temidos por muchos autores por su efecto antiinmunológico y fibrinolítico que podría provocar diseminaciones de la enfermedad. Para otros la acción beneficiosa de los corticoides no es por supresión de las hormonas sexuales suprarrenales sino por disminución de la síntesis proteica a nivel del tumor o por disminución de la inflamación peritumoral.

Aún cuando su uso es discutido se los recomienda como una buena terapia paliativa y de alivio sintomático en las linfangitis carcinomatosas pulmonares, en las metástasis hepáticas y en las metástasis cerebrales.

Nosotros los usamos con cierto entusiasmo los primeros años basados en las experiencias de Niessen Mayer y aún cuando no observamos los casos de diseminaciones violentas descritas obtuvimos resultados pobres.

2. *Aminoglutethimide más corticoide.* En los últimos años han aparecido varias publicaciones con exitosos resultados probando una suprarrenalectomía médica con la asociación de aminoglutethimide y prednisona.

El aminoglutethimide es un fármaco que bloquea la conversión del colesterol a pregnenolona y de este modo frena la producción de hormonas sexuales suprarrenales. Inicialmente baja también la secreción de cortisol, pero posteriormente el aumento secundario del ACTH estimula la suprarrenal sobrepasando el efecto bloqueador de aminoglutethimide. Para evitar la secreción del ACTH se ha usado primero la dexametasona y en los últimos trabajos la prednisona (ya que la aminoglutethimide acelera el metabolismo y reduce la biodisponibilidad de la dexametasona).

La reducción suprarrenal que se obtiene con el empleo de ambas drogas es satisfactoria y las respuestas obtenidas en el cáncer de mama son similares a los de la adrenalectomía quirúrgica con un 35 a 38% de respuestas objetivas más un 20% de estabilizaciones y 12% de respuestas subjetivas. A veces se requiere agregar alfafluorohidrocortisona para regular la caída de los mineralocorticoides.

Por ser el aminoglutethimide un derivado del glutethimide (hipnótico) se han descrito efectos secundarios como somnolencia y sopor en los primeros días del tratamiento.

La droga está aún en uso experimental y no existe en el comercio.

PROGESTERONA

La progesterona, en general, ha sido poco usada en el cáncer mamario avanzado.

Algunos autores en los últimos años señalan éxitos con dosis altas de acetato de medroxiprogesterona con regresiones que se presentarían en el 15 a 40% de las pacientes.

Se citan sobre todo mejorías subjetivas con sedación del dolor aún en cánceres hormonoindependientes.

La hemos usado en forma ocasional y en enfermas terminales por lo que probablemente nuestros resultados han sido pobres o nulos. Pannuti cita regresiones en el 43% de los casos (1978) y Ausfield en un 26% (1976).

Se presume que la progesterona se opone a la acción proliferativa de los estrógenos a nivel del epitelio mamario.

La progesterona se considera como un antiestrógeno en virtud de una inhibición parcial de la síntesis de RNA inducida por los estrógenos.

Probablemente también interfiere en la captación de los ER o en el traslado al núcleo del complejo Estrógeno-receptor. Es posible que también actúe a nivel hipofisiario.

INDICACIONES GENERALES DE LOS TRATAMIENTOS HORMONALES

¿Cuándo usarlos? ¿Cuál? ¿En qué secuencia?

Estas son las preguntas que trataremos de contestar.

Considerando que los tratamientos hormonales son de índole paliativo y que ejercen una acción sistémica se inició su uso para el momento en que la enfermedad se manifestaba como evidentemente diseminada, más aún si se consideraba que cualquiera de los tratamientos tenía cierto riesgo y que actuaba solo sobre una parte de las pacientes.

Esta es la indicación que se ha señalado como *paliativa* y muchos centros terapéuticos continúan participando aún de este criterio, sobre todo si no se dispone de la medición de hormonorreceptores que ayuden a seleccionar las pacientes. El uso de la hormonoterapia en estas circunstancias justifica los riesgos que pudieran correrse (por el acto quirúrgico, por los efectos secundarios de los tratamientos ablativos y aditivos y por el pequeño porcentaje de pacientes que puede presentar un efecto paradojal de exacerbación de la enfermedad aún con una hormonoterapia bien elegida) y permite observar la respuesta y medirla frente a una metástasis visible.

En los últimos años, al disponer del estudio de los receptores de estrógeno y progesterona y tener conciencia que la enfermedad puede estar diseminada en forma subclínica desde etapas muy tempranas hay otro grupo que propicia usar la hormonoterapia, al menos en algunas de sus formas (ooforectomía en las jóvenes y antiestrógenos en la post-menopáusica), en aquellas enfermas que se denominan de alto riesgo (estadio II con más de 4 ganglios axilares comprometidos) y que tengan estrógeno receptores positivos. Es el criterio de uso *profiláctico* o de *apoyo*.

Nosotros, por no disponer de la medición de receptores hormonales en forma rutinaria, hemos empleado hasta ahora el criterio paliativo (en presencia de metástasis a distancia evidentes).

Elección del tratamiento

En las mujeres jóvenes el primer tratamiento hormonal preconizado es la ooforectomía.

En las post-menopáusicas los antiestrógenos.

Si la paciente pre-menopáusica manifiesta una respuesta muy satisfactoria con la ooforectomía y mejoría objetiva evidente por un período largo justifica el paso posterior a una suprarrenalectomía o hipofisectomía. La elección de uno u otro depende de las preferencias de cada equipo y de las facilidades para realizarla.

En estos últimos años ambas técnicas se han restringido a indicaciones muy especiales dado el avance de la quimioterapia que ha hecho más recomendable su uso.

En las post-menopáusicas alejadas el uso de los estrógenos puede reemplazar a los antiestrógenos. Los andrógenos se usan excepcionalmente pero conviene tenerlos presente porque hay enfermas que los toleran bien y son de manejo fácil. La adrenalectomía o hipofosectomía pueden ser empleadas en enfermas no muy añosas y en buenas condiciones generales.

Es importante recordar que los estrógenos están totalmente contraindicados en las pre-menopáusicas (salvo que estén hipofisectomizadas) o menopáusicas reciente y que no cabe la ooforectomía en las post-menopáusicas por cuanto los ovarios ya han dejado de funcionar.

En este momento las terapias hormonales más usadas y recomendables son la ooforectomía en las jóvenes y los antiestrógenos en las post-menopáusicas, ambas de fácil manejo con éxitos importantes y con muy pocos inconvenientes.

Antes de finalizar este capítulo sobre hormonoterapia mencionaremos brevemente el síndrome de hipercalcemia que puede presentarse en el curso de la enfermedad o desencadenarse frente al tratamiento.

SINDROME DE HIPERCALCEMIA

Adair fue el primero en llamar la atención sobre este cuadro que puede presentarse espontáneamente en el curso de la enfermedad, pero que puede ser desencadenado por la hormonoterapia. Su aparición más frecuente en enfermas con metástasis óseas hizo atribuir su etiología a la destrucción ósea, sin embargo, la comprobación posterior en enfermas con otro tipo de metástasis ha dejado el mecanismo de producción más oscuro y se supone que hay alguna participación de la hormona paratiroidea.

El cuadro se inicia con náuseas, vómitos, letargia y si no es tratado oportunamente termina en semicoma, desorientación, convulsiones, coma y muerte. Puede aparecer cefalea intensa y parálisis de algunos pares craneanos simulando una metástasis cerebral.

Su tratamiento se basa en hidratación para facilitar la excreción del calcio, el uso de cortisona que reduce el calcio sérico. Algunos recomiendan el citrato o sulfato sódico a dosis de 250 cc. por vía endovenosa a intervalo de 4 horas durante el periodo sintomático para ayudar a la eliminación del calcio por el riñón.

RESUMEN

Es evidente la participación de un factor hormonal en el desarrollo del cáncer mamario. Se ha invocado la acción de distintas hormonas: estrógenos, prolactina, hormonas suprarrenales y tiroideas. En la década del 50 se inicia la hormonoterapia y se demuestra que tiene un efecto paliativo, temporal y selectivo. Hay algunos hechos clínicos que permiten suponer una hormonodependencia pero es el estudio de los receptores hormonales en el tejido tumoral lo que ha permitido una mejor selección. Para valorar las respuestas debe usarse un criterio objetivo y con los distintos tratamientos hormonales se obtienen resultados satisfactorios en el 30 a 60% de los casos con períodos promedio de remisión de uno a dos años.

Existen tratamientos hormonales ablativos que van a la extirpación de glándulas productoras de hormonas (ooforectomía, suprarrenalectomía, hipofisectomía) y aditivos con uso de Andrógenos, Estrógenos, Antiestrógenos, Progesterona o la obtención de frenación suprarrenal con Corticoides y Aminogluthetimide. Se analizan los fundamentos, indicaciones y resultados de cada uno de ellos.

Actualmente las terapias más preconizadas son la ooforectomía en las pre-menopáusicas y los antiestrógenos en las post-menopáusicas.

Dr. Jorge Alcázar - Crux C.
Cirujano Oncólogo
C.M. 56308

QUIMIOTERAPIA DEL CANCER DE MAMA

Dr. JORGE GUTIERREZ

(Servicio y Departamento de Medicina. Unidad de Hematología y Oncología. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Hospital San Juan de Dios).

CHEMOTERAPY OF BREAST CANCER

Chemotherapy is considered at present a basic treatment in the management of disseminated breast cancer. The list of cytostatic agents active in this disease is extense. There is evidence pointing out that combined drug therapy is more effective than monotherapy. The combinations most frequently used are the associations of 3 drugs chosen between the most active such as Adriamycin, 5-Fluorouracil; Cyclophosphamide and Methotrexate. With these treatments response is attained in 60-to 80% for a year.

Another field in which chemotherapy has proved useful is as an aid to presuntively curative local therapy. Its application is universally accepted in premenopausic patients with compromised axilary nodes.

La quimioterapia es un procedimiento terapéutico capaz de proporcionar una respuesta objetiva (reducción de más de un 50% de la masa tumoral) en un 50 a 70% de los pacientes con cáncer de mama diseminado. Más importante es aún la posibilidad de lograr en un 20% la remisión completa (desaparición de toda evidencia de tumor).

A consecuencia de este hecho, ha dejado de ser considerado como un último recurso y ha aumentado el número de sus indicaciones.

INDICACIONES DE QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia puede ser indicada con dos criterios:

I. *Criterio paliativo*: es aquélla que se usa en pacientes con metástasis a distancia clínicamente evidentes. (Estadio IV).

Se plantea en este momento con más prioridad que la hormonoterapia en la enfermedad avanzada y estaría indicada preferentemente en aquéllas pacientes hormonoindependiente (receptoras hormonales negativos), con período libre de síntomas muy breve (distancia que media entre la aparición del tumor primitivo y las metástasis a distancia).

Se discuten los beneficios de usar la hormonoterapia asociada a la quimioterapia o emplearlas en forma sucesiva.

II. *Criterio profiláctico.* Es aquella que se usa como complemento a una terapia en la enfermedad primaria que se considera de alto riesgo. Esta situación comprende en especial a pacientes con invasión ganglionar masiva y en las que por estadística calculamos que las metástasis a distancia tienen posibilidades de hacerse presente a corto plazo.

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA

Se puede realizar mediante el uso de una sola droga (monoquimioterapia) o por combinación de varias (poliquimioterapia).

MONOQUIMIOTERAPIA

Hay una larga lista de agentes que han demostrado su utilidad en el cáncer de mama (1, 2, 3, 4) Cuadro N.o 1. Los porcentajes de respuesta objetiva se sitúan entre 20 y 40% pero rara vez se obtiene una remisión completa y el efecto tiene una duración variable entre 4 y 6 meses.

Cuadro Nº 1 ([1,2,3,4])

DROGAS	*Nº de Enfermas*	*% de Respuesta*
Agente Alquilante		
Mostaza Nitrogenada	92	35
Endoxan	529	34
Tiotepa	162	30
Melfalan	86	23
Clorambucil	54	20
Antimetabolitos		
Methotrexate	356	34
5 Fluor Uracilo	1.236	26
Purinethol	44	14
Hidroxiurea	16	12
Citosina Arabinosida	64	9
Antibióticos		
Adriamicina	221	37
Bleomicina	24	8
Mitomicina C	60	38
Alcaloides de la Vinca Rosea		
Vincristina	226	21
Vinblastina	95	20
Vindesina	21	29
Otros		
Hexametilmelamina	39	28
BCNU	62	26
CCNU	155	12
Dibromodulcitol	62	26
DTIC	29	7
Procarbazina	21	7
Cis Platino	26	0
Estreptozitocina	20	0

Cuadro Nº 2 ([3])

Drogas	*Dosis Mg m²*	*% Repuesta*
Adriamicina	60 —75 Ev c/3 semanas	37
Endoxan	100 oral / día ó 500 E. V. / semana	34
Melfalan	6º / día oral x 5 días c/ 4-6 semanas	23
5 Fluor Uracilo	600 E. V. / semana	26
Methotrexate	20 EV o im 2 v / semana	34
Methotrexate + FCV	2.5 a 7.5 gramos E. V.	31*
Vincristina	1.0 EV / semana	21
Dibromodulcitol	180 oral x 10 días c/ 4 semanas	27
Mitomicina C	20 E. V. c/ 4 a 6 semanas	38
Vinblastina	1.5 —2 / día infusión continúa por 5 días	42**

* En enfermos previamente tratados con dosis habituales de MTX.
** Una sola serie: 25 enfermos (6).

En el Cuadro Nº 2 se anotan los medicamentos más usados, la dosificación recomendada y el porcentaje de respuesta esperable.

En general se considera que el medicamento más eficaz usado como droga aislado es la Adriamicina, la siguen los agentes alquilantes de preferencia el

Endoxán sobre el Melfalán. En un grado menor de acción se colocan los antimetabolitos como el Methotrexate y el 5 Fluor Uracilo. Los alcaloides de la Vinca Rosea son de menor utilidad. La Vinblastina es superior a la Vincristina y la Vindesina ha sido aún poco evaluada. Por último un medicamento con perspectivas es la Mitomicina C.

En el Cuadro Nº 2 se coloca también las dosis masivas de Methotrexate con recuperación posterior con Factor Citrovorum (ácido Folínico). Se trata de un esquema de segunda línea que ha demostrado ser efectivo en enfermos que han recibido quimioterapia previa incluso el Methotrexate en dosis convencionales. En todo caso es un tratamiento que debe quedar como excepción por su alto costo y delicada monitorización (7).

En la actualidad la monoquimioterapia se ha visto desplazada por los esquemas con combinación de drogas. Sin embargo, aún tiene su indicación en pacientes de edad con enfermedad lentamente progresiva o con daño orgánico. En ese caso, por su mayor toxicidad se suele obviar la Adriamicina e iniciar el tratamiento con un agente alquilante habitualmente el Endoxán. Si éste fracasa luego de algún tiempo de respuesta, se continúa con el Methotrexate, al cual puede suceder el 5 Fluor Uracilo.

POLIQUIMIOTERAPIA

El primer intento de terapia combinada en el cáncer de mama fue llevado a cabo por Greenspan quien asoció thiotepa y Methotrexate. En 1963 publicó un 60% de respuesta con ese esquema (8). Tres años más tarde señala un porcentaje más alto, 81%, al agregar a los medicamentos anteriores 5 Fluor Uracilo y Prednisona (9).

Sin embargo la era de la poliquimioterapia en el cáncer de mama se inició definitivamente en 1969 al publicar Cooper los resultados obtenidos combinado Endoxán 5 Fluor Uracilo, Methotrexate, Vincristina y Prednisona. Señaló un 90 por ciento de respuesta en un grupo de 54 pacientes (10), cifra que no ha vuelto a ser repetida posteriormente con el mismo esquema.

Desde entonces se han desarrollado varias combinaciones de drogas que pueden agruparse en 2 tipos:

a) Variaciones del esquema Cooper, manteniendo como medicamentos base el Endoxán Methotrexate y 5 Fluor Uracilo (Cuadro N.o 3).

b) Esquemas en las cuales se introduce como medicamento eje la Adriamicina (Cuadro N.o 4).

En la mayor parte de los esquemas en uso se realizan ciclos de quimioterapia que deajn entre ellos períodos de reposo que permiten una adecuada recuperación de médula ósea. Los días de tratamiento suelen ser 14 y van seguidos de 14 días de descanso.

a. Esquema de tipo Cooper

Todos usan el Endoxán, Methotrexate y 5 Fluor Uracilo. La Vincristina, presente en el esquema de Cooper, se suele eliminar por cuanto existe casi un consenso que su presencia es de escaso beneficio y sólo aporta mayor toxicidad especialmente neurológica (19).

En cambio no hay seguridad sobre la conveniencia de eliminar la prednisona (P). Los estudios prospectivas de Band señalan la superioridad del esquema CMFP sobre CMF tanto en el porcentaje de respuesta (63% versus 48%) como en la duración de ella (34 semanas versus 21 semanas) (20).

En todo caso el esquema más usado se reduce a la utilización de los tres medicamentos básicos Endoxán (Ciclofosfamida), Methotrexate y 5 Fluor Uracilo y recibe el nombre de CMF. No hay acuerdo sobre la mejor dosis y al respecto es especialmente interesante el trabajo de Creech que muestra mantención del efecto con dosis marcadamente inferiores al esquema original (13).

b. Esquemas con Adriamicina

Se han desarrollado con 2 objetivos:
—Mejorar los resultados del CMF.
—Tener una alternativa a ese esquema.

Para obtener el primer objetivo se ha reemplazado el Methotrexate del CMF por Adriamicina (esquemas llamados

Cuadro Nº 3

POLIQUIMIOTERAPIA TIPO COOPER

Esquemas	*Nº Enfermos*	*% R. Global*	*% RC*	*Duración de la R.*	*S.V. Promedio*	*Ref.*
CMFP CTX 100 mg/m² VO días 1º al 14 MTX 60 mg/m² EV días 1º y 8º 5FU 600 mg/m² EV días 1º y 8º P 40 mg/m² VO días 1º al 4 ciclos c/ 4 semanas	40	68	20	32 semanas		(11)
CMF CTX 100 mg/m² VO días 1º al 14 MTX 60/mg EV días 1º y 8º 5FU 600 mg/m² EV días 1º y 8º ciclos c/ 4 semanas	93	53	15	25..semanas	12 meses	(12)
CMF a dosis reducida CTX 50 mg/m² EV día 1º al 14 MTX 25 mg/m² EV días 1º y 8º 5FU 500 mg/m² EV días 1º y 8º ciclos c/ 4 semanas	46	46	13	> 28 semanas	12 meses	(12)

CTX — Endoxán
MTX — Methotexate
5FU — Fluor Uracilo
P — Prednisona

R: Respuesta
RC: Remisión completa
SV: Sobrevida
Ref: Referencia

Cuadro Nº 4

POLIQUIMIOTERAPIA CON ADRIAMICINA

Esquema	*Nº Enfermos*	*% R. Global*	*% RC*	*Duración de la R.*	*S.V. Promedio*	*Ref.*
CAF CTX 100 mg/m² VO días 1º al 14º ADM 30 mg/m² EV días 1º y 8º 5FU 500 mg/m² EV días 1º y 8º Ciclos c/ 4 semanas	38	82	18	40..semanas	27 meses..	(14)
FAC 5FU 500 mg/m² EV días 1º y 8º ADM 50 mg/m² EV día 1º CTX 500 mg/m² EV día 1º Ciclos c/ 3 semanas	44	73		9 meses		(15)
CA CTX 200 mg/m² VO días 3º al 6º ADM 40 mg/m² EV día 1º Ciclos c/ 3-4 semanas	55	73	11	40 semanas	11 meses	(16)
AV ADM 75 mg/m² EV día 1º VCR 1.4 mg/m² EV días 1º y 8º Ciclos c/ 3 semanas	41	58	8	> 28 semanas		(17)
VAC VCR 1 mg/m² EV día 1º ADM 40 mg/m² EV día 1º CTX 200 mg/m² EV día 1º	32	72	28	88 semanas	> 24 meses	(18)

CTX — Ciclo fosfamida
ADM — Adriamicina
5FU — 5 Fluor Uracilo
VCR — Vincristina
R — Respuesta
RC — Revisión completa
SV — Sobrevida
Ref — Referencia

CAF o FAC). Estas combinaciones han demostrado en ocasiones superioridad en términos de respuesta objetiva y remisión completa (21, 22). En algunas publicaciones se ha demostrado mejoría de la sobrevida (21). Sin embargo, hay otros trabajos que no han corroborado estos resultados (14, 22, 23).

Cabría destacar en forma especial la publicación de Jones (16) que demuestra que la asociación de Adriamicina y Endoxán obtiene resultados tan buenos como el uso de 3, 4 ó 5 drogas simultáneas. Se trata de un esquema fácil de aplicación y control.

En cuanto a regímenes de alternativa al CMF, se ha combinado la Adriamicina con la Vincristina. Esta asociación se puede usar en enfermos que han recaído luego de una buena respuesta al CMF. Sin embargo, en ese caso el porcentaje de respuesta que es de 58%, cuando se usa como esquema inicial cae a sólo un 25% (17).

Entre estos esquemas con Adriamicina llama la atención los buenos resultados señalados en una publicación al asociar Vincristina, Adriamicina y Endoxán (18). Estos resultados esperan confirmación sobre todo en lo que respecta a la excelente duración de la respuesta publicada (Ver Cuadro N.o 4 esquema VAC). En todo caso el agregado de Endoxán no puede efectuarse cuando se desea emplear un esquema de "salvataje" luego de recaída en tratamiento con CMF ya que este último usa la misma droga.

La baja utilidad del esquema AV como alternativa de segunda línea obliga a buscar otras combinaciones más efectivas. Los mejores resultados se han obtenido combinando Adriamicina (50 mg/m² c/3 semanas) con Mitomicina C (10 mg/m², c/6 semanas) (24) o bien el esquema citado por Carbone y Davis (25) que asocia Dibromodulcitol 150 mg/m² días 1.o al 10, Adriamicina 45 mg/m² el primer día y Vincristina 1,2 mg/m² también el primer día, en ciclos que se repiten cada 4 semanas.

Por último se ha intentado mejorar los resultados del tratamiento con poliquimioterapia alternando esquemas como el CMF y AV. Sin embargo, no se ha logrado mejorar el porcentaje de respuesta y tampoco la sobrevida (26). Del mismo modo al agregar hormoterapia a la quimioterapia tampoco se ha logrado superar los resultados de la quimioterapia sola (27, 28).

COMPARACION DE MONOTERAPIA Y POLIQUIMIOTERAPIA

Los resultados comparando series históricas señalan superioridad de la poliquimioterapia sobre la monoquimioterapia (Cuadros Nos. 1 y 2 Versus 3 y 4). Sin embargo, para aceptar la mayor efectividad de la combinación de drogas éstas deben lograr mejores resultados en estudios prospectivos en los que se comparen ambas metódicas de tratamiento en grupos similares.

La mayor parte de los trabajos de este tipo han confirmado el mejor efecto de la combinación (29, 30, 31). Sin embargo, hay también publicaciones en los cuales no se han demostrado diferencias significativas (32 y 33).

En todo caso, por lo general, se acepta que los esquemas de poliquimioterapia logran porcentajes de resultados que son 10 a 30% superiores a los obtenidos con monoquimioterapia (1). Con la combinación de drogas además el porcentaje de remisión completa es muy superior (31) y la duración de la respuesta es generalmente el doble de lo obtenido con monoquimioterapia (32).

En realidad se puede lograr con los agentes más activos Adriamicina y Endoxán usados en forma aislada porcentajes de respuesta similares a los obtenidos con poliquimioterapia pero siempre con porcentajes de remisión completa mucho más bajos y lo que es más importante recurriendo a dosis que provocan la misma toxicidad que el uso combinado de drogas (33).

FACTORES DE LAS QUE DEPENDE LA RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA

En forma global un esquema típico de quimioterapia produce un 50 a 70% de respuesta objetiva con una duración promedio de las respuestas de 10 meses y una sobrevida promedio de 12 a 14 meses. Estos valores van a variar según características de los enfermos entre las cuales destacan:

1. *El sitio de las metástasis.* Se puede esperar un 70% de respuesta en el caso de lesiones de partes blandas, 50% en presencia de metástasis viscerales y 35 por ciento en el caso de compromiso óseo. El bajo porcentaje atribuido a las lesiones óseas se explica por la exigencia de la conversión de las lesiones osteolíticas u osteoblásticas lo cual puede demorar en su expresión radiológica 6 meses o más. De este modo respuestas de poca duración no quedan registradas. Este hecho queda demostrado por la sobrevida que en el caso de las metástasis óseas es de un promedio de 27 meses, en cambio es sólo de 7 meses en los compromisos pulmonares. En el caso de las metástasis viscerales son de mal pronóstico las localizaciones peritoneales, hepáticas, linfangitis pulmonar y especialmente del SNC el cual implica 6 meses o menos de sobrevida (34).

2. *Los tratamientos previos.* La quimioterapia previa disminuye el porcentaje de respuestas y lo mismo sucede con la radioterapia aunque ésta se haya limitado a la caja torácica (35).

3. *El estado general de la enferma.* Para el buen resultado de la quimioterapia se precisa de una enferma que por lo menos desarrolla un 50% de su tiempo en forma ambulatoria. Una enferma postrada en cama (salvo por dolor) difícilmente obtendrá algún beneficio con la quimioterapia.

4. *Función hepática y renal.* La presencia de insuficiencia hepática y/o renal limita en forma marcada la dosificación de los medicamentos.

5. *Estado menstrual.* Los mejores resultados se obtienen en las mujeres premenopáusicas pero también los resultados son muy buenos en los enfermos con más de dos años de menopausia (33).

Inicialmente se planteó la influencia del intervalo libre entre tratamiento primario y la aparición de la metástasis. Igualmente se correlacionó el resultado con la presencia o ausencia de receptores hormonales. Ambos factores, de acuerdo a estudios recientes, no influyen en la respuesta a la quimioterapia (33).

Conclusión

Cuando está indicada una quimioterapia paliativa nuestra conducta es:

1. Iniciar terapia con un esquema de tipo CMF dada su menor toxicidad, menor precio y efectividad sólo ligeramente inferior a los esquemas con Adriamicina.

2. En el caso de una enfermedad de rápida progresión cuya demostración más notoria es el Ca inflamatorio, iniciamos la terapia con un esquema que contenga Adriamicina por cuanto han demostrado superioridad en esta situación específica (22).

3. En pacientes de edad avanzada con enfermedad lentamente progresiva o con daño de órganos no signiifcativo, recurrimos a la monoquimioterapia empezando con Endoxán.

4. En caso de recaída luego de tratamiento con CMF utilizamos Adriamicina ya sea solo en combinación con Vincristina o si es posible asociado a Mitomicina C.

QUIMIOTERAPIA COMPLEMENTARIA

Por lo menos el 50% de las mujeres que son sometidas a mastectomía tendrán recaídas locales o a distancias. El grupo de más alto riesgo lo constituyen las enfermas en las cuales se demuestan compromiso de los ganglios linfáticos axilares. Este fracaso de las terapias "locales" se explica actualmente por la naturaleza "sistémica" del cáncer de mama. Vale decir, que la enfermedad siempre se encuentra diseminada aunque las siembras a distancia estén constituidas por una pequeña cantidad de células (micrometástasis).

Por otro lado es un hecho bien conocido que la quimioterapia obtiene buenos resultados, incluso la erradicación de las células tumorales, cuando éstas se encuentran en números pequeños y por ende con una alta fracción de ellas en crecimientos (36). En cambio cuando las metástasis ya tienen expresión clínica, la cantidad de carga tumoral sólo permite un efecto paliativo.

Estos argumentos más detallados en otra ocasión (37), llevaron a intentar mejorar los resultados de la mastectomía agregando quimioterapia para destruir las células tumorales residuales.

Dos grupos han realizado las experiencias más conocidas en este campo: el grupo cooperativo NSABP (National Surgical Adjurant Breast Project) y los investigadores del Instituto Nacional de Tumores de Milán.

El NSABP inició sus estudios con la utilización de monoquimioterapia (protocolo B—05). Demostrada la utilidad de este procedimiento se desarrollan 2 protocolos posteriores B-07 y B-08 con 2 y 3 drogas respectivamente para avaluar la posibilidad de mejorar los avances que se obtendrían con una sola droga. El medicamento elegido como punto de partida por su buena tolerancia y fácil manejo fue el Melfalán. La dosis se calculó en 0.15 mg/Kg de peso día por 5 días, a intervalos de 6 semanas y por un plazo de 2 años. El tratamiento se reservó para enfermas con etapa II de la enfermedad y un grupo control sólo recibió placebos (38). Los resultados a los 4 años seguidos del protocolo B—05 demostraron una diferencia significativa en favor del grupo que recibió Melfalán. El mayor beneficio se apreció en el grupo de enfermos de menos de 50 años de edad en las cuales el 66% tratados no tuvo recaídas en circunstancias que en el grupo control sólo el 45% ha continuado libre de la enfermedad. Igualmente influía en el resultado el número de ganglios comprometidos. Se demostró un mejor efecto en los enfermos que tenían menor carga tumoral (menos de 4 ganglios positivos). Como era de esperar, la disminución de las recaídas se hacía fundamentalmente en base a una disminución de las recaídas a distancia (6,3% versus 25,'%). A los 4 años entre ambos grupos había una diferencia de mortalidad de un 10% pero que no era estadísticamente significativa (39).

En forma paralela en Milán, Bonadona y cols. iniciaban un estudio similar en enfermos con ganglios axilares positivos, también con un grupo de control, pero recurriendo a terapia de combinación de tipo CMF. Las dosis utilizadas fueron de 100 mg/m² de Endoxán por 14 días, 40 mg/m² de Methotrexate los días 1º y 8º y 600 mg/m² de 5 Fluor Uracilo Ev. también los días 1º, 8º, con ciclos o repetir cada 28 días. La duración del tratamiento se planificó a 12 meses (40). Los resultados luego de un seguimiento de 6 años se anotan en el cuadro V. Las sobrevidas sin recaídas continúan siendo significativamente superiores para el grupo total con quimioterapia y especialmente en las mujeres con carga tumoral mínima (1 a 3 ganglios comprometidos), y en etapa premenstrual. Un estudio posterior de 4 años de seguimiento ha demostrado mantención de los mismos resultados con reducción del número de ciclos a 6 (41).

Sov. sin recaídas 4	*Control*	*CMF*	*P*
Total	43.8	57.7	0.001
1—3 GL (+)	45.6	65.1	<0.001
+ 3 GL (+)	31.8	35.7	027
Premenopáusicas	42.7	59.8	<0.001
Postmenopáusicas	44.9	50.0	035
Sobrevida			
Total	64.5	73.9	0.12

Vale decir, la experiencia de ambos grupos estaría indicando que los planteamientos teóricos de la quimioterapia complementaria estarían confirmados en la práctica en el caso del cáncer de mama pero el efecto se limitaría a las enfermas premenopáusicas. Este hecho ha llevado a plantear la duda de si los resultados serían en verdad producto de la acción tumoricida de la quimioterapia o consecuencia de una ooforectomía química. Esta argumentación actualmente parece poco sostenible por cuanto los efectos de esta terapia son claramente superiores a los señalados en los trabajos clásicos de ooforectomía complementaria y lo que es aún más importante los mejores resultados se han obtenido justamente en el grupo de enfermas que muestran el menor trastorno menstrual (42).

Actualmente está universalmente demostrada la utilidad de la quimioterapia complementaria en las mujeres premenopáusicas con ganglios linfáticos axilares comprometidas. Las preguntas que permanecen en el plano de la discusión son muchas y entre ellas: ¿es necesaria la combinación de drogas en las enfermas con carga tumoral mínima o bastaría la monoquimioterapia?

¿Es posible mejorar los resultados y lograr también beneficios indiscutibles en las mujeres post menopáusicas?

¿Cuál es el tiempo exacto en que se debe iniciar el tratamiento complementario? ¿Cuál es el papel, si lo hay, de la inmunoterapia?

A la primera pregunta aparecen como respuestas interesantes los resultados de los protocolos sucesivas del NSABP. El protocolo B—07 probó la asociación del Melfalan con el 5 Fluor Uracilo y el B-08 agregó a los 2 anteriores el Methotrexate. Luego de 5 años de seguimiento los resultados con 2 ó 3 drogas no muestran ninguna ventaja sobre el uso de Melfalan, en las enfermas menores de 50 años y con 1 a 3 ganglios positivas (43).

Para el grupo de Milán los resultados insuficientes alcanzados en las mujeres postmenopáusicas se deben a haber usado de partida dosis menores de quimioterapia en las enfermas de mayor edad. A ese hecho se suma la dificultad frecuente de colocar las dosis completas por manifestaciones de depresión medular en los enfermos con más de 60 ó 65 años. En la experiencia de ese grupo el cumplimiento de por lo menos un 75% de las dosis calculadas es un factor fundamental en el éxito del tratamiento. Por ello han abandonado el uso del Endoxan oral por el EV y prefieren distanciar las aplicaciones y no reducir las dosis por toxicidad medular (44).

En realidad, la cantidad de quimioterapia empleada puede ser fundamental en un grupo de enfermas como son las postmenopáusicas que tienen una alta incidencia de tumores de lenta progresión y por lo tanto con una baja fracción de células en multiplicación. Los estudios del NSABP parecen señalar la necesidad de una terapia más agresiva en estas enfermas. Los mejores resultados en las mujeres con más de 50 años y con 4 o más ganglios linfáticos comprometidos se han obtenido con la combinación de 2 ó 3 drogas, aunque no hay diferencias entre el uso de 2 ó 3 (41). La afirmación parece estar corroborando además por los resultados publicados por otros centros que han demostrado que con esquemas más agresivos que el CMF, como con el AC (45) y CMFVP (46) se logran beneficios que son independientes del estado menstrual y también del número de ganglios comprometidos.

Se ha señalado también que el momento del inicio de la quimioterapia de apoyo podría ser un factor vital a considerar en el análisis de los estudios en marcha. Actualmente se considera adecuado su inicio dentro de las primeras cuatro semanas que siguen a la mastectomía. Sin embargo, los estudios experimentales han señalado que la precocidad del tratamiento complementario es fundamental para su éxito (47). La importancia de este hecho podría estar demostrado en la existencia de 2 trabajos bien conocidos. En uno de ellos Fisher luego de 10 años de seguimiento muestra que una sola dosis de Thiotepa en el postoperatorio inmediato es capaz de mejorar la sobrevida en relación al grupo control (48). En el otro, un equipo sueco, luego de un seguimiento de 15 años señala un 10% de meior sobrevida en un grupo que recibió dosis elevadas de Endoxan en los 6 días siguientes a la cirugía. (49). En ambos casos, la quimioterapia es insuficiente para nuestros conocimientos actuales, pero en ambos estudios estas dosis insuficientes se administraron precozmente. Al respecto, es particularmente interesante el hecho que el único hospital del grupo cooperativo sueco, que no demostró un beneficio de la quimioterapia, fue un centro de Radioterapia donde los enfermos llegaron con un promedio de 3 semanas luego del tratamiento quirúrgico.

Por último, no se ha demostrado mayor utilidad de la combinación de inmunoterapia con la quimioterapia de apoyo (50 — 51). El campo preciso de la inmunoterapia podría estar en las enfermas sin compromiso de ganglios linfáticos axilares. En ese caso también se requiere de una terapia de tipo complementario, ya que el 25% presenta recaídas en el plazo de 10 años. Esas enfermas presentan menor carga tumoral y por ello podría tener efecto un tratamiento inmunológico. Por otra parte, si consideramos que los 3/4 partes de los enfermos no están en riesgo de recaída, el tratamiento elegido como apoyo debe ser lo más inocuo posible, lo que hace sugerente el uso de inmunoterapia.

RESUMEN

La quimioterapia se considera actualmente un tratamiento básico en el manejo del cáncer de mama diseminado. Hay una lista numerosa de citostáticos que son activos para esta enfermedad. Hay evidencias que los tratamientos con combinaciones de drogas son más efectivas que la monoterapia. Los esquemas más frecuentes se realizan con asociación de 3 drogas elegidas entre las más activas como son la Adriamicina, Endoxan, 5 Fluor Uracilo y Methotrexate. Con estos tratamientos se obtienen porcentajes de respuesta de un 60 a 80% con una duración cercana al año.

Otro campo en el cual se ha demostrado la utilidad de la quimioterapia es como apoyo a una terapia local presuntivamente curativa. Su aplicación es universalmente aceptada en las enfermas premenopáusicas y con ganglios axilares comprometidos.

DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS
FACULTAD DE MEDICINA

ENFOQUE TERAPEUTICO DEL CANCER MAMARIO

Dra. IVONNE PABST

(Servicio y Departamento de Cirugía. Unidad de Patología Mamaria. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina Universidad de Chile).

THERAPY OF BREAST CANCER

The treatment of breast cancer is discussed as a whole considering the contributions of surgery, radiotherapy, hormone therapy and chemotherapy according to its clinical extensión.

En este momento es indudablemente difícil enfocar globalmente el tratamiento del cáncer de mama ya que tenemos una serie de incógnitas.

Estamos frente a una enfermedad ¿Localizada?, ¿Potencialmente generalizada?, ¿Evidentemente generalizada?, ¿Cuál es la agresividad de ese tumor?, ¿Cuál es la respuesta del huésped?, ¿Cuál es su ritmo de crecimiento? Por otra parte, los métodos diagnósticos que actualmente están a disposición del clínico para conocer la extensión de la enfermedad son limitados. Sabemos, por ejemplo, que la radiología para pesquisar la metástasis de una vértebra requiere una destrucción de al menos un 50% de ella. La cintigrafía es más sensible, pero también más inespecífica y muchas lesiones podrían ser interpretadas como falsos positivos. Lo mismo podríamos decir de la búsqueda de metástasis en otros sitios pese a los adelantos de la tomografía computarizada, cintigrafía, ecografía, radiología, etcétera.

Los recursos terapéuticos tampoco son 100% efectivos y si bien con ellos pretendemos erradicar o destruir un tumor no sabemos en qué grado cada uno de ellos afecta las defensas del huésped.

No falta quienes afirman que en la evolución del cáncer mamario participan sólo la agresividad del tumor (y podrían haber variedades de cáncer de mama con diferente etiología y biología) y la respuesta de la paciente. En esta lucha la participación del médico sería mínima mejorando escasamente la evolución natural de la enfermedad pese a todas las medidas terapéuticas empleadas. No queremos ser tan pesimistas y creemos que con un enfoque terapéutico adecuado se logran buenas sobrevidas. Adair en 1974 publica una sobrevida del 35% a los 20 años después de un tratamiento primario y constata que pasado los 20 años un alto porcentaje puede considerarse "curada". Se hace difícil pensar que estos mismos resultados pudieran alcanzarse sin ningún tratamiento.

En la actualidad el clínico dispone para el tratamiento del cáncer mamario de Cirugía — Radioterapia — Quimioterapia — Hormonoterapia — Psicoterapia e Inmunoterapia.

La inmunoterapia brinda grandes expectativas y todos tenemos esperanzas para el futuro, pero por el momento no tenemos ni métodos adecuados que nos permitan apreciar el grado de inmunidad y menos mejorarla en forma efectiva.

El aspecto psicológico y la participación de la paciente en el control de la enfermedad ha despertado últimamente entusiasmo no sólo en cuanto a la calidad de la sobrevida sino también en el largo de la misma. Todos sabemos que una paciente que "quiere vivir" ayuda a su tratamiento y que el "stress" actúa desfavorablemente quizás a través de mecanismos hormonales, inmunológicos o metabólicos.

Enfocaremos, sin embargo, el tratamiento con los recursos más clásicos y conocidos. Primero analizaremos lo que nos puede ofrecer cada uno y después veremos cómo abordar las pacientes de acuerdo a la etapa clínica.

La cirugía y la radioterapia son medios de acción local que pueden erradicar o destruir un tumor localizado. En general, se combinan en el tratamiento de la enfermedad primaria loco-regional.

La quimioterapia y la hormonoterapia son recursos de acción general. La primera tiende a destruir las células neoplásicas donde quiera se encuentren y la segunda actuaría sobre los tumores hormono-dependientes y también en cualquiera de sus focos, aún cuando se conoce que hay localizaciones metastásicas que tienen pobre respuesta a este tipo de tratamiento.

En los capítulos anteriores vimos más o menos en detalle los beneficios, peligros, ventajas y desventajas, indicaciones y contraindicaciones de cada uno de ellos. El médico debe conocerlos para poder aplicarlos racionalmente y adaptarlos a cada paciente.

Veremos ahora los posibles enfoques terapéutico de acuerdo al estadio de extensión clínica de la enfermedad. Probablemente hay tantos esquemas como equipos tratantes, sobre todo en este momento en que se han derrumbados los conceptos más clásicos. Hace algunos años cuando publicamos el Simposium anterior establecíamos que el cáncer en estadio I y II correspondía a una enfermedad localizada y que debían ser abordados con cirugía y radioterapia. Se recomendaba la mastectomía radical como cirugía de elección y la radioterapia complementaria de los focos ganglionares (axila mamaria interna y supra clavicular) si el estudio histológico de los ganglios axilares los revelaba comprometidos o si el tumor estaba localizado en los cuadrantes internos o región central.

Dejábamos la hormonoterapia y la quimioterapia para el momento en que la enfermedad se hacía diseminante con el diagnóstico evidente de metástasis a distancia. Empezábamos primero con la hormonoterapia y si ésta fracasaba recomendábamos la quimioterapia. El estadio III constituía el mayor problema y en este tramo se barajaban los conceptos de "operabilidad" para separar enfermas que aún tendrían posibilidades de curación con tratamientos locoregionales agresivos de las pacientes "inoperables" en que el aspecto de la enfermedad en la mama y linfáticos hacía presumir una diseminación precoz. En estos casos se recomendaba la radioterapia a título exclusivo. A veces agregábamos la ooforectomía en las mujeres jóvenes.

En este momento. una serie de conceptos diferentes hacen plantear otros enfoques. a) Parece menos claro establecer el límite entre una enfermedad localizada y una generalizada. Desde el momento en que las células tumorales dejan el epitelio y pasan al estroma se establecen las posibilidades de diseminación.

b. El estudio de los ganglios axilares al revelar ausencia de compromiso tumoral no indicaría que las células neoplásicas no llegaron a ellos sino que posiblemente fueron destruidas por el tejido linfático. Esto revelaría una calidad defensiva del huésped y haría esperar una mayor capacidad de resistencia que se haría extensiva al resto del organismo y por lo tanto menores posibilidades de manifestación de metástasis a distancia precozmente.

c) Los progresos de la radioterapia permitirían destruir focos sub-clínicos en mama y regiones ganglionares lo que permite reducir la cirugía.

d) Por otra parte, aún se plantean dudas de los aspectos secundarios y de la curación a largo plazo de la radioterapia.

e) Se hace también más difícil establecer cuál es la cirugía pretendidamente curativa o radical y cuál es paliativa.

f) La quimioterapia sería más efectiva en focos sub-clínicos y ya no sólo se propicia su empleo frente a metástasis evidentes sino que se recomienda su uso en las pacientes que aún con enfermedad aparentemente localizada se consideran de alto riesgo (presencia de más de cuatro ganglios axilares comprometidos al estudio histológico). Es la quimioterapia de apoyo al tratamiento primario.

g) El estudio de los receptores hormonales permite y recomienda también el empleo de la hormonoterapia en alguna de sus formas en etapas precoces.

Enfermas en Etapa I:

Estas pacientes con un tumor pequeño en la mama, sin metástasis linfáticas ni a distancia en el estudio clínico tienen un pronóstico bueno y las estadísticas señalan un 75% de sobrevida a los 10 años.

El diagnóstico del cáncer en esta etapa indica probablemente que estamos frente a un tumor menos agresivo, con

un huésped que se defiende mejor y quizás con un tiempo de evolución menor.

Esto inclina a enfocar un tratamiento loco-regional que controle efectivamente la enfermedad por largo tiempo. No justifica el uso profiláctico de hormono o quimioterapia que tienen riesgos.

Como tratamiento locoregional puede recomendarse como alternativa.

a. Mastectomía radical clásica o modificada. Si los ganglios resultaran negativos al estudio histológico y el tumor estaba localizado en cuadrantes externos no agregamos tratamiento radiante complementario. Si los ganglios fueran positivos o el tumor estuviese en la región central o interna cabe la posibilidad de agregar radioterapia de los focos ganglionares.

b. Mastectomía parcial y radioterapia radical. El empleo de esta técnica en enfermos bien estudiadas evita la mutilación y obtiene la misma sobrevida que la mastectomía radical. Nosotros preferimos hacer la mastectomía parcial asociada a un vaciamiento axilar que nos permite conocer el estado real de los ganglios axilares y establecer un pronóstico más adecuado.

c. Mastectomía parcial y vaciamiento axilar. Prescindiendo de radioterapia. Deja indudablemente tejido mamario homolateral expuesto a riesgo, pero con cualquiera de las otras técnicas también queda tejido mamario en la mama opuesta que debe mantenerse en observación.

Si bien este enfoque es más discutible lo creemos justificado en algunos casos.

Enfermas en Etapa II:

Las pacientes en Etapa II tienen pronóstico diferente según se trate de un T_2 N_0 o T_2 N_{1a} o T_1 N_{1b} o T_2 N_{1b}. De mayor gravedad se considera el compromiso de los ganglios axilares que el tamaño del tumor y también el pronóstico es distinto si hay más de 4 ganglios afectados. De allí que se citen cifras de sobrevida a los 10 años que varían del 25% al 50%.

En esta etapa se preconizan:

a. Mastectomía radical clásica o modificada. Seguida de radioterapia complementaria si los ganglios estuviesen invadidos.

b. Mastectomía parcial asociada a radioterapia radical. Algunos la recomiendan todavía en tumores de hasta 3 cms. de diámetro con N_0 o N_{1a}.

c. Radioterapia a título exclusivo. Hay escuelas que preconizan la radioterapia exclusiva en estos casos dejando la cirugía para los fracasos de la terapia actínica.

d. Quimioterapia de apoyo. Si el estudio histológico de los ganglios axilares revela más de 4 ganglios comprometidos y más aún si la invasión va más allá de la cápsula la paciente pasa a tener un alto riesgo de diseminación con manifestación de metástasis a corto plazo. Esto justifica agregar quimioterapia de apoyo (coadyuvante en la literatura inglesa) por uno o dos años.

Estadísticamente, el uso de quimioterapia profiláctica mejoraría la sobrevida en los primeros 5 años. Más discutible es si ésta mejoría se mantiene a los 10 años.

Algunos usan la quimioterapia en lugar de la radioterapia y otros prefieren asociar ambos tratamientos. La ventaja de la quimioterapia sobre la radioterapia es que actuaría en focos a distancia y también loco-regionales por cuanto los mejores beneficios de la quimioterapia serían sobre las lesiones de partes blandas (ganglios — recidiva local). La radioterapia sería de todos modos más efectiva en un control local. El uso de quimioterapia después de radioterapia se ve dificultado por la asociación de dos armas inmunodepresoras y que provocan frenación medular.

Nosotros preferimos en el Estadio II el empleo de la mastectomía radical modificada seguida de radioterapia si hay invasión ganglionar. Si hay más de 4 ganglios comprometidos agregamos o reemplazamos la radioterapia por quimioterapia durante 1 año.

Enfermas en Etapa III:

Muy distinta puede ser la evolución de una paciente con un T_3 N_0 M_0 que otra con un T_{4c} N_3. También influye en el pronóstico y en la elección del tratamiento el grado de actividad tumoral. Los franceses especialmente recalcan la necesidad de establecer en el diagnóstico del cáncer de mama lo que denominan "poussée evolutive". Hablan de 3 grados de actividad tumoral:

a. P. E. V. (poussée evolutive) I: Es aquel tumor de crecimiento rápido que duplica su tamaño en menos de 6 meses.

b. P. E. V. II: Es aquel que tiene signos inflamatorios localizados. Edema y enrojecimiento en la piel que recubre la masa tumoral.

c. P. E. V. III o inflamatorio: Es aquél que tiene signos inflamatorios cutáneos difusos en toda la mama.

Estas poussée evolutive deberían considerarse también en el tratamiento de los cánceres en etapa I y II.

El cáncer en etapa III comprende una gran variedad de pacientes y su pronóstico fluctúa entre el 14 y 40% de sobrevida a los 5 años y entre el 10 y 35% a los 10 años.

La diseminación a distancia aunque oculta clínicamente, puesto que hay M_0 se presume existente y se espera a corto plazo.

Esto inclina a emplear tratamientos menos agresivos localmente, con intenciones más paliativas y en cambio un mayor uso de terapéuticas generales (hormonoterapia y quimioterapia).

Para el tratamiento locorregional se plantean:

1. Mastectomía simple más un vaciamiento axilar bajo (mastectomía de Madden) asociada a radioterapia.

Hay quienes prefieren partir con cirugía y agregar radioterapia a continuación. Tiene la ventaja de reducir la masa a irradiar disminuyendo la morbilidad de esta última. Además permite estudiar la presencia de receptores hormonales.

Otros recomiendan usar la radioterapia previa a la cirugía. Tiene la ventaja de "inactivar" al tumor disminuyendo el riesgo de recidiva local y la posible diseminación durante el acto quirúrgico.

Nosotros empleamos la radioterapia previa cuando hay signos de actividad tumoral o sea cuando suponemos que estamos frente a una poussée evolutive.

2. Radioterapia exclusiva: Para algunos es el tratamiento de elección dejando la cirugía solo si después de completada la radioterapia persiste masa tumoral.

La recomendamos especialmente en aquellos tumores muy grandes que hacen imposible una cirugía aún paliativa o en el cáncer inflamatorio.

3. Cirugía exclusiva: Podría plantearse en un T_3 N_0 o T_3 N_{1b} para ser seguida con tratamientos generales.

El cáncer en Estadio III justifica en la mayoría de los casos el uso de tratamientos generales.

a. Hormonoterapia: Si se dispone del estudio de receptores hormonales cabe usarlas sólo en enfermas con receptores positivos. Se recomienda en forma profiláctica la ooforectomía en la mujer joven y los antiestrógenos en la post-menopáusica.

b. Quimioterapia: La poliquimioterapia por uno o dos años es recomendada por la mayor parte de los clínicos al menos en las enfermas más graves.

Cáncer de mama en Estadio IV:

En este cáncer con metástasis clínicamente evidente, el tratamiento debe enfocarse preferentemente con medidas generales: Hormonoterapia y Quimioterapia, ya sea en forma simultánea o sucesiva. En los capítulos correspondientes mencionamos los distintos esquemas de hormonoterapia y quimioterapia.

La cirugía se restringe aquí a resecciones paliativas en caso de cánceres ulcerados o con el fin de reducir la masa tumoral global (suma de los distintos focos) lo que permite una acción más eficaz de la quimioterapia. Ocasionalmente puede irse a la resección de alguna metástasis única.

La radioterapia queda indicada a un foco secundario específico. Es el caso de la metástasis de columna que comprime médula espinal y provoca paraplejía, de una fractura patológica, de una metástasis cerebral, de alguna metástasis especialmente dolorosa, etc.

RESUMEN

Se analiza el tratamiento del cáncer de mama en su conjunto considerando el aporte de la cirugía, de la radioterapia, de la hormonoterapia y de la quimioterapia lo recuerdo al grado de extensión clínica de la enfermedad.

CANCER DE MAMA MINIMO

Dras. IVONNE PABST, VIRGINIA MARTINEZ y LIDIA DIAZ

(Servicio y Departamento de Cirugía. Unidad de Patología Mamaria. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile).

(Servicio y Departamento de Anatomía Patológica. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile).

MINIMAL BREAST CANCER

Minimal breast cancer comprises a group of Neoplastic disorders of a good prognosis which includes: 1. Lobular breast cancer in situ. *2. Intraductal cancer* in situ. *3 Infiltrating carcinoma less than 5 mm. in diameter.*

Its possibilities of multicentric and bilateral origin and its possible spontaneous evolution are analyzed for a discussion of the therapeutic approach.

Its more frequent diagnosis due to ancillary diagnostic methods of choice such as mammography and a careful valuation of some clinical signs which allow suspicion are discussed.

Gallager propuso el término de cáncer de mama mínimo para un grupo de lesiones de buen pronóstico y que comprende: 1) Cánceres lobulillares *in situ* (CLIS). 2) Cánceres intraductales *in situ* (IDIS). En este subgrupo se incluyen además los Paget en que el compromiso intraductal no ha sobrepasado la membrana basal y el carcinoma papilar intraquístico y 3) Cánceres infiltrantes muy pequeños de menos de 5 mm. de diámetro.

Frecuencia

Corresponde a más o menos el 5% del total de cánceres mamarios en las series corrientes. En una revisión que hiciéramos nosotros encontramos un 4% de cánceres mínimos entre 1.400 casos estudiados.

Actualmente, gracias a los screening en población asintomática hay autores que logran detectar un 25% y hasta un 40% de los cánceres en esta etapa. Para estas pesquisas debe recurrirse a la complementación de los diferentes métodos de diagnósticos (examen físico, mamografías, termografía, ecografía) en determinados grupos de población.

ANATOMIA PATOLOGICA

A. Carcinoma lobulillar in situ: (CLIS)

Carcinoma derivado de los lobulillos. Puede comprometer uno o más de ellos, total o parcialmente. Los acinos aparecen distendidos y ocupados por células redondas, pequeñas, uniformes.

B. Carcinoma intraductal in situ: (IDIS).

El carcinoma está limitado al epitelio y no sobrepasa la membrana basal de los conductos. Se distinguen distintos tipos histológicos.

a. Carcinoma intraductal sólido: Hay proliferación intraductal de células atípicas, grandes, de núcleos irregulares hipercromáticos, con pérdida de la polaridad que rellenan el lúmen.

b. Comedocarcinoma. Los conductos están dilatados y contienen como el anterior células atípicas que en el centro del lumen están necrosadas. Macroscópicamente puede a veces verse el material sólido intraductal. La parte necrosada puede dar una microcalcificación.

c. Carcinoma papilar. Macroscópicamente los conductos grandes también pueden verse ocupados por un material grisáceo. Las células se disponen en papilas con un eje conjuntivo-vascular tenue en una o varias capas similares con núcleos hipercromáticos, pérdida de la polaridad nuclear. Falta la doble diferenciación de las células epiteliales en luminales y mioepiteliales.

Con cierta frecuencia se presenta un problema diagnóstico para el patólogo en cuanto a establecer benignidad o malignidad en su lesión papilar.

Las papilomatosis benignas tienen un eje conjuntivo vascular más prominente, dos tipos de células epiteliales (dos tipos y no dos o más capas) con núcleos normales y polaridad conservada.

El carcinoma papilar intraquístico exhibe las mismas características encontradas en los carcinomas papilares intraductales. Pueden adquirir la forma de un papiloma único de mayor tamaño con signos de malignidad.

d. Carcinoma intraductal cribiforme. Hay proliferaciones epiteliales que se anastomosan dejando cavidades *in situ* lo que le da aspecto cribiforme.

e. Carcinoma intraductal de tipo mural. Las células tumorales se disponen en una o varias capas adosadas a la membrana basal sin obliterar al lúmen. Corresponden al "clinging carcinoma" de literatura inglesa. Puede fácilmente pasar desapercibido y ser subestimado.

f. Enfermedad de Paget. Se manifiesta clínicamente por una erosión del pezón. En su etapa intraductal compromete habitualmente la porción distal de los conductos y el tumor compromete la epidermis apareciendo las células de Paget (Ver Enfermedad de Paget en capítulo especial).

g. Cualquier combinación de los anteriores.

C. Cáncer infiltrante mínimo

Corresponde a cualquier tipo de carcinoma infiltrativo cuyo tamaño sea inferior a 5 mm.

Cuadro clínico

La mayoría de las veces estas formas son asintomáticas.

Los *cánceres lobulillares in situ* son detectados habitualmente en forma casual al hacer una biopsia por otra patología (mastopatía fibroquística, fibroadenoma, etc.). A veces pueden manifestarse en la mamografía como un grupo de microcalcificaciones, pero en general no dan tampoco signos radiológicos.

Los *cánceres intraductales in situ* pueden en ocasiones dar algún síntoma: a) descarga por el pezón si están localizados en los conductos mayores y de preferencia si tienen una estructura papilar. b) ulceración del pezón en los casos de Paget. c) Tumor palpable: si el acúmulo celular intraductal logra rellenar y distender un sector importante sin romper la membrana basal o bien si un cáncer papilar *in situ* se localiza en el interior de una cavidad quística de mayor volumen.

Radiológicamente pueden aparecer como un grupo de microcalcificaciones. Un conducto dilatado o una zona de mayor densidad que no existía en exámenes anteriores puede hacer sospechar su presencia(aún cuando la mayoría de las veces estos signos correspondan a patología benigna). La aparición de signos secundarios puede también indicar su existencia.

Los *cánceres infiltrantes mínimos* pueden palparse si su localización lo favorece o aparecer en la mamografía.

Casi todos nuestros casos fueron diagnosticados por la aparición de algún signo clínico ya que no disponemos de mamografía en nuestro hospital y la disponibilidad en área privada data sólo de los últimos tres años (con mamógrafo adecuado).

Este tipo de cánceres, de buen pronóstico tiene dos características que deben ser consideradas en el tratamiento: 1) Alto porcentaje de multifocalidad y bilateralidad y 2) Posibilidad de un largo período de evolución sub-clínica.

Multifocalidad y bilateralidad

Tomados en conjunto estos cánceres mínimos tienen una multifocalidad cer-

cana al 50% y una bilateralidad de aproximadamente de un 25%. La bilateralidad simultánea ascendería al 13%.

Los CLIS son los que tienen un mayor porcentaje de focos múltiples. Wheler y Enterline señalan una multifocalidad del 70% y de bilateralidad del 60%.

Los infiltrantes mínimos son multifocales en un 20% aproximadamente.

Tomando los cánceres en su totalidad el compromiso múltiple y bilateral es mayor mientras más acuciosa es la búsqueda y mientras más largo el período de observación (por ello los de mejor pronóstico tienen mayores posibilidades de aparecer en la mama contralateral).

En el total de cánceres operados si se deja la mama opuesta a la simple observación clínica se calcula que el número de enfermas que hace un cáncer contralateral es del 0.8% a 1% (5% a los 5 años y 10% a los 10 años).

Un 0.1% a 2% de los cánceres aparecen clínicamente como bilaterales simultáneamente.

Los que practican biopsia de la mama opuesta de rutina (en espejo, en la zona con alguna sospecha clínica o en la región retroareolar por buscar los sitios de mayor posibilidad) encuentran una bilateralidad del 10 al 35%. Mientras más amplia sea la biopsia y mientras mayor el número de cortes mayor será el porcentaje de cánceres encontrados.

Nosotros, que hasta ahora no disponemos de mamógrafo en el San Juan de Dios y que no efectuamos la biopsia contralateral de rutina encontramos en los cánceres mínimos un 4.75% de multifocalidad y bilateralidad en un período de observación promedio de 5,8 años.

Evolución y pronóstico

Si el cáncer es *in situ*, intraluminal (intraductal o intralobulillar) su pronóstico es excelente ya que al no traspasar las células la barrera de la membrana basal e invadir el estroma no hay posibilidades de diseminación por vía linfática ni sanguínea. En esta etapa no es una enfermedad metastatizante y por lo tanto casi no podría ser considerada un cáncer.

Cuando se hace el diagnóstico de un cáncer *in situ* el problema estriba en: 1º tener la seguridad que en ningún foco (ya vimos que es una lesión multifocal en un alto porcentaje) se ha producido la infiltración del estroma y 2º establecer cuánto tiempo podrá permanecer en etapa intraluminal. Es posible que muchos casos permanezcan *in situ* toda la vida sin dar nunca sintomatología.

Haagensen piensa que el cáncer intralobulillar *in situ* (CLIS) no es propiamente un cáncer. Lo denomina enfermedad o neoplasia lobulillar donde hay una actividad proliferativa del epitelio cuya presencia indicaría que la mama está más expuesta al riesgo de un cáncer. Para él se trataría de una enfermedad de la mujer pre-menopáusica que podría curar espontáneamente después de la cesación de la actividad menstrual. En sus estudios establece que las posibilidades de desarrollar un cáncer ipsilateral es de 23% y de 8,5% en la mama opuesta en un período de observación de 4 a 26 años.

La mayoría de los autores no comparte su opinión. Piensan que el CLIS es, en si, un cáncer y el riesgo que pase a ser infiltrante en una u otra mama es variable en las distintas series publicadas pero que podemos resumir aproximadamente en:

Riesgo de cáncer infiltrante ipsilateral:
- 10% a los 5 años
- 15% a los 10 años
- 30% a los 15 años
- 35% a los 20 años

Riesgo de cáncer infiltrante contralateral:
- 10% a los 10 años
- 15% a los 15 años
- 25% a los 20 años

Un tercio de las enfermas en las que se diagnostica un CLIS (si no es sometida a mastectomía) tendrá posibilidades de presentar un cáncer infiltrante. De éstas, 1/3 morirán por diseminación.

Andersen en 1977 resume la experiencia mundial sumando sus propios casos y señala que un 15% de las pacientes desarrollará un cáncer ipsilateral y un 9.3% uno contralateral (12 veces más que el resto de la población y 4 veces más que las enfermas con displasia).

Los cánceres ductales *in situ* (IDIS) tienen probablemente más posibilidades que los anteriores de hacerse infiltrante y habitualmente son más extensos. Hay menos publicaciones para establecer el riesgo de cáncer infiltrante posterior en la mama residual por cuanto en la mayoría de los casos se han realizado mastectomías o terapias radiantes. Algunas enfermas en que se hizo resección local no presentaron recidivas.

Los mínimos infiltrantes tienen una menor frecuencia de multifocalidad pero al haber invasión del estroma existen posibilidades de compromiso ganglionar (aproximadamente el 6% en series presentadas) y de diseminación a distancia.

Tomados en conjunto, los cánceres mínimos tienen entre un 90 a 95% de sobrevida a los 10 años.

Tratamiento

Si se consideran algunos aspectos del comportamiento de estos cánceres:

a. Multifocalidad y bilateralidad.

b. Largo período de evolución con posibilidades que muchos cánceres *in situ* no evolucionen nunca a la etapa infiltrante.

c. Buen pronóstico en general.

d. La mama es un órgano de importancia psicológica, estética y sexual. Constituye un símbolo de femineidad al menos en las culturas occidentales y su pérdida es difícilmente aceptada por la mayoría de las mujeres.

e. La radioterapia no está exenta de riesgos y hay quienes temen su posible acción cancerígena a largo plazo.

Es fácil entender que no existe un criterio unánime de tratamiento y se barajan una serie de conductas:

A. *Mastectomía simple o radical modificada tipo Patey o Madden*:

Uni o bilateral. Es cierto que una mastectomía bilateral en un cáncer *in situ* garantiza una curación pero constituye una mutilación seria que afecta la calidad de la sobrevida. El objeto del vaciamiento axilar estaría en la posibilidad de infiltración en algún punto y por tanto el probable compromiso de la vía linfática.

B. Cirugía conservadora y Rö complementaria:

En un cáncer mínimo infiltrante es una conducta muy aceptada.

Más discutible parece en un CLIS o un IDIS porque hay quienes temen los efectos de la radioterapia a largo plazo en una paciente de tan buen pronóstico.

C. *Adenectomía subcutánea*:

El vaciamiento de la glándula conservando su estructura externa (que permite la colocación de una prótesis en el mismo acto operatorio o en un segundo tiempo) asegura la extirpación de la mayor parte del tejido expuesto a riesgo pero siempre queda una pequeña proporción de glándula en la región retroareolar y en la periferia.

D. *Resección local del cuadrante afectado clínica o radiológicamente y observación posterior*:

Es la conducta que algunos recomiendan sobre todo en los lobulillares *in situ*.

Como dijimos al comienzo no existe un criterio unánime de tratamiento y el cirujano que se ve abocado a estos casos podrá elegir una conducta para todos sus casos o la que estime más adecuada para cada paciente considerando: edad, localización y extensión de la lesión, tipo (IDIS - CLIS o mínimo infiltrante), aceptación de la cirugía o radioterapia por parte de la paciente, etc.

Para algunos el buen pronóstico de estos casos sumado a la multifocalidad y bilateralidad los inclina a tomar las medidas más radicales por cuanto le permiten asegurar con mayor certeza una curación.

Para otros, el largo período de enfermedad en etapa subclínica y la posibilidad de que los otros focos secundarios ipsi o contralaterales hagan su aparición sólo 15 a 25 años después o nunca y las ventajas de la conservación de la mama desde el punto de vista psicológico indicarán el uso de tratamientos más conservadores.

cana al 50% y una bilateralidad de aproximadamente de un 25%. La bilateralidad simultánea ascendería al 13%.

Los CLIS son los que tienen un mayor porcentaje de focos múltiples. Wheler y Enterline señalan una multifocalidad del 70% y de bilateralidad del 60%.

Los infiltrantes mínimos son multifocales en un 20% aproximadamente.

Tomando los cánceres en su totalidad el compromiso múltiple y bilateral es mayor mientras más acuciosa es la búsqueda y mientras más largo el período de observación (por ello los de mejor pronóstico tienen mayores posibilidades de aparecer en la mama contralateral).

En el total de cánceres operados si se deja la mama opuesta a la simple observación clínica se calcula que el número de enfermas que hace un cáncer contralateral es del 0.8% a 1% (5% a los 5 años y 10% a los 10 años).

Un 0.1% a 2% de los cánceres aparecen clínicamente como bilaterales simultáneamente.

Los que practican biopsia de la mama opuesta de rutina (en espejo, en la zona con alguna sospecha clínica o en la región retroareolar por buscar los sitios de mayor posibilidad) encuentran una bilateralidad del 10 al 35%. Mientras más amplia sea la biopsia y mientras mayor el número de cortes mayor será el porcentaje de cánceres encontrados.

Nosotros, que hasta ahora no disponemos de mamógrafo en el San Juan de Dios y que no efectuamos la biopsia contralateral de rutina encontramos en los cánceres mínimos un 4.75% de multifocalidad y bilateralidad en un período de observación promedio de 5,8 años.

Evolución y pronóstico

Si el cáncer es *in situ*, intraluminal (intraductal o intralobulillar) su pronóstico es excelente ya que al no traspasar las células la barrera de la membrana basal e invadir el estroma no hay posibilidades de diseminación por vía linfática ni sanguínea. En esta etapa no es una enfermedad metastatizante y por lo tanto casi no podría ser considerada un cáncer.

Cuando se hace el diagnóstico de un cáncer *in situ* el problema estriba en: 1º tener la seguridad que en ningún foco (ya vimos que es una lesión multifocal en un alto porcentaje) se ha producido la infiltración del estroma y 2º establecer cuánto tiempo podrá permanecer en etapa intraluminal. Es posible que muchos casos permanezcan *in situ* toda la vida sin dar nunca sintomatología.

Haagensen piensa que el cáncer intralobulillar *in situ* (CLIS) no es propiamente un cáncer. Lo denomina enfermedad o neoplasia lobulillar donde hay una actividad proliferativa del epitelio cuya presencia indicaría que la mama está más expuesta al riesgo de un cáncer. Para él se trataría de una enfermedad de la mujer pre-menopáusica que podría curar espontáneamente después de la cesación de la actividad menstrual. En sus estudios establece que las posibilidades de desarrollar un cáncer ipsilateral es de 23% y de 8,5% en la mama opuesta en un período de observación de 4 a 26 años.

La mayoría de los autores no comparte su opinión. Piensan que el CLIS es, en sí, un cáncer y el riesgo que pase a ser infiltrante en una u otra mama es variable en las distintas series publicadas pero que podemos resumir aproximadamente en:

Riesgo de cáncer infiltrante ipsilateral:
- 10% a los 5 años
- 15% a los 10 años
- 30% a los 15 años
- 35% a los 20 años

Riesgo de cáncer infiltrante contralateral:
- 10% a los 10 años
- 15% a los 15 años
- 25% a los 20 años

Un tercio de las enfermas en las que se diagnostica un CLIS (si no es sometida a mastectomía) tendrá posibilidades de presentar un cáncer infiltrante. De éstas, 1/3 morirán por diseminación.

Andersen en 1977 resume la experiencia mundial sumando sus propios casos y señala que un 15% de las pacientes desarrollará un cáncer ipsilateral y un 9.3% uno contralateral (12 veces más que el resto de la población y 4 veces más que las enfermas con displasia).

Los cánceres ductales *in situ* (IDIS) tienen probablemente más posibilidades que los anteriores de hacerse infiltrante y habitualmente son más extensos. Hay menos publicaciones para establecer el riesgo de cáncer infiltrante posterior en la mama residual por cuanto en la mayoría de los casos se han realizado mastectomías o terapias radiantes. Algunas enfermas en que se hizo resección local no presentaron recidivas.

Los mínimos infiltrantes tienen una menor frecuencia de multifocalidad pero al haber invasión del estroma existen posibilidades de compromiso ganglionar (aproximadamente el 6% en series presentadas) y de diseminación a distancia.

Tomados en conjunto, los cánceres mínimos tienen entre un 90 a 95% de sobrevida a los 10 años.

Tratamiento

Si se consideran algunos aspectos del comportamiento de estos cánceres:

a. Multifocalidad y bilateralidad.

b. Largo período de evolución con posibilidades que muchos cánceres *in situ* no evolucionen nunca a la etapa infiltrante.

c. Buen pronóstico en general.

d. La mama es un órgano de importancia psicológica, estética y sexual. Constituye un símbolo de femineidad al menos en las culturas occidentales y su pérdida es difícilmente aceptada por la mayoría de las mujeres.

e. La radioterapia no está exenta de riesgos y hay quienes temen su posible acción cancerígena a largo plazo.

Es fácil entender que no existe un criterio unánime de tratamiento y se barajan una serie de conductas:

A. *Mastectomía simple o radical modificada tipo Patey o Madden*:

Uni o bilateral. Es cierto que una mastectomía bilateral en un cáncer *in situ* garantiza una curación pero constituye una mutilación seria que afecta la calidad de la sobrevida. El objeto del vaciamiento axilar estaría en la posibilidad de infiltración en algún punto y por tanto el probable compromiso de la vía linfática.

B. Cirugía conservadora y Rö complementaria:

En un cáncer mínimo infiltrante es una conducta muy aceptada.

Más discutible parece en un CLIS o un IDIS porque hay quienes temen los efectos de la radioterapia a largo plazo en una paciente de tan buen pronóstico.

C. *Adenectomía subcutánea*:

El vaciamiento de la glándula conservando su estructura externa (que permite la colocación de una prótesis en el mismo acto operatorio o en un segundo tiempo) asegura la extirpación de la mayor parte del tejido expuesto a riesgo pero siempre queda una pequeña proporción de glándula en la región retroareolar y en la periferia.

D. *Resección local del cuadrante afectado clínica o radiológicamente y observación posterior*:

Es la conducta que algunos recomiendan sobre todo en los lobulillares *in situ*.

Como dijimos al comienzo no existe un criterio unánime de tratamiento y el cirujano que se ve abocado a estos casos podrá elegir una conducta para todos sus casos o la que estime más adecuada para cada paciente considerando: edad, localización y extensión de la lesión, tipo (IDIS - CLIS o mínimo infiltrante), aceptación de la cirugía o radioterapia por parte de la paciente, etc.

Para algunos el buen pronóstico de estos casos sumado a la multifocalidad y bilateralidad los inclina a tomar las medidas más radicales por cuanto le permiten asegurar con mayor certeza una curación.

Para otros, el largo período de enfermedad en etapa subclínica y la posibilidad de que los otros focos secundarios ipsi o contralaterales hagan su aparición sólo 15 a 25 años después o nunca y las ventajas de la conservación de la mama desde el punto de vista psicológico indicarán el uso de tratamientos más conservadores.

RESUMEN

El cáncer de mama mínimo comprende un grupo de neoplasias de buen pronóstico que incluye: 1) Cáncer lobulillar *in situ*. 2) Cáncer intraductal *in situ* y 3) cáncer infiltrante de menos de 5 mm. de diámetro.

Se analizan sus posibilidades de multifocalidad y bilateralidad y su posible evolución espontánea para discutir el enfoque terapéutico.

Se comenta su diagnóstico progresivamente creciente con el uso de los métodos auxiliares de diagnóstico de preferencia: mamografía y la valorización cuidadosa de algunos signos clínicos que permiten sos-

CANCER INFLAMATORIO DE MAMA

Dra. IVONNE PABST

(Servicio y Departamento de Cirugía. Unidad de Patología Mamaria. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile).

INFLAMMATORY CANCER OF THE BREAST

It is considered the most serious of breast cancers. The clinical characteristics and the histopathological concepts of dermal lymphatic carcinomatosis are discussed. The differential diagnosis, precautionary measures during biopsy and the difficulties of treatment considering its grave prognosis are analyzed.

Ha sido descrito como la forma más grave de cáncer de mama. Clínicamente se caracteriza por la aparición de síntomas cutáneos con enrojecimiento y edema, aumento difuso de volumen y calor local lo que le da un aspecto inflamatorio. La evolución es rápida y rebelde a todo tratamiento y las pacientes rara vez sobreviven los 5 años.

La gravedad y la evolución violenta ha llevado erróneamente a confundir el término de inflamatorio con todo cáncer grave o agudo. Es indudable que el cáncer inflamatorio es siempre grave y agudo pero hay otros cánceres también de curso agresivo y a la larga todos los cánceres llegan a ser graves.

Cáncer inflamatorio es aquel que se acompaña de enrojecimiento y edema de la piel que adquiere un aspecto erisipelatoso a veces con un límite periférico más o menos preciso, como en la afección estreptocócica.

Puede acompañarse de tumor palpable o haber sólo un aumento de volumen difuso de la glándula por la presencia de múltiples pequeños focos tumorales.

Si las características cutáneas se manifiestan desde la iniciación clínica, algunos hablan de cáncer inflamatorio primario y si aparecen en el curso de la evolución de un tumor previamente existente, de forma secundaria. Ocasionalmente una recidiva local puede adquirir caracter inflamatorio.

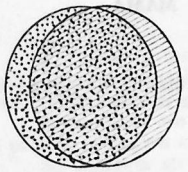
El aspecto de la piel se debe al taponamiento por émbolos de células neoplásicas de los linfáticos del dermis. Por ello algunos prefieren la denominación de "carcinomatosis linfática del dermis". Este hecho histopatológico sería lo que "precisaría" el diagnóstico en la opinión de la mayoría de los autores. En algunos casos no se constata y bastaría el aspecto clínico para catalogarlo de inflamatorio. Salztein agrega un grupo que denomina "cáncer inflamatorio oculto" en los que no existe el aspecto clínico de enrojecimiento y edema de la piel pero estaría presente la linfangitis carcinomatosa dérmica y la evolución sería igualmente grave.

Si para el apelativo de "inflamatorio" prima el aspecto clínico o el histopatológico cutáneo es problema debatido. En la mayoría de los casos coinciden ambos y Azzopardi lo resume en un excelente diagrama. (Figura 1).

El centro, donde se juntan ambos círculos, corresponde a la mayoría de los casos: co-existen las características clínicas inflamatorias y la histopatología confirma la existencia de una linfangitis carcinomatosa del dermis. Serían los más graves.

La medialuna de la izquierda correspondería a cánceres con edema y enrojecimiento de la piel pero sin linfangitis carcinomatosa cutánea. En ellos la expectativa de vida sería algo mayor.

La medialuna de la derecha estaría dada por los cánceres inflamatorios ocultos con dermatitis carcinomatosa pero sin apariencia clínica.



Cáncer clínicamente inflamatorio.

Cáncer con linfangitis carcinomatosa dérmica histológica.

Figura 1.

Frecuencia

El 1 ó 2% de los cánceres mamarios toma aspecto inflamatorio. Se cita un caso de una niña de 12 años (Nichiria y colaboradores) y Treves recopila 2 casos en hombres.

Robbins y colaboradores (1977) señalan que serían más frecuentemente en las mujeres de mamas grandes.

La edad promedio coincide con la de los cánceres en general (48 años en la serie de Stocks y 55 en la de Robbins). Un poco más de la mitad está en la postmenopausia. En las primeras series publicadas se los asociaba con el cáncer de las embarazadas o lactantes. En las más recientes no se constata ninguna relación.

Sintomatología

La mama aumenta rápidamente de volumen con enrojecimiento y edema de la piel que termina a veces en un margen periférico de tipo erisipelatoso. Hay aumento de la temperatura local. Puede haber dolor. No siempre hay masa tumoral palpable. La ulceración de la piel es rara en las etapas iniciales.

Habitualmente se pesquisan adenopatías regionales grandes.

Mamografía

La mamografía permite pesquisar a) engrosamiento difuso de la piel. b) Tejido subcutáneo borroso y sucio y también aumentado en su espesor. c) Glándula difusamente más densa y d) Linfáticos subcutáneos marcados que se visualizan como líneas perpendiculares a la piel.

Termografía

No es específica y como en los procesos inflamatorios no tumorales se observa un aumento difuso de la temperatura.

Anatomía patológica

Macroscópicamente puede encontrarse un tumor único muy difuso y difícilmente medible o múltiples focos tumorales.

Macroscópicamente no corresponde a un tipo histológico especial. Cualquier tipo puede adquirir características inflamatorias y esto pareciera depender de la ausencia absoluta de respuesta inmunológica del huésped.

Ya mencionamos la importancia del hallazgo histopatológico de la linfangitis carcinomatosa del dermis.

Pronóstico

Muy malo. La sobrevida a los 5 años es excepcional con cualquier tratamiento y se calcula que el 50% muere antes del año.

Diagnóstico difirencial

a. Con abscesos o mastitis agudas microbianas.

Es indudable que equivocar el diagnóstico es grave tanto al alarmar a una paciente portadora de un cuadro benigno planteándole el diagnóstico de un cáncer prácticamente incurable, como en el sentido opuesto al confiarse en una patología banal y proceder a "drenar" una neoplasia inflamatoria.

Cuando se plantea la duda puede procederse a una punción que permitirá extraer pus en el caso de absceso o dejar a la paciente en observación por unos pocos días. Los procesos benignos microbianos irán rápidamente a la abcedación. El resto de los datos clínicos podrá ayudar apoyando uno u otro diagnóstico.

b. Ectasia de conductos o procesos inflamatorios crónicos.

La edad promedio de ambas afecciones es semejante. Habitualmente la ectasia de conductos da un proceso más circunscrito pero si el resto de los datos clínicos no permite aclarar el diagnóstico la biopsia resolverá el problema.

c. Tumor con necrosis.

Ocasionalmente un cáncer de mama puede necrosarse parcialmente en el curso de su evolución y dar un crecimiento rápido y signos cutáneos inflamatorios que pueden ser transitorios.

d. Cáncer en coraza.

Es el tipo de cáncer igualmente grave en que la infiltración de la piel forma una coraza dura roja o violácea que avanza recubriendo toda la glándula y más allá de ella.

e. Los linfomas o sarcomas pueden también tener un aspecto semejante.

Tratamiento

La gravedad de este tipo de cáncer nos está diciendo que todos los tratamientos son malos.

La cirugía está totalmente contraindicada, ya que contribuye a acelerar la diseminación sin lograr controlar localmente la enfermedad y exponiendo a una gran recidiva local. Muy pocos autores la aceptan y sólo en casos excepcionales y las escasas pacientes que habrían tenido un resultado aceptable son aquellas en que no hay carcinomatosis linfática del dermis.

La radioterapia es más recomendable como intento de paliación local.

La hormonoterapia y la quimioterapia dan algunas esperanzas para prolongar la sobrevida.

En este momento nuestro enfoque en el tratamiento de cáncer inflamatorio sería comenzar con quimioterapia por 3 ó 2 meses, continuar con radioterapia locorregional y posteriormente seguir con quimioterapia asociada o no a hormonoterapia.

Biopsia

Vale la pena señalar que la biopsia será necesaria para confirmar el diagnóstico pero que ésta debe ser hecha en la forma menos traumática posible.

Se recomienda tomar una biopsia de piel que al revelar una linfangitis carcinomatosa dérmica permitirá establecer el diagnóstico de cáncer y su caracter de inflamatorio. En caso de resultar negativa puede recurrirse a tomar una muestra del tumor con trocar giratorio o a biopsiar algún ganglio regional. Es necesario evitar "incendiar" la mama al tomar la muestra, y por ello se aconseja hacer la biopsia en la forma menos traumática posible.

RESUMEN

Es considerado la forma más grave de cáncer de mama. Se comentan las características clínicas y el concepto histopatológico de carcinomatosis linfática del dermis. Se analizan los posibles diagnósticos diferenciales, las precauciones al efectuar la biopsia y las dificultades del tratamiento frente al grave pronóstico.

CARCINOMA DE PAGET DE LA MAMA

Dras. IVONNE PABST y VIRGINIA MARTINEZ

(Servicio y Departamento de Cirugía. Unidad de Patología Mamaria. Servicio y Departamento de Anatomía Patológica. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina Universidad de Chile).

PAGET'S CARCINOMA OF THE BREAST

Paget's cancer is an intraductal cancer in which previous to the appearance of a palpable tumor an ulceration of the nipple may be found. Its frecuency, pathology, symptomatology, prognosis, differential diagnosis and treatment are discussed.

En el siglo pasado Velpeau describe por primera vez unas lesiones del pezón de tipo costroso pero no sigue su evolución ni las relaciona con el cáncer mamario.

James Paget en 1874 las describe nuevamente y observa que las enfermas portadoras de estas lesiones en el curso de los años posteriores desarrollan un cáncer de mama que no estaba en relación directa con la lesión cutánea.

Hasta hace algunos años no faltaba algún dermatólogo que consideraba a estas lesiones descritas por Paget en el pezón como precancerosas limitándose en estos casos a la observación de las pacientes.

Fue probablemente Muir el que primero insistiera en que el carcinoma de Paget era un cáncer mamario de origen intraductal, uni o multifocal en el que las células carcinomatosas invadían la piel del pezón produciendo una lesión de él.

Señala que el carcinoma de Paget no difiere fundamentalmente de otros carcinomas de los conductos salvo la posibilidad de propagarse a la epidermis del pezón dando una lesión cutánea a este nivel que puede advertirnos precozmente de una neoplasia que aún no se ha hecho palpable.

Muir la describe como una rara complicación de un proceso común.

Nos atrevemos a decir que es una afortunada complicación cuando ésta se produce antes que el tumor intraductal se haga infiltrante y palpable ya que nos permite un diagnóstico precoz.

Pero esta lesión del pezón no siempre es precoz y así se describen 3 tipos de cánceres de Paget.

1. La ulceración o eczema clínico del pezón precede al tumor palpable. Correspondería al 40 ó 45% de los casos.

2. La ulceración o eczema de pezón acompañan a un tumor palpable. Correspondreía a otro 30 ó 50% de los casos.

3. La ulceración de pezón no es clínicamente apreciable. Se pesquisa un tumor palpable y sólo el estudio histológico de pezón permite encontrar células de Paget.

Podría citarse un 4º tipo con células de Paget en el pezón al estudio microscópico, sin compromiso clínico de él, y sin tumor palpable pero sería indiagnosticable.

SINTOMATOLOGIA

Es frecuente que el primer síntoma sea el prurito del pezón, sin embargo no es un síntoma al que pueda dársele mucho valor por su extraordinaria frecuencia. Un alto número de mujeres presenta prurito en el período pre-menstrual, en los períodos de calor o con el uso de ropa nylon.

Posteriormente la piel se hace rugosa y gruesa y después se erosiona. La mayoría de las veces la erosión es circular pero puede adquirir el aspecto de una grieta.

Ha sido señalada la presencia de pigmentación en esta lesión y en uno de nuestros casos la pigmentación era tan importante que nos hizo pensar en un melanoma.

Con el tiempo la ulceración compromete la piel de la aréola y puede sobrepasarla.

Haagensen enfatizó que toda ulceración crónica que compromete sólo el pezón es un cáncer, si compromete pezón y aréola puede ser un Paget pero si compromete aréola y piel más allá de ella dejando libre el pezón no sería nunca un Paget. La afirmación parece demasiado rígida para un concepto médico, pero indudablemente es importante recordarla para orientarse en el diagnóstico.

El tumor cuando aparece no tiene diferencia con los de otros cánceres mamarios y lo mismo vale para las metástasis regionales y a distancia.

RADIOLOGIA

En la mamografía pueden observarse grupos de microcalcificaciones o dilatación de la zona de los grandes conductos.

Si el tumor se ha hecho infiltrante puede aparecer como un pequeño nódulo.

ANATOMIA PATOLOGICA

Lesión del pezón: En la epidermis del pezón se observan las células de Paget que son grandes, de núcleos irregulares e hipercromáticos, de citoplasma claro, pálido y finamente granuloso. En algunas casos contiene gránulos de melanina.

Las células se disponen aisladamente o en grupo. Lo más frecuente es que se localicen en la capa malpighiana pero después invaden hasta la superficie.

Su presencia permite establecer el diagnóstico.

El Tumor. Comenzaría por ser intraductal y posteriormente se haría infiltrante adquiriendo caracteres escirrosos, medulares o de otro tipo.

Pronóstico. El pronóstico depende fundamentalmente de la etapa en que se encuentra el carcinoma intraductal. Si tenemos la suerte de diagnosticarlo antes que sobrepase la membrana basal del epitelio de los conductos y se haga infiltrante el pronóstico será excelente.

La duración de la ulceración del pezón antes de la aparición del tumor es importante para establecer el pronóstico. Las mejores sobrevidas se obtienen cuando la ulceración data de más de seis meses sin que haya tumor palpable ni metástasis axilares probablemente porque indicaría un carcinoma de crecimiento lento o un huésped que se defiende adecuadamente.

Cuando hay tumor palpable y metástasis axilares no difiere del pronóstico de cualquier cáncer mamario.

La ausencia de tumor palpable no permite descartar la presencia de metástasis axilares.

Diagnóstico. El diagnóstico se hace habitualmente con la biopsia del pezón.

Técnica. Para biopsiar el pezón sin una destrucción de éste que nos haga lamentarnos en caso de información ulterior de benignidad y sea adecuada en extensión y profundidad para que el patólogo pueda diagnosticar acertadamente recomendamos una incisión que denominamos en "trozo de torta" resecando una cuña que toma piel de pezón, un trozo de aréola y porción terminal de grandes conductos (Ver esquema de capítulo: Biopsias mamarias).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

1. *Eczema de pezón o aréola.* Lesión vesiculosa-exudativa de origen alérgico que compromete pezón y aréola. Frecuentemente en los períodos de embarazo y lactancia, tiende a hacerse rebelde a los tratamientos habituales. No es raro que sea bilateral, que se extienda por la piel de la mama y que se infecte secundariamente. En caso de duda en el diagnóstico diferencial el patólogo lo aclara fácilmente con la biopsia.

2. *Con el pezón umbilicado que retiene secreciones.* Cuando el pezón está umbilicado congénitamente o por lesiones de galactoforitis crónica suelen acumularse secreciones que lo maceran. Esto sumado a los intentos de aseo producen erosiones que podrían semejar un Paget. Tenemos un caso de Paget que apareció en un pezón umbilicado congénito que muy fácilmente podría haber pasado desapercibido.

3. *Con ulceración traumática.* Los rasquidos secundarios al prurito o los traumatismos pueden simular una ulceración de Paget pero en estos casos la cicatrización es rápida.

4. *Con el adenoma de pezón* (papilomatosis sub-areolar-papilomatosis florida de los conductos del pezón).

Es una lesión poco frecuente que un patólogo poco experimentado puede confundir fácilmente con un cáncer.

Clínicamente se produce un endurecimiento del pezón con enrojecimiento. Por distensión de la piel puede ulcerarse y también puede haber descarga por los conductos.

Histológicamente hay proliferación sólida o papilar de las células ductales que son de tamaño y forma irregular. La proliferación de las células mioepiteliales le hace adquirir un aspecto pseudo infiltrativo al modo de la adenosis esclerosante. En la parte más superficial de los conductos hay células escamosas que rellenan el lumen y zonas de aspecto de reacción a cuerpo extraño.

Se discute la posibilidad de degeneración maligna de esta lesión, pero la poca frecuencia de la enfermedad no permite asegurarlo. Por otra parte muchas de estas lesiones han sido mal diagnosticadas como cánceres y tratadas como tal. El tratamiento radical en estos casos ha impedido la observación de su futura evolución. Mc Divitt y Stewart señalan 3 casos de posible malignización.

Nosotros hemos reunido 8 casos. Uno, el primero, fue erróneamente diagnosticado como cáncer y se procedió a mastectomía. En los otros se procedió a telectomía conservando la aréola y manteniendo una observación cuidadosa. No han tenido complicaciones.

5. *Con el cáncer de pezón.* Es poco frecuente. Corresponde a un tumor intraductal que se hace infiltrante y destruye el pezón.

6. *Con el melanoma de pezón.* Los gránulos de melanina que aparecen en las células de Paget pueden hacer pigmentada la lesión de pezón simulando un melanoma. Histológicamente son diferentes.

7. *Cáncer de localización central que por crecimiento destruye el pezón.* Cualquier cáncer de localización central por crecimiento e invasión cutánea termina por destruir el pezón. Esto indudablemente no corresponde a un Paget.

TRATAMIENTO

Si consideramos al Paget como un cáncer de origen intraductal debemos proceder con el criterio de tratamiento que tengamos frente a cualquier cáncer y de acuerdo a su grado de extensión en cuanto a infiltración del estroma, compromiso ganglionar o diseminación a distancia. Ya nos referimos a la técnica de biopsia en caso de no haber tumor palpable.

Hace unos años hicimos una revisión de los cánceres de Paget en nuestro Servicio.

Entre un total de 870 cánceres en esa fecha, recolectamos 25 Paget lo que nos dio una frecuencia de 2.87% coincidiendo con lo señalado en otras publicaciones que citan cifras del 2.5 al 3%.

Aún cuando se han descrito cánceres de Paget en hombres no tenemos ningún caso en nuestra serie.

La edad promedio fue de 55.5 años. La mayor de 88 y la menor de 33. Se cita que la edad promedio en estos casos sería algo mayor que para el resto de los cánceres mamarios.

En el 60% de los casos la ulceración o eczema del pezón fue el primer síntoma pesquisado por la enferma y todas tenían lesión clínica de éste en el momento del examen. Un 36% no tenía tumor palpable. En los últimos años el porcentaje de pacientes sin tumor palpable ha ido en aumento, sobre todo si anotamos los últimos 5 años que no están considerados en esta recopilación, lo que parecería indicar una consulta más precoz.

En algunas de las pacientes en que no se encontró tumor a la palpación el estudio histológico demostró invasión del estroma y metástasis axilares.

RESUMEN

El cáncer de Paget corresponde a un cáncer intraductal en el que previo a la aparición del tumor palpable puede pesquisarse una ulceración del pezón. Se analiza su frecuencia, anatomía patológica, sintomatología, pronóstico, diagnóstico diferencial y tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

EMBRIOLOGIA Y DESARROLLO DE LA MAMA

1. Salazar, F., Tonbon, H. and Yosimovich, J. B.—Developmental, Gestational and Progestational Modifications of the Human Breast. Cl. Obst. and Gyn. 18: 113, 1975.
2. Van Bogaert, L. Y.—Les hormones mammogènes, lactogènes et galactopoiétiques. Régulation de la croissance et de la fonction mamaire. Mise au point. La Nouvelle Presse Medicale 31: 259, 1975.

MAMOGRAFIA

Las referencias bibliográficas sobre mamografía son numerosas. Hemos preferido seleccionar una lista de textos en los cuales se tratan in extenso diferentes asuntos técnicos y clínicos de la mamografía:

1. Egan, R. L.—Mammography. Charles C. Thomas, Springfield, 1964.
2. Evans, K. T. y I. H., Gravelle.—Mamografía. Edit. Médica Panamericana S. A. Buenos Aires, 1975.
3. Gallager H. S. ed.— Early breast cancer detection and treatment. John Wiley & Sons. N. York, 1975.
4. Hoelfken W. y M. Lanyi.—Mamografía Edit. Labor S. A. Barcelona, 1978.
5. Ingleby, H. y J. Gershon-Cohen.—Comparative anatomy, pathology and roentgenology of the breast. U. of Pennsylvania Press. Philadelphia, 1960.
6. Leborgne, R. A.—The breast in roentgen diagnosis Imp. Uruguaya S. A. Montevideo. 1953.
7. Logan, W. W y E. Ph. Muntz ed.—Reduced dose mamography. Masson Pub. U. S. A. Inc. N. York, 1979.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DE LA MAMA

1. Abamson, D. J.—Mammary Duct Ectasia, Mammary Fistul and Sub-areolar Sinuses. Annals of Surg. 169: 817, 1969.
2. Aldelstein. L.—Grietas del pezón. Dia Médico 32: 1630, 1960.
3. Benson, E. A. and Goodman, M. A.—An evaluation of the use of Stilestrol and antibiotics in the early management of acute puerperal breast abscess. Brit. J. Surg. 57: 255, 1970.
4. Cookson, W. H.—Breast abscess and antibiotic abuse. The Practitioner 185: 326, 1970.
5. Devereux, A.—Acute puerperal mastitis. Evaluation of its management. Am. J. of Obst. and Gynec. 108: 78, 1970.
6. Gallinato, R. y Ossandón, G. M.—Mastitis plasmocitaria. Arch. Soc. Cirujanos de Hosp. 16: 576, 1946.
7. Hutchinson, J. G. P.—Breast abscess as a treatment to surgical wits in a General Hospital. Brit. M. J. 2: 277 1959.
8. Ide, R., Lazo, M. y Pabst, Y.—Tuberculosis mamaria. Arch. Soc. Cir. Chile 11: 221, 1959.
9. Kilgore, A. R. and Fleming, R.—Abscesses of the breast: recurring lesion in the subareolar area. California M. 77: 190, 1965.
10. Knight, I. C. S. and Nolan, B.—Breast abscess. Brit. Med. J. 1: 1224, 1059.
11. Labra, G. y Pabst, Y.— Mastitis agudas puerperales. Arch. Soc. Cir. Chile 14: 430. 1962.
12. Livingston, S. F. and Arlen, M.—Ductal fistula of the breast. Ann. Surg. 155: 317, 1962.
13. Maurice, F.—Stagnation in the main ducts of the breast. J. R. Coll. Surgeons, Ed. 8: 134, 1963.
14. Mc Keown, K. C. and Wilkinson, K. W.—Tuberculous disease of the breast. Brit. J. Surg. 39: 420 1952.
15. Newton, M. R.—Breast abscess. A results of lactation failure. Surg. Gyn. & Obst. 91: 651, 1950.
16. Pabst, Y., Vivanco, A. y Carmona, E.—Estudio bacteriológico de las mastitis agudas. Arch. Soc. Cir. Chile 14: 434, 1962.
17. Pabst, Y. y Náquira, N.—Mastitis pericana-

licular crónica. Arch. Soc. Cir. Chile 12: 689, 1960.
18. Plueckhahn, V. D. and Banks, J.—Breast abscess and Staphylococeal Disease in a Maternity Hospital. Brit. Med. J. 2: 414, 1964.
19. Plueckhahn, V D. and Banks, J.—Breast abscess and Staphylococeal Disease in a Maternity Hospital. Brit. J. Surg. 50: 57, 1962.
20. Rees, B. I., Gravelle, J. H. and Hughes, L. E.—Nipple retraction in duct ectasia. Brit. J. Surg. 64: 577, 1977.
21. Sandison, A. T. and Walker, J. C.—Inflammatory mastitis, mammary duct ectasia and mammillary fistula. Brit. J. Surg. 50: 57, 1962.
22. Sayago, C.—Granuloma lipofágico y mastitis plasmocitaria. Arch. Soc. Cir. Chile 3: 375, 1951.
23. Schaefer, G.—Tuberculosis of the breast. A review with the additional presentation of ten cases. Amer. Rev. Tuberc. 72: 810, 1955.
24. Schubeck, F.— Breast Problems in the Puerperium. Clin. Obst. & Gynec. 5: 701, 1962.
25. Soltan, D. H. K. and Hatcher, G. W.—Some observations on the etiology of breast abscess in the puerperium. Brit. M. J. 1: 1603, 1960.
26. Soltan, H. and Hatcher, G. W.—Some observations on the etiology of breast abscess in the puerperium. Obst. & Gynec. Survey 15: 671, 1960.
27. Taylor, C H. and Emory, B. W.—Chronic recurrent breast abscess secondary to inversion of the nipple. Surg. Gyn & Obst. 102: 439, 1956.
28. Tyson, J. E. and Zacur, H. A.—Diagnosis and treatment of Abnormal Lactation. Clin. Obst. & Gynec. 18: 65, 1975.
29. Urban, J. A.—Excision of the Mayor Duct System of the breast. Cancer 16: 516, 1964.
30. Walker, J. C. and Sandison, A. T.—Mammary Duct ectasia. A clinical study. Br. J. Surg. 51: 350, 1964.
31. Wilkinson, L. and Green, W.—Infarction of Breast Lesion during the Pregnancy and Lactation. Cancer 17: 1567, 1964.
32. Wilson. T. S. and Mc Gregor, I. W.—Tuberculosis of the breast. Canad. M. A. J. 89: 1118, 1963.

DISPLASIA MAMARIA

1. Asch, R. H. and Greenblatt, R. B.—The use of an impeded androgen: Danazol in the management of benign breast disorders. An. J. of Obst. and Gynec. 127: 30, 1977.
2. Colingen, R. C.—Hormone and Pathophysiology of Fibrocyst Mastopathy. Surg. Gyn. and Obst. 149: 273, 1978.
3. Coombs, J. J. and Lilienfeld, A. M.—A prospective study of the relationship between benign breast diseases and breast carcinoma. Preventive Medicine 8: 40, 1979.
4 Davis, H. H., Simons, M. and David, J. V.—Cystic disease of the breast. Relationship to carcinoma 17: 957, 1964.
5. Devitt, J. E.—Fibrocystic disease of the breast is not pre-malignant. Surg. Gyn. and Obst. 134: 803, 1972.
6. Devitt, J. E.—Breast cancer and preciding clinical benign breast disorders. A change association. Lancet 1: 793, 1976.
7. Donnelly, P. K., Baker, K. W., Corney, J. A. and O'Fallon, W. M.—Benign breast lesions and subsequent breast carcinoma in Rochester, Minnesota. Mayo Clinic Proceedings 50: 650, 1975.
8. England, P. C., Skiner, L. G. *et al.*—Sex hormone in breast disease. Br. J. Surg. 62: 806, 1975.
9. Farrow, J. H.—Common benign lesions of the adult female breast. Clin. Obst. Gyn. 9: 170, 1966.
10. Frantz, V. K., Pickren, J. W., Melcher, G. W. and Auchincloss, H. Jr.—Incidence of chronic Cystic Disease in so-called "normal breast". Cancer 4: 762, 1951.
11. Humphrey, L. Y. and Swerdlow, M.—Histologic Chances in Clinically normal breast in postmorten examination. Arch. of Surg. 92: 192, 1966.
12. Karpas, C. M., Leis, H. P., Oppenheim, A. and Mersheime, W.—Relationship of fibrocystic disease to carcinoma of the breast. Ann. of Surg. 162: 1, 1965.
13 Kodhin, D., Winger, E. E., Morgenstern, N. L. and Chen, V.—Chronic mastopathy and breast cancer. A follow-up study. Cancer 39: 603, 1977.
14. Laversen, N. N. and Wilson, K. H.—The effect of Danazol in the treatment of chronic cystic mastitis. Obst. and Gyn. 48: 93, 1976.
15. Marcuse, P. M.—Fibrocystic disease of the breast. Am. J. Surg. 103: 428, 1962.
16. Pabst, Y.—Mastopatías hormonales. Arch. Soc. Cir. Chile 11: 889, 1959.
17. Pabst, Y. y Flores, P.—Mastopatía fibroquística y cancer. Generalidades y estudio del terreno hormonal. Arch. Soc. Cir. Chile 19: 572, 1967.

18. Pabst, Y., Flores, P. y Náquira, N.—Estudio histológico de 520 mastopatías fibroquísticas y 370 cánceres de mama. Arch. Soc. Cir. Chile 19: 568, 1967.
19. Pabst, Y. y Flores, P.—La punción como método de diagnóstico y tratamiento de los quistes mamarios. Arch. Soc. Cir. Chile 19: 667, 1967.
20. Peacock, E. E. Jr.—Management of benign disease of the breast. Am. Surgeons 44: 626, 1978.
21 Rickert, R. R., Kalisher, L. and Hutter, R. V. P.—Indurative masthopathy: A benign sclerosing lesion of breast with elastosis wich may simulate carcinoma. Cancer 47: 561, 1981.
22. Shaaban, M. M., Mord, F. and Hassa, A. R.—Treatment of fibrocystic mastopathy by an antiestrogen, Tamoxifen. Int. J. Gynecology Ibst. 18: 348, 1980.
23. Steinhoff, N. G. and Black, W. C.—Florid cystic disease preciding mammary cancer. Annals of Surg. 171: 501, 1970.
24. Wueter, W. O.—Experience with macrocystic disease of the breast. J. M. Soc. N. Jersey 59: 579, 1962.

GINECOMASTIA

1. Bannayan, G. A. and Hujdu, S. I.—Gynecomastia: clinicopathology study of 351 cases. Am. J. Clin. Pathol. 57: 431, 1972.
2 Jackson, W. T., Muldal, S., Ockey, C. H. and O'Connor, J. L.—Carcinoma of male breast in association with the Klinnefelter syndrome. British Medical Journal 223: 225, 1965.
3. Jull, J. W., Bonsen, G. M. and Dosset, J. A.—Hormonal excretion studies of male with gynecomastia. British Med. J. 2: 797, 1964.
4. Nydich, M., Bustos, J., Dalc, J. H. and Rawson, R. W.—Gynecomastia in adolescent boys. JAMA 179: 449, 1961.
5. Pabst, Y. y Gajardo, S.—Ginecomastia. Arch. Soc. Cir. Chile 18: 394, 1966.
6. Schaposnik, F.—Ginecomastia. Dia Méd. 42: 1, 1970.
7. Wilson, J. D., Aiman, J. and Mc Donald, P. C.—The Pathogenesis of Gynecomastia. Adv. Inter. Med. 25: 1, 1978.

TUMORES BENIGNOS DE LA MAMA

1. Amerson, J. R.—Cystosarcoma Phyllodes in Adolescent Females. Ann. Surg. 171: 849, 1970.
2. Andersen, H.—Intraductal papilloma of the breast. Acta Chir. Scand. Suppl. 343: 37, 1965.
3. Ashikari, R., Farrow, J. H. and O'Hara, J.—Fibroadenoma in the breast of juvenils. Journal of Surg. Gyn. and Obst. 132: 259, 1971.
4. Buhl-Jorgensen, S. E., Fischermann, K., Johansen, H. and Petersen, B.—Cancer risk in intraductal papiloma and papilomatosis. Surg. Gyn. & Obst. 127: 1307, 1968.
5. Carter, D.—Intraductal papillary tumors of the breast. A study of 78 cases. Cancer 39: 1689, 1977.
6. Ferrar, A J. y Ferrari, O. J.—Sarcoma phylloides de la mama. Prensa Médica Argentina 57: 824, 1960.
7. Frederick, T. K. and Neubecker, R. D.— The differential diagnosis of papillary tumors of the breast. Cancer 15: 444, 1162.
8. Forrest, H. —Intraductal papilloma of the breast. Brit. J. of Surg. 53: 1028, 1966.
9. Goldenberg, V. E., Wiegenstein, L. and Mottet, K.—Florid breast Fibroadenomas in Patients taking hormonal oral contraceptives. The Am. J. of Cl. Path. 49: 52, 1968.
10. Hafner, C D., Mezcer, E. and Wylie, J. H. Jr.—Cystosarcoma phyllodes of the breast. Surg. Gyn. & Obst. 115: 29, 1962.
11. Hadju, S. I., Espinoza, M. H. and Robbins, G. F.—Recurrent cystosarcoma phyllodes: A Clinico pathology study of 32 cases. Cancer 38: 1402, 1976.
12. Halverson, J. D. and Hori-Rubaina, J. M. — Cystosarcoma phyllodes of the breast. American Surgeons 40: 295, 1974.
13. Handley, R. S. and Thackray, A. C.—Adenoma of the nipple. Brit. J. Cancer 1 : 187, 1962.
14. Hertel, B. F., Zaloudek, C. and Kempson, R. L.—Breast adenoma. Cancer 37: 2891, 1976.
15 Hines, J.R. and Geurkink, R. E.—Giant breast tumors in adolescent. Am. J. of Surg. 109: 810, 1965.
16. Jordal, K. and Sorensen, B.—Giant fibroadenoma of the breast. Acta Chir. Scand. 122: 147, 1961.
17. Kilgore, A. R., Fleming, R. and Ramos, N.—The incidence of cancer with nipple discharge and

the risk of cancer in the presence of papillary disease of the breast. Surg. Gyn. & Obst. 96: 649, 1953.
18. Kraus, F. T. and Nebecker, R. D.—The differential diagnosis of papillary tumors of the breast. Cancer 15: 444, 1962.
19. Majudar, B. and Rosales-Quintana, S.—Infarction of breast fibroadenomas during pregnancy. JAMA 231: 963, 1975.
20. Murad, T. M., Swaid, S. and Pritchett, P.—Malignant and benign papillary lesions of the breast. Human Pathology 8: 379, 1977.
21. Nambiar, R. and Kannan Kutty, M.—Giant fibroadenoma (cystosarcoma phyllodes) in adolescent females. A clinicopathological study. Brit. J. of Surg. 61: 113, 1974.
22. Norris, H. J. and Taylor, H. B.—Relationship of histologic feactures to behavior of cystosarcoma phyllodes. Analisis of 94 cases. Cancer 20: 2029, 1967.
23. Pricolo, V., Venuti, V. M. and D'Alessandro, Cystosarcoma Phyllodes of the breast. Osp. Ital. Chir. 7: 186, 1962.
24. Oberman, H. A.—Cystosarcoma phyllodes: a clinicopathologic study of hipercellular periductal stromal neoplasia of the breast. Cancer 18: 697, 1965.
25. Treves.—A study of Cystosarcoma phyllodes. Ann. of the N. Y. Acad. of Sc. 114: 922, 1964.
26. West, T. L., Weiland, L. H. and Clagett, O. T.—Cystosarcoma phyllodes. Annals of Surgery 173: 520, 1971.
27. Wulsin, J.—Large breast tumors in adolescent females. Annals of Surgery 152: 151, 1960.

DESCARGA O DERRAME POR EL PEZON

1. Atkins, H. and Wolff, B.—Discharges from the nipple Brit. J. Surg. 51: 602, 1964.
2. Copeland, M. M. and Higgins, T. G.—Significance of discharge from the nipple in nonpuerperal mammary conditions. Ann. of Surg. 151: 638, 1960.
3. Fishermann, K., Bech, J., Foged, P., Petersen, J. H. and Lauritzen, J. B.—Nipple discharge: Diagnosis and treatment. Acta Chir. Scand. 135: 403, 1969.
4. Funderburk, W. and Syphax, B.—Evaluation of Nipple discharge in benign and malignant disease. Cancer 24: 1290, 1979.
5. Leis, H. P. Jr.—Nipple discharge. Significance and Treatment. New York States J. M. 67: 3105, 1967.
6. Leis, H. P. Jr., Pilnik, Dursi, J. and Santoro, E.—Nipple discharge. Int. Surg. 58: 162, 1973.
7. Lewison, E. F. and Chambers, R. G.—Clinical significance of nipple discharge. JAMA 147: 295, 1951.
8. Mathieson, A. J. M.—The bleeding nipple. Brit. J Surg. 50: 830, 1963.
9. Mc Pherson, V. A. and Mc Kenzie, W. C.—Lesion of the Breast Associated with nipple discharge: Prognosis after local excision of benign lesion. Canad. J. Surg. 5: 6, 1962.
10. Pilleron, J. P., Durand, J. C. et Labeta, C.—Ecoulements par le mamelon sans tumeur palpable. J. Chir. (París) 100: 295, 1970.
11. Rimsten, A., Skoog, V. and Stenkvist, B.—On the significance of Nipple Discharge in the diagnosis of Breast Disease. Acta Chir. Scand. 142: 513, 1976.
12. Sandblom, Ph. and Lofgren, F.—Diagnosis and treatment of the discharging nipple in the abscence of a palpable tumor. Acta Chir. Scand. 103: 81, 1922.
13. Seltzer, M. H., Perloff, L. J., Kelley, R. I. and Fitts, W. T.—The significance of age in patients with nipple discharge. Surg. Gyn. & Obst. 131: 519, 1970.
14. Soost, H. J. and Ries, P.—The secreting and bleeding breast. Munchen Med. Wschr. 111: 965, 1969.

GALACTORREA

1. Guyda, H. y Friesen, N. G.—The separation of monkey prolactin from monkey growth hormone by affinity chromatography. Biochem Biophys. Res. Comn. 42: 1968, 1971.
2. López Caffarena, Enrique.—Nuevas hormonas. Bol. Hosp. S. J. de Dios, 26: 195, 1979.
3. Pineda, G—Prolactina: Consideraciones fisiológicas y su importancia en clínica. Rev. Méd. Chile 106: 44, 1978.
4. Takahara, J.; Arimura, A. y Schally, A. V.— Supression of prolactin release by a purified porcine PIF preparation and catecholamines infused into a rat hipophyseal portal vessel. Endocrinology 95: 462, 1974.
5. Shaar C. J. y Clemens J. A.—The role of Catecholamines in the release of anterior pituitary prolactin in vitro. Endocrinology 95: 1202, 1974.
6. Lister, R. C.; Underwood, L. E.; Marshall, R. N.; Friesen, H G. y Van Wyk, J. J.—Evidence of a direct effect of TRH on PRL release in human. J. Clin. Endocrinol. 39: 1148. 1974.
7. López Caffarena, E.; Jadresic, A.; Arias, G.; Maira J.; Lennon H. y Donoso F.—Hipopituitarismo post parto: Síndrome de Sheehan. Rev. Méd. Chile 97: 352, 1969.
8. Aragona, C. y Friesen, H. G.—Lactation y galactorrea en DeGroot L. J. *et al* (Eds) "Endocrinology, Nueva York, Grunne & Stratton Inc. 1979, pág. 1622.
9. Imura, H.; Kato, Y.; Oseko. F.; Asoo, T. y Motosohashi T.—Hyperprolactinemia en Linfoot J. A. (ed) "Recent Advances in the diagnosis and treatment of Pituitary tumors, Raven Press. Nueva York. 1979. pág. 200.
10. Hardy, J.—Transsphenoidal microsurgical treatment of pituitary tumors. Linfoot, J. A. (ed) en "Recent advances in the diagnosis and treatment of pituitary tumors. Raven Press, Nueva York 1979, pág. 378.
11. Frantz, A. G.—The breast en Williams R. H. (ed) "Textbook of Endocrinology 6ª Edición W. B Saunders Co. Filadelfia. 1981, pág. 404.
12. Kleinberg, D. L.; Noel, G. L. y Franz A. G.—Galactorrhea: a Study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors, N. Engl. J. Méd. 29 . 589, 1977.
13. Crisosto, C.—Comunicación personal.
14. Van Dalen, J. T. W y Greve, E. L.—Rapid deterioration of visual fields during bromocryptine induced pregnomy in a patient with a pituitary adenoma. BR. J. Ophthalmol 61: 729, 1977.
15. Bergh, T.; Nillius, S. J. y Wide L.—Clinical course and outcome of pregnancies in amenorrheic women with hyperprolactinemia and pituitary tumors. BR. Med. J. 1: 875, 1978.
16. Imura, H.; Kato, Y.; Oseko, F.; Motohashi, T.; Kurachi, K.; Aono, T.; Kageyama, N. y Kuwayama A.—Pharmacological treatment of hyperprolactinemia en Linfoot J. A. (Ed) "Recent advances in the diagnosis and treatment of pituitary tumors. Reven Press Nueva York, 1979, pág. 362.
17. George, S. R.; Burrow, G. N.; Zinman, B. y Ezrin, C.—Regression of pituitary tumors a possible effect of Bromoergocryptine. Am. J. Med. 66: 697, 1979.
18. Thorner, M. O.; Perryman, R. L.; Rogol, A. D.; Conway, B. P.; Macleod, R. M.; Login. I. S. y Morris, J. L.—Rapid changes of prolactinoma volume after withdrawal and reinstitution of Bromocriptine J. Clin, Endocrinol Metab. 153: 480, 1981.
19. Mc Natty, K. P.; Sawers. R. y Mc Neilly, A. S.—A probable role for Prolactin in control of steroid Secretion by the human graafian follicle. Nature 250: 653, 1974.
20. Besser, G. M. y Thorner, M. O.—Bromocriptine in the treatment of thy hyperprolactinemia-hypogonadism syndromes. Post grad Med. J. 52 (suplem 1): 64, 1976.

SITUACION ACTUAL DE LA EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE MAMA

1. Rigoni-Stern, D.—Fatti statistici relativi alle mallatie cancerose. Citado en The Walton Report. Canadian Med. Ass. J. 114. 1976.
2. Moolgavkar. S. and Knudson, A.—A model for Human Carcinogenesis. J. Nat. Cancer Inst. 66, 1981.
3. Denoix, P. et Moine, M.—Relations entre l'activité génitale et la fréquence des décès par cancer de l'utérus et du sein. B. Inst. Nat. Hyg. 6, 1951.
4. Mac Mahon B., Cole P. y cols.—Age at first birth and breast cancer risk. Bull. W. H. O. 43, 1970.
5. Tulinius, H.; Day, N. *et als.*—Reproductive factors and risk for breast cancer in Iceland. Int. J. Cancer. 2: 21, 1978.
6. King, M.; Go, R. *et als.*—Allele increasing susceptibility to human breast cancer may be linked to the glutamate-pyruvate, transaminase locus. Science, : 208, 1980
7. Seidman, H.—Cancer of the Breast. Professional Education Publication. American Cancer Society. 1972.
8. Wynder, E.; Mac Cornack, R. *et als.*—The epidemiology of breast cancer in 785 United States caucasian women. Cancer : 42, 1978
9. Miller, A.—Role of nutrition in the etiology of breast cancer. Cancer : 39, 1977.
10. De Waard, F.—Breast cancer incidence and nutritional status with particular reference to body weight and height. Cancer Research. : 35, 1975.

11. Cole, P.; Repetto, F.—Summary of cancer epidemiology. Monografía del Servicio de Epidemiología del Centro Internacional del Cáncer. Lyon - Francia. 1978.
12. Nasca, P.; Lawrence, C. *et als.*—Relationship of hair dye use, benign breast disease and breast cancer. J. N. C. Inst. : 64, 1980.
13. Shapiro, S.; Strax, P. *et als.*—Periodic breast cancer screening in reducting mortality from breast cancer. JAMA. : 215, 1971.
14. Tuyns, A.—Les risques lies à l'environmemement dans les cancers du sein. Monografía del Servicio de Epidemiología del Centro Internacional de Investigación del Cáncer. Lyon - Francia. 1978.
15. Moolgavkar, S.; Stevens. R. *et als.*—Effect of age on incidence of breast cancer in females. J. N. C. I. : 62, 1979.

BASES DEL CRECIMIENTO TUMORAL

1. Goss, R. S.—The strategy of growth. Control of cellular growth in adult organism. New York Academia Press. : 3, 1967.
2. Baserga, R.—The cellaude - New Eng. J. Med. 304: 453. 1981.
3. Charlit, A.; Malaise, E. P. and Tubiana, M.—Relation Between the pathological nature and the growth rate of human tumors Eur. J. Cancer 7: 307, 1971.
4. Tubiana, M.—The Kineties of tumour cell proliferation and radioterapy. Br. J. Radel. 44: 325, 1971.
5. Schiaffanati, Z. and Baserge, R.—Different suminol of normal and transformed cells exposid to nutritional conditiones nonpermissive for growth. Cancer. 37: 541. 1977.
6. Moses. H. Z.; Proper, S. A.; Volkenant, M. E.; Wells, D. J. and Gitz, M. S.—Mechanism of growth arrest of kemically transformul cells in culture. Cancer. 38: 2807, 1978.

CANCER DE MAMA

1. Abramson, D. J.—Delayed mastectomy after outpatient breast biopsy: Long-term survival study. Am. J. Surg. 132: 596, 1976.
2. Adair, F. E.—Discussion on carcinoma of the breast. Proc. Soc. Med. 53: 395, 1960.
3. Adair, F., Berg, J., Joubert, L. and Robbins, G. F.—Long-term follow-up of breast cancer patients: The 30 years report. Cancer 33: 1145, 1974.
4. Atkins, H., Hayward, J L., Klugman, D. J. and Wayte, A. B.—Treatment of early breast cancer: A report after ten years of a clinical trial. Brit. Med. J. 2: 423, 1972.
5. Baker, R. R.—Valoración pre-operatoria de la paciente con cáncer de mama. Clínicas Quirúrgicas de Norte América 4: 681, 1978.
6. Baker, R. R., Holmes, E. R., Alderson, P. O., Khouri, N. F. and Wagner, H. S. Jr.—An Evaluation of bone scans as screening procedures for occult metastasis in primary breast cancer. Ann. Surg. 186: 363, 1977.
7. Bloom, H. Y. G., Richarson, W. W. and Harries, E. J.—Natural history of untreated breast cancer (1805-1933). Brit. Med. J. 2: 213, 1962.
8. Bloom, H. J. G.—The natural history of untreated breast cancer. Ann. New York Acad. Sci. 114: 747, 1964.
9. Burn, J. J.—"Early" breast cancer: The Hammersmith trial. Brit. J. Surg. 61: 762 1974.
10. Cáceres, E.—An evaluation of radical mastectomy and extended radical mastectomy for cancer of the breast. Surg. Gyn. & Obst. 125: 337, 1967.
11. Cardiff, R. D., Wellings, S. R. and Faullsein, L. J.—Biology of breast preneoplasia. Cancer 39: 2734, 1974.
12. Cole, P. and Mc Mahon, B.—Estrogen fraction during early reproductive life in etiology of breast cancer. Lancet 1: 604, 1969.
13. Cooperman, A. M. y Esselstyn, C. B.—Cáncer de mama: Conceptos generales. Clínicas Quirúrgicas de Norte América 4: 659, 1978.
14. Cooperman, A. M., Blanchard, J. M. y Esselstyn, G. E.—Mastectomía parcial. Clínicas Quirúrgicas de Norte América 4: 737, 1978.
15. Crile, G.—Treatment of breast cancer by local excision. Am. J. of Surg. 109: 400, 1965.
16. Crile, G.—Rationale of simple mactectomy without radiation for clinical Stage I. cancer of the breast. Surg. Gyn. & Obst. 120: 975, 1965.
17. Crile, G.—Possible role of uninvolved regional nodes in preventing metastasis from breast cancer. Cancer 24: 1283, 1969.
18. Crile, G. Jr.—Results of treatment of carcinoma of the breast by local excision. Surg. Gyn. & Obst. 132: 870, 1971.

19. Crile, G. Jr.—Low incidence and morbidity of local recurrence after conservative operations for cancer of the breast. Ann. Surg. 175: 249, 1972.
20. Crile, G., Esselstyn, C. B., Hermann, R. E. and Hoers, S. O.—Parcial mastectomy for carcinoma of the breast. Surg. Gyn. & Obst. 136: 929, 1973.
21. Dahl-Iversen, E. and Tobiasen, T. —Radical mastectomy with paraesternal and supraclavicular dissection for mammary carcinoma. Ann. Surg. 170: 889,
22. Delame, N. C., Anderson, W. D. and Starr, J.—Modified radical mastectomy in individualized treatment of breast carcinoma. Surg. Gyn. & Obst. 129: 79, 1969.
23. Dunn, J. T.—Epidemiology and possible identification of hight-risk groups that could develop cancer of the breast. Cancer 23: 775, 1969.
24. Ederer, F., Cutler, S. Y., Goldenberg, I. S. and Esenberg, H.—Cause of death among long term survivors from breast cancer in Connecticut. J. Nat. Cancer Int. 30: 933, 1963.
25. Farrow. J. H.—Resume of standard surgical procedures at Memorial Hospital. Cancer 20: 1044, 1967.
26. Farrow, J. H., Fracchia, A. A., Robbin, G. F. *et al.*—Simple excision or biopsy plus radiation therapy as primary treatment for potentially curable cancer of the breast. Cancer 28: 1195, 1971.
27. Fisher, B., Montague, E., Redmond, C. *et al.*—Comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. A first report of results from a prospective randomized clinical trial. Cancer. 39: 2827, 1977.
28. Fisher, B., Redmond, C. y Fisher, E. P.—Ensayos clínicos y tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. Clínicas Quirúrgicas de Norte América 4: 723, 1978.
29. Fisher, B., Redmond, C., Fisher, E. and Participating N.S.A.B.P. Investigators.— The contribution of recent N.S.A.B.P. clinical trial of primary breast cancer therapy to understanding of tumor biology. An overview of findings. Cancer 46: 1009, 1980.
30. Forrest, A P. M., Roberts, M. M., Preece, P. *et al.*—The Cardiff-St. Mary's trial. Brit. J. Surg. 61: 766, 1974.
31. Forrest, A. P. M.—Conservative local treatment of breast cancer. Cancer 39: 2813, 1977.
32. Fratkin, B. L.—The natural history of cancer of the breast. Pacif. Med & Surg. 74: 69, 1966.
33. Fredrick, S.—Sub-cutaneous mastectomy: prophilactic and cosmetic operation. Panminerva Med. 11: 137, 1969.
34. Friedell, G. H., Goldenberg, I. S., Masnyk, I. J. *et al.*—Identification of breast cancer patients with high risk of early recurrence after radical mastectomy. J. Nath. Cancer Inst. 53: 603, 1974.
35. Haagensen, C. D., Cooley, E., Miller, E., Kennedy, C. S. *et als.*—Treatment of early mammary carcinoma. A cooperative internacional study. Ann. Surg. 157: 157, 1963.
36. Haagensen, C. D., Cooley, E., Miller, E., Kennedy, C. S. *et als.*—Treatment of early mammary carcinoma. A cooperative international study. Ann. Surg. 170: 875, 1969.
37. Hamilton, T., Langlands, A. O. and Prescott, R. L.—The treatment of operable cancer of the breast: a clinical trial in South East Region of Scotland. Brit. J. Surg. 61: 758, 1974.
38. Handley, R. S.—Current concepts in the primary treatment of operable carcinoma. Cancer. 24: 1270, 1969.
39. Handley, R. S.—A Surgeon's view of the spread of breast cancer. Cancer 24: 1231, 1969.
40. Handley, R. S. and Thackray, A. C.—Conservative radical mastectomy (Patey's operation). Ann. Surg. 157: 162, 1962.
41. Handley, R. S.—Observation and thought on cancer of the breast. Proc. Roy. Soc. Med. 65: 437, 1972.
42. Hayward, J.—Conservative surgery in treatment of early breast cancer. Brit. J. Surg. 61: 770, 1974.
43. Henney, J. E. and Devitta, V. T.—The evolution of primary multimodality treatment in resecable breast cancer. Cancer 46: 999, 1980.
44. Hutter, R. V. P.—The influence of pathology factors on breast cancer management. Cancer 46: 961, 1980.
45. Kaae, S. and Johansen, H.—Simple mastectomy plus postoperative irradiation by the method of Mc Whirter for mammary carcinoma. Ann. Surg. 170: 895, 1969.
46. Lewison, E. F. and Sarraff, A.—Bilateral breast cancer at John Hopkins Hospital. A discussion of dilema of contralateral breast cancer. Cancer 28: 1297, 1971.
47. Lou, M. A., Mandal, A. K. and Alexander, J. L.—The pros and cons of outpatient breast biopsy. Arch. Surg. 111: 668, 1976.
48. Lynch, H. T. and Krush, A. J.—Breast carcinoma and delay in treatment. Surg. Gyn. & Obst. 128: 1027, 1969.
49. Madenn, J.—Modified radical mastectomy. Surg. Gyn. & Obst. 121: 1221, 1965.
50. Mc Mahon, B., Cole, P. and Brown, J.—Etio-

logy of human breast cancer. A review. J. Natl Cancer Inst. 50: 21, 1973.
51. Mc Donald, I.—The natural history of mammary carcinoma. Am. J. of Surg. 111: 435, 1966
52. Mc Whirter.—Cancer of the breast. Journal of Radiologie (Symposium Européen de Radiologie mammaire). 48: Nº 11, 1967.
53. Meyerowitz, B. R.—Drill biopsy confirmation of breast cancer. Arch. Surg. 111: 826, 1976.
54. Mustakallio, S.—Conservative treatment of breast carcinoma. Review of 25 years follow-up Clin. Radiol. 23: 110, 1972.
55. Pabst, Y., Durán, P. y Náquira, N.—Visión del cáncer de mama en el momento del ingreso. Arch. Soc. Cir. Chile 16: 335, 1964.
56. Pabst, Y. y Flores, P.—Mastopatía fibroquística y cáncer. Generalidades y estudio del terreno hormonal. Arch. Soc. Cir. Chile 19: 572, 1967.
57. Pabst, Y., Flores, P. y Náquira, N.—Mastopatía fibroquística y cáncer. Arch. Soc. Cir. Chile 19: 668, 1967.
58. Pabst, Y., Naranjo. L. y Power, E.—Cáncer de mama en Chile. Análisis de 1.358 casos. Rev. Chilena de Cirugía 32: 304, 1980.
59. Pabst. Y., Martínez, V., Naranjo, L., Gallardo, E. y Díaz, L.—Cáncer de mama en estadio I. Presentado al 54º Congreso Chileno de Cirugía (Pucón), 1981.
60. Papaioannou, A. N.—Etiologic factors in cancer of the breast in humans. Surg. Gyn. & Obst. 139: 257, 1974.
61. Park, W. W. and Lees, J. C.—The absolute curability of cancer of the breast. Surg. Gyn. & Obst. 98: 129, 1951.
62. Payne, W. S., Taylor, W. F. and Khonsari, S. —Surgical treatment of breast cancer: Trends and factor affecting survival. Arch. Surg. 101: 105, 1970.
63. Petrakis, N. L.—Genetic Factors in the etiology of breast cancer. Cancer 39: 2709, 1077.
64. Poticha, S. M.—The primary treatment of breast cancer. Am. J. of Obst. & Gynec. 126: 411, 1976.
65. Robbins, G. F. and Berg, J. W.—Bilateral Primary Breast Cancer. Prospective clinicopathologic study. Cancer 17: 1501, 1964.
66. Rosato, F. E., Thomas, J. and Rosato, E. F.—Operative management of nonpalpable breast lesions found by mammography. Procedure and results. Cancer 34: 2028, 1974.
67. Rosen, P. P., Fracchia, A. A., Urban, J. A. *et al.*—"Residual" mammary carcinoma following simulated parcial mastectomy. Cancer 35: 739, 1975.
68. Ross, W.—A look into the past and future in cancer of the breast. Cancer 23: 762, 1969.
69. Say, C. C. and Donegan, W. L.—Invasive carcinoma of the breast. Prognostic significance of tumors size and involved axillary limph nodes. Cancer 34: 468, 1974.
70. Shapiro, S.—Evidence on Screening for breast cancer from a randomized trial. Cancer 39: 2772, 1977.
71. Schottenfeld, D., Nash, A. G., Robbins, G. F. *et als.*—Ten years results of the treatment of primary operable breast carcinoma. A summary of 304 patients evaluated by T.N.M. system. Cancer 38: 1001, 1976.
72. Strax, P.—Valoración de programas selectivos para diagnóstico temprano del cáncer de mama. Clínicas Quirúrgicas de Norte América 4: 667, 1978.
73. Urban, J. A.—Parcial mastectomy. Unproved treatment for patients with potencially curable breast cancer. Clin. Bull. 3: 133, 1973.
74. Urban, J. A.—Biopsy of "normal" breast treating breast cancer. Surg. Cl. of N. A. 49: 291, 1969.
75. Urban, J. A.—Extended radical mastectomy for breast cancer Am. J. Surg. 106: 399, 1963.
76. Veronesi, U., Banfi. A. *et al.*—Conservative treatment of breast cancer. Cancer 39: 2822. 1977.

CARCINOMAS MAMARIOS

1. Ackerman, L. V. and Rosai, J. —Surgical Pathology. 5th Ed. St. Louis, C. V. Mosby Company, 1977.
2. Gallager, H. S. and Martin, J. E. —Minimal breast cancer: a concept and its implications. Hosp. Practice, p. 91. August 1972.
3. Greenough, R. B. —Varyng degress of malignancy in cancer of the breast. J. Cancer. Res. 9: 453, 1925.
4. Hamlin, J. M. E.—Possible host resistance in carcinoma of the breast. A histological study. Brit. J. Cancer 22: 383, 1968.
5. Kister, S. J., Somers, S. C., Haagensen, C. D. and E. Re-evaluation of blood vessel invasion as a prognostic factor of carcinoma of the breast. Cancer 19: 1213. 1956.
6. Lane, N., Gökel, H., Salerno, R. A. *et al.*—Clinicopathologic analysis of the surgicalcurability of breast cancers. A minimum of 10 years study of a person series. Ann. Surg. 153: 483. 1961.

7. Sampat, M. B.. Sirsat, M. V. and Gangadhaharan, P.—Prognostic significance of blood vessel invasion in carcinoma of the breast in women. J. Surg. Oncol. 9: 623, 1977.
8. Say, C. C. and Donegan, W. L.—Invasive carcinoma of the breast. Prognostic significance of tumor size and involved axillary lynph nodes. Cancer 34: 468, 1974.
9. Van Hansemann, D. P. 1983 citado por Haagensen, C. D.—Histologic grading of carcinoma of the breast. Am. J. Cancer. 19: 284, 1933.

TRATAMIENTO HORMONAL DEL CANCER DE MAMA

1. Allen. W.—Posible hazard in estrogen administration. Cancer 24: 1137, 1969.
2. Anfield, J. F., Elbenby, R. A. and Ramírez, G. —A clinical trial of Megestrol Acetate in advanced breast cancer. Cancer 33: 907, 1974.
3. Beckett, W. L.—Hypercalcemia associated with Estrogens administration in patients with breast cancer. Cancer 24: 610, 1969.
4. Block, G. E., Jensen, E. U. and Polley, T. I.—Prediction of hormone dependence of mammary cancer. Ann. Surg. 182: 342, 1975.
5. Bullbroock, R. D.—Hormone studies in the selection of patients with advanced breast cancer for adrenalectomy or hypophysectomy. Arch. Path. 40: 105, 1968.
6. Bullbroock, R. D., Moore, J. W., Clark, G. M. G. *et als.*—Plasma estradiol and progesterone levels in women with varying degrees of risk of breast cancer. Europ. J. Cancer 14: 1369, 1978.
7. Bullbroock, R. D. and Hayward, J. L.—Abnormal urinary steroid exoretion and subsequent breast cancer. Lancet i: 519, 1967.
8. Bullbroock, R. D., Hayward, J. L. and Ppiger, C. C.—Relation between urinary androgen and corticoid excretion and subsequent breast cancer. Lancet ii: 395, 1971.
9. Brunner, K. W., Sonntag, R. W., Alberto, P. Senn, H. J. *et al.*—Combined Chemo and Hormonal therapy in advanced breast cancer. Cancer 39: 2923, 1977.
10. Buckman, M. T. and Peake, G. T.—Prolactine in Clinical Practice. JAMA 236: 871, 1976.
11. Burch, J. C. and Byrd, B. F.—Effects of Long term administration of estrogen on the occurrence of mammary cancer in women. Ann. Surg. 174: 414, 1971.
12. Costow, M. C.—Hormone dependence in breast cancer. Metabolism 23: 75, 1974.
13. Chan, L. and O'Malley, B. W.—Mechanism of action of the sex steroid hormones 1.st Part: The New England Journal of Medicine 294: 1322, 1976. 2ª Part: The New England Journal of Medicine 294: 1372, 1976. 3ª Part: The New England Journal of Medicine 294: 1430, 1976.
14. Dao, T. L., Nemoto, T. and Chamberlain, A.—Adrenalectomy with radical mastectomy in the treatment of high risk breast cancer. Cancer 35: 478, 1975.
15. Dobson, L.—The management of metastatic breast cancer. Surg. Clin. N. A. 42: 861, 1962.
16. Engelsman, E., Heuson, J. C., Blonk Van der Wijst, J. *et al.*—Controlled clinicals trial of L-dopa and Nafoxidine in advanced breast cancer. An E.O. R.T.C. Study. Br. Med. J. 2: 714, 1975.
17. Fechner, R. E.—Breast cancer during oral contraceptive therapy. Cancer 26: 1204, 1970.
18. Fracchia, A. A., Murray, D. R. and Farrow, J. H.—Comparison of prophylactic and therapeutic castration in breast carcinoma. Surg. Gyn & Obst. 129: 270, 1069.
19. Haskell, C. M.—Management of metastatic breast cancer. Med. Clin. N. Amer. 61: 967, 1977.
20. Heuson, J. C., Engelsman, E. and Blunk Van der Wijst.—Comparative trial of Nafoxidine and ethinilestradiol in advanced breast cancer. An E.O.R.T.C. study. Br. Med. J. 2: 711, 1975.
21. Heuson, J. C., Longeval, E., Mattheim, W. H. *et al.*—Significance of quantitative assessment of estrogen receptors for endocrine therapy in advanced breast cancer. Cancer 39: 1971, 1977.
22. Horslay, J. S. and Horslay, G. W.—Twenty years experience with prophylactic bilateral oophorectomy in the treatment of carcinoma of the breast. Ann. Surg. 155: 935, 1962.
23. Jadresic, A., Pabst, Y. y Poblete, M.—Tratamiento endocrino del cáncer mamario avanzado. Rev. Méd. de Chile 92: 132, 1964.
24. Kennedy, B. J. and Fortumy, J. E.—Terapeutic castration in treatment of advanced breast cancer. Cancer 17: 1197, 1964.
25. Kennedy, B. J.—Diethylstilbestrol versus testosterona propionate therapy in advanced breast cancer. Surg. Gyn. & Obst. 120: 1246, 1965
26. Kiang, D. T. and Kennedy, B. J.—Tomoxifen (antiestrogen) therapy in advanced breast cancer. Ann. of Int. Med. 87: 687, 1977.

27. Kirshner, M. A.—The role of hormones in the etiology of human breast cancer. Cancer 39: 716, 1977.
28. Knight, W. A. III, Osborne, K. C. and Mc Guire, W. L.—Hormone receptors in primary and advanced breast cancer. Clinics in Endocrinology and Metabolism 9: 361, 1980.
29. Koreman, S. G.—The endocrinology of breast cancer. Cancer 46: 874, 1980.
30. Legh, S. S., Davis, H. L. and Muggia, F. M.—Hormonal therapy of breast cancer. New aproaches and concepts. Ann. of Int. Med. 88: 69, 1978.
31. Lemon, H. M.—Abnormal estrogen metabolism and tissue estrogens receptor proteins in breast cancer Cancer 25: 423, 1970.
32. Leung, S. B., Krippaehne, W. W. and Fleicher, W. S.—Prognostic value of estrogen receptor to endocrine ablation in cancer of the breast. Surg. Gyn. & Obst. 139: 525, 1974.
33. Lewison, E. F.—The Pill, Estrogens and the breast clinical aspects. Cancer 28: 1400, 1971.
34. Lipton, A. and Santen, R. J.—Medical adrenalectomy using Aminoglutethimide and Dexamethasone in advanced breast cancer. Cancer 33: 503, 1974.
35. Mc Guire, W. L., Horwitz, K. B. *et al.*—Hormones in breast cancer. Metabolism 27: 487, 1978.
36. Mc Guire, W. L. Horwitz, K. R., Pearson, H. O. and Segaloff, A.—Current status of Estrogens and Progesterone receptors in breast cancer. Cancer 39: 2934, 1977.
37. Mc Guire, W. L.—Steroid receptors in human breast cancer. Cancer Res. 38: 4289, 1978.
38. Mc Mahon, B. and Cole, P.—Endocrinology and Epidemiology of Breast Cancer. Cancer 24: 1146, 1969.
39. Mc Mahon, B., Cole, P. and Brown, J.—Etiology of human breast cancer. A review. Journal of the National Cancer Institute 50: 21, 1973.
40. Minton, J. P. and Dickey, R. P.—Levadopa test to predict response of carcinoma of the breast to surgical ablation of endocrine glands. Surg. Gyn. & Obst. 136: 971, 1973.
41. Muggia, F M., Cassileth, P. A., Ochoa. M. Jr., Flatow, F. A. *et al.*—Treatment of breast cancer with medroxy progesterone acetate. Ann. Intern. Med. 68: 528, 1968.
42. Osborne, C. K. and Mc Guire, W. L.—Uso actual de las valoraciones de receptor de hormona esteroide en el cáncer de mama. Clínicas Quirúrgicas de Norte América 4: 777, 1978.
43. Pabst, Y., Jadresic, A. y Náquira, N.—Tratamiento paliativo del carcinoma mamario avanzado. II Congreso Internacional del Cáncer del Pacífico Sur. IV Cong. Chileno de Cancerología. 1965
44. Pratt, J. H. and Longcope, C.—Estriol production rates anl breast cancer. Journal of Endocrinology and Metabolism 46: 44, 1978.
45. Ravnihar, B., Seigel, D. G. and Lindtner,J.—An epidemiology study of breast cancer and benign breast neoplasia in relation to oral contraceptive and estrogen use. Europ. J. Cancer 15: 395, 1979.
46. Rosen, P. P., Menéndez-Boaet, C. J., Urban, J., Fracchia, A. and Schartz.—Estrogen-receptor protein in multiple tumor specimens from individual patients with breast cancer. Cancer 39: 2194, 1977.
47. Santen, R. J. and Samojlik, L. A.—Kinetic, Hormonal and clinical studies with aminoglutethimide in breast cancer. Cancer 39: 2948, 1977.
48. Santen, R. Y., and Wells, S. A. Jr.—The use of aminoglutethimide in treatment of patients with metastatic carcinoma of the breast. Cancer 46: 1066, 1980.
49. Smithline, F., Sherman, L. and Kolodny, M. T.—Prolactine and breast carcinoma. N. England J. Med. 25: 784, 1975.
50. Tagnon, H. J.—Antiestrogens in treatment of breast cancer. Cancer 39: 2959, 1977.

QUIMIOTERAPIA DEL CANCER DE MAMA

1. Proder, L. E.; Tormey, C. C.—Combination chemotherapy of Carcinoma of the breast. Cancer Treat. Rep 1: 183, 1974.
2. Yap, H. Y.; Salem, P.; Hortobagyi, Gn. *et als.*—Phase II. Study of Cis-Dichlorodiammino platinum in advanced breast cancer. Cancer Treat Rep 62: 405, 1978.
3. Livingston, R. y Carter, S. A.—Single agents in Cancer chemotherapy. Plenum Press, New York, 1970.
4. Carbone, P. P. y Davis, T. E.—Medical treatment for advanced breast Cancer. Sem Oncol. 51: 417, 1978.
5. Carbone, P. P. y Torney, D. C.—Combination chemotherapy for advanced disease. En: Breast Cancer - Advances Research and Treatment. Editado por Mc Guirre W. New York. Plenum Press: 165, 1977.
6. Yap, H. Y.; Blumenschein, G. R.; Hortobagyi, G. N. *et als.*—Continous 5 days infusion Vinblastina (VLB) in the treatment of refractary advanced breast Cancer. Proc Am Soc Clin Oncol, Abstract C-179, 1979.
7. Yap, H. Y.; Blumenschein, G. R.; Yap, B. *et als.*—High dose Methotrexate for advanced breast Cancer. Cancer Treat Rep 63: 757, 1979.
8. Greenspan, E.—Response of advanced breast cancer to the combination of the antimetabolite Methotrexate and the alkilating agent Thiotepa. J. Mt Sinai Hosp. 30: 246, 196
9. Greenspan, E.—Combination cytotoxic chemotherapy in advanced disseminated breast cancer. J Mt Sinai Hosp 33: 1, 1966.
10. Cooper, R.—Combination demotherapy in hormone resistant breast cancer. Proc Am Ass Cancer Res 10: 15, 1969.
11. Canellos, G. P.; De Vita, V. T.; Gold, G. L. *et als.*—Combination chemotherapy for advanced breast carcinoma: Response and effect on survival. Ann of Inter Med 84: 389, 1976.
12. Canellos, G. P.; Procock, S. J.; Taylor, S. G. *et als.*—Combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma: Perspective comparison of multiple drug therapy with L phenylalanine mustard. Cancer 38: 1882, 1976.
13. Creech, R. H.; Catalano, R. B.; Mastrangelo, M. J. *et als.*—An effective lowdose intermittent cyclophosphamide methotrexate and 5 Fluoruracil treatment regimen for metastatic breast cancer. Cancer 35: 1101, 1975.
14. Bull, J. M.; Tome, D. C.; Zi, S. H. *et als.*—A randomized comparative trial of Adriamycin versus Methotrexate in combination drug therapy. Cancer 41: 1649, 1978.
15. Gutterman, J. V.; Cárdenas, J. O.; Blummenschein, G. P. *et als.*—Chemoinmunotherapy of advanced breast cancer: Prolongation of remission and survival with BCG. Br Med J 2: 1222, 1976.
16. Jones, S. E.; Durie, B. G. M. y Salmon, S. E.—Combination chemotherapy with Adriamycin and Cyclophosphamide for advance breast cancer. Cancer 36: 90, 1975.
17. De Lena, M.; Brambilla, C.; Marcheto, A. *et als.*—Adriamycin plus Vincriste compared to and combined with Cyclophosphamide, Methotrexate and 5 Fluouracil for advanced breast cancer. Cancer 35: 1108, 1975.
18. Raimey, J. M.; Joves, S. E. y Salman, S. E.—Combination chemotherapy for advanced breast cancer utilising Vincristine, Adriamycin and Cyclophospamide (VAC). Cancer 43: 66, 1979.
19. Ochmann, D. L.; Besel, H. F.; Hahn, R. G. *et als.*—On analysis of multiple drug program in the treatment of patients with advanced breast cancer utilising 5 Fluouracil, Cyclophosphamide and Prednisone with an without Vincristine. Cancer 36: 1925, 1975.
20. Band, P. R.; Tomey, D. C.; Bamer, M.—For the ECOG, induction chemotherapy and maintenance chemohormotherapy in metastatic breast cancer. Proc Am Assoc Cancer Res 18: 288, 1977.
21. Smally, R. V.; Carpenter, J; Bartolucci, A. *et als.*—A comparison of cyclophosphamide, Adriamycin, 5 Fluoruracil (CAF) and Cyclophosphamide, Methotrexate, 5 Fluoruracil, Vincristine, Prednisone (CMFVP) in patients with metastatic breast cancer. Cancer 40: 625, 1977.
22. Young, R.; Lippman, M.; De Vita, V. T. *et als.*—Perspectives in the treatment of breast cancer. 1976. Ann Int Med 86: 784, 1977.
23. Creech, R. H.; Catalano, R. B.; Harris, D. T. *et als.*—Low dose chemotherapy of metastatic breast cancer with Cyclophosphamide, Adriamycin. Methotrexate, 5 Fluoruracil (CAMF) versus sequential Cyclophosphamide, Methotrexate, 5 Fluouracil (CMF) and Adriamycin. Cancer 43: 51, 1979.
24. Morgan, L. R.—Adriamycin and Mitomycin C in advanced breast cancer. En Mitomycin C curent status and New Developments Academic Press, New York 1979.
25. Carbone, P. P. y Davis, E. E.—Medical Treatment of Advanced Breast Cancer. Sem in Oncol 5: 417, 1978.
26. Brambilla, C.; Velasguessa, P.; Bonadonna, G.—Sequiential combination chemotherapy in advanced breast cancer. Cancer Chemot Pharmacol 1: 35, 1978.
27. Brunser, K. W.; Somnteg, R. W.; Alberts, P. *et als.*—Combined chemotherapy and hormonal therapy in advanced breast cancer. Cancer 39: 2923, 1977.
28. Rubens, P. P.; Begent, R. H. J.; Knoght, K. K. *et als.*—Combined cytotoxic and progestagen therapy for advanced breast cancer. Cancer 42: 1680, 1978.
29. Smalley, R. V.; Murphy, S.; Herguley y Bartolucci, A.—A combination vs sequential five drug chemotherapy in metastatic carcinoma of the breast. Cancer Res 36: 9311, 1976.
30. Mouridsen, H. T.; Balshof, T.; Bechm, M.; Rahbeck, I.—Evaluation of single drug versus multiple drug chemotherapy in the treatment of advanced breast cancer. Cancer Treat Resp 61: 47, 1977.
31. Hoogstraten, B.; Gerge, S. L.; Somal, B. *et als.*—Combination chemotherapy and Adriamycin in patients with advanced breast cancer. A Southwest Oncology Group Study. Cancer 38: 13, 1970.

32. Baber, I. M.; Gaughn, C. B.; Al Faud. H. *et* als.—Evaluation of combination vs sequential cytotoxic chemotherapy in the treatment of advanced breast cancer. Cancer 33: 513, 1974.
33. Chlekousky, R. T.; Irwin, Ll.,; Pugh, R. R. *et als.*—Survival of patients with metastatic breast cancer treated with either combination or sequential chemotherapy. Cancer Res 39: 4503, 1979.
34. Maas, H.; Jonat, W.—Site factors affecting response of metastatic. En Systemic Control of breast cancer. Editado por Basil A. Stoll - William Heinemann. Medical Books Ltd - London: 188, 1981.
35. Schein, P.—Citotoxic chemotherapy of advanced breast cancer. En Systemic Control of breast cancer. Editado por Basil A. Stoll - William Heinemann. Medical Books Ltd. - London: 245, 1981.
36. Gutiérrez, J.—Bases del crecimiento tumoral. Bol. Hosp. S. J. de Dios 29: 24, 1982.
37. Gutiérrez, J.—Quimioterapia complementaria: Una nueva estrategia en el tratamiento del Cancer. Bol. Hosp. S. J. de Dios 26: 330, 1979.
38. Fisher, B.; Carbone, P.; Economou, S. G. *et als.*—L-Phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. A report of early findings. N Eng J Med 292: 117, 1975.
39. Fisher, B.; Redman, S. C. *et als.*—Breast Cancer Studies on the National Surgical Adjuvant Breast and Colon Project (NSABP). En: Adjuvant Therapy of Cancer II Editado por Jones S. E. y Selman, S. E. Grune Strathon: 215, 1979.
40. Bonadonna, G.; Brusamolino, E.; Valagussa, P. *et als.*—Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. N Engl J Med 294: 405, 1976.
41. Bonadona, G.; Valagussa, P.; Rossi, A. *et al.*—Multinodal therapy with CMF in resectable breast cancer with positive Axillary Nodes: The Milan Institute Experience. En: Adjuvant Therapies of Cancer. Editado por Mathé, G.; Bonadonna, G. y Salman, S. Springer - Verlag, Berlin Heildelberg, New York: 149, 1982.
42. Fisher, B.; Sherman, B.; Rockette *et als.*—L- Phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of premenopausal patients with primary breast cancer. Lack of association of disease free with depression of ovarion function. Cancer 44: 847, 1979.
43. Fisher, B.; Redmond, C.; Fisher, E. R. *et als.*—The contribution of Recent NSABP clinical trials of Primary Breast Cancer Therapy to and understanding of Tumor Biology. An overiew of findings. Cancer 46: 1009, 1980.
44. Bonadonna, G.; Valagussa, P.; Rossi, A. *et als.*—CMF adjuvant chemotherapy in operable breast cancer. En: Adjuvant Therapy of Cancer II. Editado por Jones, S. E. y Salman, S. E. Grune Stratton: 227, 1979.
45. Jones, S. E.; Selman, S. E.; Allen, H. *et als.*—Adjuvant treatment of node positive breast cancer with Adriamycin, Cyclophosphamide with or without radiation therapy. Interim Results of an Ongoing Clinical Trial. En: Adjuvant Therapies of Cancer. Editado por Mathé, G.; Bonadonna, G. y Selman, S. E. Springuer Verlag - Berlin Heildelberg, New York: 163, 1982.
46. Weiss, Towney, D. C.; Holland, F. *et als.*—A randomized trial of postoperative five vs three drug chemotherapy for mastectomia. A cancer and Leukemia Group B (CALGB) Study. En: Adjuvant Therapies of Cancer. Editado por Mathé, G.; Bonadonna, G. y Selman, S. E. Springer Verlag - Berlin Heildelberg, New York: 170, 1982.
47. Shapiro, D.; Fergmann, R.—A role for chemotherapy as an adjuvant to Surgery. Cancer Res 17: 1098, 1957.
48. Fisher, B.—Surgical adjuvant therapy for breast cancer. Cancer 30: 1556, 1972.
49. Nissen Meyer, R.; Kgellgren, K. y Monsson, B.—Adjuvant chemotherapy of breast cancer. En: Adjuvant therapies of Cancer. Editado por Mathé, G.; Bonadonna, G. y Selman, S. E. Springer Verlag - Berlin Heildelberg, New York: 142, 1982.
50. Torney, D.; Falkson, G.; Weiss *et als.*—For Cancer and Leukemia Group B (LALGB): Postoperative chemotherapy with or without inmunotherapy for mamary carcinoma. A preliminary report. En Adjuvant Therapy of Cancer II. Editado por Jones, S. E. y Selman, S. E. Grune Sttrathon: 253, 1979.
51. Bdzler, M.; Scherml W.; Long, M. *et als.*—Adjuvant intermittent chemoinmunotherapy for Prymary Breast Cancer: A prospective study with Immunologic follow up. En Adjuvant Therapies of Cancer. Editado por Mathé, G.; Bonadonna, G. y Selman, S. Springer Verlag - Berlin Heildelberg, New York: 185, 1982.

CANCER DE MAMA MINIMO

1. Andersen, J. A.—Lobular carcinoma of the Breast. An approach to rational treatment. Cancer 39: 2597, 1977.
2. Ashikari, R., Huvos, A. G. and Snyder, R. E.—Prospective study of non-infiltrating carcinoma of the breast. Cancer 39: 435, 1977.

3. Benfiel, J. R. and Jacobson, M.—*In situ* lobular carcinoma of the breast. Arch. Surg. 91: 130, 1965.
4. Brown, P. W., Silverman, J., Owen, E. *et al.*—Intraductal "non infiltrating" carcinoma of the breast. Arch. Surg. 111: 1063, 1976.
5. Buhl - Jorgensen. *et al.*—Cancer risk in intraductal papilloma and papillomatosis. Surg. Gyn. & Obst. 127: 1307, 1968.
6. Gallarger, H. S. and Martin, J. E.—An orientation to the concept of minimal breast cancer. Cancer 28: 1505, 1971.
7. Gallager, H. S. and Martin, J. E.—Early phases in development of breast cancer. Cancer 24: 1170, 1969.
8. Galante, M.—Minimal breast cancer: a surgeon's dilema. Cancer 28: 1516, 1971.
9. Goldenberg, V. E., Goldenberg, N. S. and Sommers, S.—Comparative Ultrastructure of atypical ductal hyperplasia, intraductal carcinoma and infiltrating ductal carcinoma of the breast. Cancer 24: 1152, 1969.
10. Hutter, R. V. P. and Foote, F. W.—Lobular Carcinoma *in situ*. Long-term follow-up. Cancer 24: 1081, 1969.
11. Hutter, R. V. P., Snyder, R. E., Lucas, J. C. *et al.*—Clinical and pathologic correlation with mammographic finding in lobular carcinoma *in situ*. Cancer 23: 826, 1969.
12. Letton, A. H., Wilson, Y. P. and Mason, E. M. —The care of the patient with minimal breast cancer. The American Surgeons 44: 541, 1978.
13. López, M. E.—Carcinoma *in situ* of the breast. Journal of Surg. 43: 411, 1965.
14. Martin, J. E. and Gallager, H. S.— Mammography diagnosis of minimal breast cancer. Cancer 28:1519, 1971.
15. Mc Divitt, R. W., Hutter, R. V. P., Foote, F. W. and Steward, F. N.—*In situ* lobular carcinoma. A prospective follow-up study. Indications. JAMA 201: 82, 1967.
16. Nevin, J. E., Pinzón, G., Moregan, T. Y. and Baggerly, Y. T.—Minimal breast carcinoma. Am. J. of Surg. 139: 357, 1980.
17. Newmann, W.— *In situ* lobular carcinoma of the breast. Am. Surg. 157: 591, 1963.
18. Ozzello, L.—Ultrastructure of intraepithelial carcinoma of the breast. Cancer 28: 1508, 1971.
19. Pabst, Y. y Martínez, V.—Cáncer de mama mínimo. Revista Chilena de Cirugía 33: 140, 1981.
20. Peters, T. G., Donegan. W. L. and Hurg, E. A. —Minimal breast cancer. Annals of Surgery 186: 704, 1977.
21. Rosen, P. P., Senic, R. T. Farr, G. H. *et als.*—Epidemiology of breast carcinoma: age, menstrual status and exogenous hormone usage in patients with lobular carcinoma *in situ*. Surgery 85: 219, 1979.
22. Rosner, D., Bedwani, R. N., Vana, J. *et al.*—Non-invasive breast carcinoma. Results of a National Survey by the American College of Surgeons. Annals of Surgery 192: 139, 1980.
23. Sommers, S. C.—Histologic changes in incipient carcinoma of the breast. Cancer 23: 822. 1969.
24. Wanebo, H., Huvos, A. and Urban, J.—Treatment of minimal breast cancer. Cancer 33: 349, 1974.
25. Warner, N. E.—Lobular Carcinoma of the breast. Cancer 23: 940, 1969.
26. Wheeler, J. E., Enterline, H. T. and Roseman, J. M.—Lobular carcinoma *in situ* of the breast. Long term follow-up. Cancer 34: 554, 1974.

CANCER INFLAMATORIO DE MAMA

1. Barber, K. W. Jr., Dockerty, M. B. and Clagett, O. T.—Inflammatory carcinoma of the breast. Surg. Gyn. & Obst. 112: 406, 1961.
2. Byrd, B. F. Jr. and Stephenson, S. R. Jr.—Inflamed or inflammatory carcinoma of the breast. Am. Surg. 28: 303, 1962.
3. Ellis, D. L. and Teitelbaum S. L.—Inflammatory carcinoma of the breast. Cancer 33: 1045, 1974.
4. Jonemoto, R. H. and Keating, J. L.—Inflammatory carcinoma of the breast treated by bilateral adrenalectomy. Surgery 68: 461, 1970,
5. Lucas, F. V. and Pérez-Meza, C.—Inflammatory carcinoma of the breast. Cancer 41: 1595, 1978
6. Richard, G. J. and Lewinson, E. F.—Inflammatory carcinoma of the breast. Surg. Gyn. & Obst. 113: 729, 1961.
7. Robbins, G. F., Shah, J., Rosen, P. and Chu, F.—Inflammatory carcinoma of the breast. Surg. Cl. of N. A. 54: 801, 1974.
8. Saltztein, S. I.—Clinically occult inflammatory carcinoma of the breast. Cancer 34: 382. 1974.
9. Stocks, L. H. and Simmons Patterson, F. M.—Inflammatory carcinoma of the breast. Surg. Gyn. & Obst. 143: 885, 1976.

CANCER DE PAGET

1. Handley, R. S. and Thackray, A. C.—Adenoma of the nipple. Brit. J. of Cancer 16: 187, 1962.
2. Kay, S.—Paget's disease of the nipple. Surg. Gyn. and Obst. 23: 1010, 1966.

3. Maier, W. P., Rosemon, G. P., Harasym, E. L. *et al.*—Surg. Gyn. & Obst. 128: 1253, 1969.
4. Perzin, K. H. and Lattes, R.—Papillary adenoma of the nipple (flond papillomatosis, adenoma, adenomatosis). Cancer 29: 996, 1972.
5. Salvadori, B., Fariselli, G. and Saccozzi, R.—Analysis of cases of Paget's diseases of the breast (100). Tumori 62: 529, 1976.
6. Smith, J. Payne, W. S. and Carney, J. A.—Involvement of nipple and areola in carcinoma of the breast. Surg. Gyn. & Obst. 143: 546, 1976.
7. Toker, C.—Some observation on Paget's disease of the nipple. Cancer 14: 653, 1961.

TEXTOS

1. Ariel, J. M.—Progresos en Cancerología Clínica. Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1969, Vol I.
2. Azopardi, Y. G.—Problems in Breast Pathology. W. B. Saunders & Co. Philadelphia, 1979.
3. Bonilla-Musoles, F., Romero, Y. R. y Gill, Y. Y.—Xerorradiografía y termografía de placa de la mama. Editorial Jinés, Barcelona, 1979.
4. Breast Carcinoma Monograph.—Memorial Hospital for Cancer and Allied Disease. New York, 1973.
5. Dexeus, S.—Patología maligna de la mama. Clínica Ginecológica, 1976, Vol. 2, Nº 1.
6. Donegan-Spralt.—Cancer of the Breast. Second Edition, in the Serie, Major Problems in Clinical Surgery, Vol V. W. B. Saunders & Co. Philadelphia, 1979.
7. Gallager, H. S., Leis, H. P. Jr., Snyderman, R. K. and Urban, J. A.—The Breast. The C. V. Mosby & Co. Saint Louis, 1978.
8. Geschickter, F. C.—Disease of the Breast. Second Edition. J. B. Lippincott & Co. Philadelphia, 1947.
9. Haagensen, C. D.—Enfermedades de la mama. Segunda edición castellana de la Segunda edición norteamericana. Editorial Beta S.R.L. Buenos Aires, 1973.
10. Hamilton, W. Y., Boyd, J. D. y Mossman, H. W.—Embriología Humana. 4ª Edición. Inter-Médica, Buenos Aires, 1975.
11. Hoeffken, W. y Lanyi, M.—Mamografía. Editorial Labor S. A. Barcelona, 1978.
12. Kennedy.—Cáncer de mama. Seminarios de Oncología. Ed. Panamericana S. A. Buenos Aires, (traducción castellana), 1975.
13. Mc Divitt, R. W., Stewart, F. W. and Berg, J. W.—Tumors of the Breast. Atlas of Tumor Pathology. Second Series, Fascicle 2. Armed Forces, Institute of Pathology, Washington D. C.
14. Remy Sola, E.—Patología Mamaria. Tomado de "Cirugía Panamericana" Vol. 3, Nº 2. Editorial Panamericana, Mexico, 1973.
15. Stewart, F. W.—Tumors of the Breast. Armed Forces, Institute of Pathology, Washington D. C. 1950.
16. Stoll, B. A.—Hormonal Management in Breast Cancer. J. B. Lippincott & Co. Philadelphia, 1969.
17. Stoll, B. A.—Rick factors in Breast Cancer. New Aspects of Breast Cancer. Vol. 2. A. W. Heinemann Medical Books Publication, Chicago, 1976.
18. Stoll, B. A.—Nuevos aspectos del cáncer de Mama. Clínica Ginecológica, Vol. 3, Nº 3. Salvat Editores, Barcelona, 1978.
19. Stoll, B. A.—Endocrine Relationship in Breast Cancer. New Aspects of Breast Cancer. Vol. 5. W. Heinemann, Medical Books Ltd. London, 1982.
20. Tozzini, R.—Cáncer de Mama. Ginecología Panamericana, Vol. 2, Nº 2, Abril - Junio 1971.
21. Uriburú, J. V. *et als.*—La Mama. 2ª Edición. López Editores, Buenos Aires, 1977.
22. Viaggio, J. A.—Metástasis óseas del Cáncer de Mama. Acadia Editores, Buenos Aires, 1977.
23. Vorherr, H.—The Breast. Morphology, Physiology and Lactation. Academic Press, New York, 1974.
24. Vorherr, H.—Breast Cancer. Urban S. Schwarzenberg, Munich - Baltimore, 1980.

UNIVERSIDAD DE CHILE VALPARAISO FACULTAD DE MEDICINA DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS

INDICE

Página

Prólogo, Patología Mamaria. *Dr. Esteban Parrochia B.* 5
Embriología y desarrollo de la mama. *Dra. Ivonne Pabst* 7
Mamografía. *Drs. Virgilio Schiappacasse* y *Lorenzo Yunusic* 11
Enfermedades inflamatorias de la mama. *Dra. Ivonne Pabst* 19
Displasia mamaria. *Dras. Ivonne Pabst* y *Virginia Martínez* 27
Ginecomastia. *Dra Ivonne Pabst* 35
Tumores benignos de la mama. *Dra. Ivonne Pabst* 39
Descarga o derrame por el pezón. *Dra. Ivonne Pabst* 47
Galactorrea. *Prof. Dr. Enrique López Caffarena F.A.C.P.* 51
Situación actual de la epidemiología del cáncer de mama. *Dr. Angel Morales S.* 59
Bases del crecimiento tumoral. *Dr. Jorge Gutiérrez* 67
Cáncer de mama. Evolución natural, sintomatología y clasificación. *Dra. Ivonne Pabst* 72
Carcinomas mamarios. *Dras. Virginia Martínez C.* y *Lidia Díaz G.* 80
Biopsia de mama. *Dra. Ivonne Pabst* 86
Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. *Dra. Ivonne Pabst* 93
Radioterapia en el cáncer de mama. *Dr. Jorge Mella G.* 103
Tratamiento hormonal del cáncer de mama. *Dra. Ivonne Pabst* 109
Quimioterapia del cáncer de mama. *Dr. Jorge Gutiérrez* 119
Enfoque terapéutico del cáncer mamario. *Dra. Ivonne Pabst* 128
Cáncer de mama mínimo. *Dras. Ivonne Pabst, Virginia Martínez* y *Lidia Díaz* 132
Cáncer inflamatorio de mama. *Dra. Ivonne Pabst* 137
Carcinoma de Paget de la mama. *Dras. Ivonne Pabst* y *Virginia Martínez* 140
Bibliografía 143

Dr. Jorge Alcázar - Cruz C.
Cirujano Oncólogo
C.M. 56308

PATOLOGÍA MAMARIA

se terminó de imprimir el día tres de enero de mil novecientos ochenta y tres, en los talleres de la imprenta Arancibia Hnos. y Cía Ltda. Coronel Alvarado 2602, Santiago de Chile.

ESTE LIBRO DEBE SER DEVUELTO
EN LA ULTIMA FECHA TIMBRADA

2/IM/89			

R.13251
Pabst , Ivonne
Patología mamaria

WP800
P273p
1983

00068135

Fecha del Préstamo	Nombre del Lector	Fecha de Entrega

R.13251

WP800
P273p
1983

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
DEPARTAMENTO DE BIBLIOTECAS
FACULTAD DE MEDICINA

Universidad de Valparaíso
Chile
00068135