



FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

**CANCER DE MAMA MASCULINO EN
LOS HOSPITALES DE SEVILLA**

INES ALES PAVON

**Directores: Don José María Ortega Beviá
Don Ramón Martín Gómez**

A José y mis hijos Inés y Pablo

A mi madre y en recuerdo de mi padre.

AGRADECIMIENTOS

Una vez finalizado el presente trabajo, deseo agradecer las continuas muestras de interés y de buena disposición que por parte de los Directores de la Tesis, Prof. Dr. D. José María Ortega Bevià, Profesor Titular y Director del Departamento de Cirugía de la Universidad de Sevilla y Dr. D. Ramón Martín Gómez, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Universidad de Sevilla, he encontrado durante el tiempo dedicado a la misma, así como la comprensión, paciencia y ayuda que me han dispensado. Sin su colaboración y estímulo, difícilmente el trabajo se habría concluido.

Al Dr. D. José Andrés Moreno Nogueira, Jefe del Servicio de Oncología del HUV Rocío, que amablemente me facilitó la búsqueda de las historias clínicas en los archivos de dicho hospital.

Al Dr. D. Enrique Murillo Capitán, oncólogo del HUV Macarena por su colaboración y ayuda en la localización de historias clínicas con cáncer de mama masculina en el presente hospital.

Al Dr. D. Emilio Fernández Bautista, especialista en Oncología Médica, responsable de la Unidad de Cuidados Paliativos Oncológicos del Hospital Duques del Infantado de Sevilla, por la inestimable ayuda y consejos ofrecidos para la realización de esta tesis.

A todo el personal de los diferentes archivos de todos los hospitales de Sevilla que he ido visitando, por las facilidades prestadas para la recogida de los datos de las historias clínicas, que han sido la base de la tesis y sin cuya colaboración no hubiera sido posible la realización de la misma.

A mi marido José, por su dedicación, paciencia y entrega, que me ha dado muestras continuas de apoyo e incluso ha colaborado en la realización de este trabajo.

A M^a Ángeles y a Juan por su amabilidad y colaboración en mis frecuentes estancias en el Departamento de Cirugía.

A mis compañeros y amigos con los que comparto horas de entrañable amistad por haberme alentado y seguido hasta la terminación de la tesis.

A todos mi más sincero agradecimiento.

I) INTRODUCCIÓN AL TEMA	pág 4
1. ENFERMEDADES DE LA MAMA	pág 7
2. HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE MAMA	pág 9
Factores epidemiológicos de riesgo	
Sexo	
Edad	
Herencia	
Factores demográficos. Dieta	
Enfermedades previas	
Hormonas	
Alimentación	
Medicamentos	
Virus	
Radiaciones	
Traumatismos, infecciones crónicas y eczemas	
3. CINÉTICA TUMORAL	pág 45
Fases de la cancerogénesis	
Variedades del cáncer de mama dependiendo del tiempo de duplicación	
4. PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD MALIGNA	
DE LA MAMA	pág 47
Factores con/sin relación con el tiempo de enfermedad tumoral	
- Factores cronoinsensibles	
- Factores cronosensibles	
Factores dependientes de las características del tumor	
-Factores de buen pronóstico	
- Factores de mal pronóstico	

Factores dependientes del huésped
Factores relacionados con el estadio de la enfermedad
Factores dependientes del tipo de tratamiento inicial que se realice

5. EMBRIOLOGÍA Y ANOMALÍAS DEL DESARROLLO DE LA MAMA DEL VARÓN	pág 54
6. ANATOMÍA MAMARIA DEL VARÓN	pág 59
Configuración exterior	
Anatomía microscópica	
Vascularización	
Inervación	
Drenaje linfático	
Flujo de la linfa	
7. FISIOLÓGÍA DE LA MAMA EN EL VARÓN	pág 72
Testosterona y otras hormonas sexuales masculinas	
Funciones de la testosterona	
Mecanismo básico intracelular de la acción de la testosterona	
Control de las funciones sexuales masculinas por parte de las hormonas gonadotrópicas de la glándula hipófisis anterior: FSH y LH	
8. PATOLOGÍA DE LA MAMA EN EL VARÓN	pág 86
Anomalías congénitas	
Inflamaciones	
Ginecomastia	
Tumores	
9. DIAGNÓSTICO DE LA PATOLOGÍA MAMARIA EN EL VARÓN	pág 112

Semiología general	
- Signos primarios	
- Signos secundarios	
Métodos de exploración	
Pruebas complementarias en patología mamaria	
Estudio de extensión	
10. TRATAMIENTO DE LOS PROCESOS MAMARIOS EN EL VARÓN	pág 179
11. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	pág 186
12. OBJETIVOS DEL TRABAJO	pág 189
II) MATERIAL Y MÉTODO	pág 191
1. PLANTEAMIENTO	pág 191
2. MATERIAL	pág 191
3. MÉTODO	pág 193
III) RESULTADOS	pág 195
1. RESULTADOS DEL HUV VALME	pág 195
2. RESULTADOS DEL HUV ROCÍO	pág 216
3. RESULTADOS DEL HUV MACARENA	pág 239
4. RESULTADOS GLOBALES DE LOS TRES HOSPITALES UNIVERSITARIOS DE SEVILLA	pág 262
IV) DISCUSIÓN	pág 287
V) CONCLUSIONES	pág 313
BIBLIOGRAFÍA	pág 316

1) INTRODUCCIÓN AL TEMA

La raza humana pertenece a la clase de los mamíferos (Mammalia), que se caracterizan, sobre todo, por disponer de glándulas mamarias para alimentar a sus hijos. Por tanto, las mamas los definen como clase y grupo bien diferenciado.

La mama es una glándula sudorípara modificada y parece que su número guarda cierta relación con el número de crías que pueden alimentar. Los mamíferos como el perro, el gato, el conejo, el león, etc. tienen varios pares de mamas, ya que es un órgano par, y de acuerdo con ello, el número de crías puede llegar a ser de seis u ocho. En la mujer con un par, se confirma la regla de no tener más que una cría por parto, o a lo sumo dos. Esto quiere significar que hay una adecuación entre el número de pares de glándulas y el número de hijos capaces de ser amamantados. Con ello señalamos también que la finalidad de las mamas es la lactancia, y toda su biología está ordenada en este sentido.

Las glándulas mamarias desde la pubertad hasta la muerte están sometidas a alteraciones físicas y fisiológicas constantes que se relacionan con la menstruación, el embarazo, la lactancia y la menopausia. Los diversos trastornos normales y patológicos que tienen lugar a consecuencia de estas alteraciones fisiológicas requieren un amplio conocimiento de los fenómenos que ocurren en la mujer antes y después de la menopausia. Esta información es necesaria para el diagnóstico y tratamiento adecuado de las enfermedades de la mama.

Sin embargo, la mama en el varón es una estructura inactiva afuncional, en tanto que en la mujer se desarrolla, es activa, y está bajo el control neuroendocrino de la hipófisis anterior y el ovario.

La primera reseña que se hizo al cáncer mamario masculino se localizó en el papiro de Edwin Smith ¹ encontrado en Egipto, documento que data de 3.000 a 2.500 años antes de Cristo, y que parece haberse referido al caso de un varón. Posteriormente, según Holleb ², es John de Ardene, de Inglaterra, en el siglo XIV, quien hace mención también a un caso de cáncer de mama masculino. Sin embargo, fueron Arcaneus (1.493-1.573) y Paré (1.510-1.590) quienes realizaron las primeras descripciones clínicas, según Holleb ². A continuación, el cáncer mamario en los varones no se mencionó más que de manera ocasional, hasta que empezaron a aparecer acopios de varios cientos de casos en el material publicado a finales del siglo XIX y principios del XX.

Aún son limitados determinados conocimientos importantes sobre muchos aspectos de la enfermedad en los varones. La información se basa, en gran medida, en el análisis retrospectivo de los datos y en los informes de casos. Se requieren periodos prolongados para recopilar un número apreciable de casos en los centros de atención dada su escasa incidencia en la clínica diaria, y durante estos periodos ocurren cambios en los métodos diagnósticos, la clasificación por etapas, las opciones terapéuticas mas desde el punto de vista oncológico que quirúrgico sin que estas últimas sean nada despreciables y también relacionadas con el personal que participa de manera directa en su diagnóstico y tratamiento. El tratamiento de los varones se ha orientado principalmente con los conocimientos logrados en el tratamiento del cáncer de mama

femenino, cuya notablemente mas alta incidencia permiten efectuar evaluaciones mas objetivas y revisar y replantear los datos con mayor frecuencia y seguridad gracias a estudios con datos mas extensos y fiables con la opción de comparar sus análisis y cotejar resultados a corto, medio y largo plazo.

Desde un principio, el cáncer de mama del varón fue considerado de mal pronóstico. Dada su baja incidencia de presentación, ha sido valorado con los criterios del cáncer mamario femenino, no estando claro si ambos procesos se comportan de forma semejante o diferente dada las características clínicas que concurren en el mismo en relación al retardo diagnóstico, su grado de extensión y su peor evolución en base a ambos conceptos principalmente, cuya justificación tendremos oportunidad de comentar muy ampliamente más adelante, en el contexto de nuestra exposición. El mejor conocimiento de la enfermedad, por el análisis de series colectivas, entre las que podríamos citar ésta que actualmente presentamos, está influyendo positivamente en los resultados por cuanto permiten mejorar el volumen de datos que se pueden valorar conjuntamente y extraer de ellos conclusiones con mayor aproximación a márgenes de fiabilidad aseverativa.

El impacto de las enfermedades de la mama, en su consideración mas amplia, está aumentando de forma notable en las sociedades occidentales y muy específicamente el dato es importante por cuanto es un hecho objetivo que el cáncer de esta glándula continúa aumentando de manera exponencial en prácticamente todos los países desarrollados, factor éste que se ha relacionado directamente con su alta incidencia en múltiples estudios epidemiológicos que podremos ver mas adelante.

La patología mamaria es muy variada. Desde la niñez hasta la ancianidad pueden presentarse muy variadas y distintas a su vez patologías que afectan a esta glándula y que, como sabemos, pueden estar en relación o no con la edad del/ de la portadora. El número de lesiones y enfermedades mamarias es muy amplio y tan complejo y de tan significativa incidencia que en muchos de los países desarrollados han sido creadas unidades especializadas que incluso, como es el caso de Francia, se convierten en una subespecialización que recibe el nombre de senología, y en muchos hospitales existen secciones dedicadas sólo al estudio de las afecciones mamarias, hecho este que también concurre en nuestro país. No solo ello, sino que existen asociaciones profesionales dedicadas al estudio de la mama o en el contexto de ellas se han creado secciones de patología mamaria como es el caso de la Asociación Española de Cirujanos (AEC) que celebran reuniones con carácter anual para tratar específicamente de estos temas. Por último, queremos señalar la gran cantidad de trabajos que se publican mensualmente sobre diversos aspectos de la patología mamaria, y que se editan ya en varias revistas médicas dedicadas exclusivamente al estudio de la mama.

1. ENFERMEDADES DE LA MAMA

Las glándulas mamarias, tienen un origen embriológico a partir del ectodermo y poseen estructuras semejantes a las de las glándulas sudoríparas. Durante la época postnatal, sufren modificaciones en su crecimiento y desarrollo según el sexo. En el hombre, su desarrollo es escaso mientras que en la mujer experimenta una serie de modificaciones cíclicas según la edad.

A la inspección externa, las mamas presentan un área central, donde se localiza el pezón y la areola, la cual sirve para delimitar los cinco cuadrantes anatomoclínicos conocidos. Dichos cuadrantes, delimitados por dos líneas perpendiculares imaginarias cuyo punto de intersección coincide con el pezón, se denominan según su localización en:

- supero-externo (SE)
- supero-interno (SI)
- infero-externo (IE)
- infero-interno (II)
- central (C).

La glándula mamaria está constituida por un área parenquimatosa y un estroma. El área parenquimatosa está formada por los conductos galactóforos y los acinos, y el estroma por un tejido conjuntivo y graso de sostén. La superficie externa está recubierta por piel, en la que existe una diferenciación en el área más central que corresponde a la areola y al pezón, lugar éste de confluencia de los conductos galactóforos. En cualquiera de estas estructuras se puede presentar un trastorno del desarrollo, procesos inflamatorios y/o patología tumoral benigna o maligna.

La mama llega a su máximo desarrollo alrededor de los veinte años, estando constituida en este momento por quince o veinticinco lóbulos dispuestos radialmente a partir del pezón. Cada lóbulo contiene un conducto galactóforo principal o de tercer orden, que comunica a través del pezón con el exterior. Poco antes de su terminación sufre una dilatación (seno galactóforo) donde se acumula la leche antes de ser succionada.

Éste conducto se ramifica en otros más pequeños (conductos de segundo orden), que a su vez se ramifican en otros aún de menor tamaño (conductillo de primer orden) y que terminan en unas dilataciones que son los acinos o alvéolos, verdaderas glándulas secretoras de la leche. Estos elementos secretores, conductos y alvéolos, están revestidos por células cúbicas o cilíndricas.

2. HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE MAMA

El bajo rendimiento que históricamente se ha obtenido en el tratamiento del cáncer de mama siempre ha estado en relación con el retardo en su diagnóstico y ello generalmente ha llevado aparejado la presencia de metástasis producidas antes de detectar el tumor primario lo que ha ensombrecido claramente el pronóstico. Frente a ello, hoy es de conocimiento popular la necesidad de diagnósticos precoces que permitan tratamientos menos cruentos o ablativos y que a su vez mediante tratamientos complementarios pueda controlarse la enfermedad sistémica que puede producir en estos casos.

Aunque se estima que un centímetro es el tamaño más pequeño para poder identificar clínicamente un tumor (requiere treinta divisiones), no es menos conocido que los tumores de mama detectados con este tamaño, pueden conducir al éxitus del paciente en un período de tiempo que ronda entre los ocho y los diez años en un porcentaje determinado de casos, por metástasis óseas u orgánicas de la lesión primitiva, lo que justifica la necesidad de continuar día a día trabajando para obtener mejores medios de diagnóstico y

tratamiento que alcancen la curación de estos pacientes o al menos el control evolutivo de esta patología neoplásica.

Se entiende por Historia Natural de un tumor, el comportamiento clínico evolutivo en el tiempo, desde que apareció la primera célula tumoral hasta su muerte. Únicamente, cuando no han existido actitudes diagnóstico/terapéuticas, que alteren su curso, estamos frente a la auténtica Historia Natural.

En la historiología del cáncer de mama han existido casos dejados a su evolución espontánea, no tratados, bien por estar en un estadio avanzado, por rechazo del paciente, o por dificultades técnicas, que han permitido y permiten en la actualidad conocer cual es la Historia Natural de la enfermedad. Afortunadamente cada vez son menos frecuentes estos casos.

La evolución del proceso tumoral, según el concepto clásico, conllevaría fases clínicas sucesivas. Se inicia con la aparición en la mama afectada de una tumoración de crecimiento variable y que infiltra los tejidos de la glándula a través del conducto, fascias y tejidos grasos, lo que le da su aspecto irregular. Se observa que a medida que crecen las células tumorales, se estimula la proliferación fibroblástica, con lo que la tumoración adquiere una consistencia dura.

Éste crecimiento es variable, siendo la media de aproximadamente un centímetro de diámetro cada tres meses. Tras éste crecimiento el tumor alcanza un determinado volumen e invade las regiones ganglionares axilares y/o las cadenas de la mamaria interna (2ª fase

de su evolución), diseminándose desde aquí al resto del organismo (3ª fase). Según esto, la evolución tumoral se concebía antiguamente, como una sucesión de fases que dependían del volumen tumoral y de un tiempo variable en el entorno de lo que se denominaría enfermedad locorregional como paso previo a su diseminación sistémica.

Más actualmente, en esta línea, se describen a modo de clasificación histopatológica cuatro etapas de evolución con subetapas intermedias:

Estadio 0 (carcinoma in situ)

Estadio I

Estadio II

Estadio II a

Estadio II b

Estadio III

Estadio IIIa

Estadio IIIb

Estadio IV

El Estadio 0 o de carcinoma in situ puede a su vez presentarse bajo dos formas distintas. En primer lugar dentro de este apartado se conceptúa el carcinoma ductal in situ (CDSI), muy precoz, que puede desarrollarse de forma invasiva (invadiendo desde el conducto de inicio los tejidos circundantes). De otro lado está el carcinoma lobulillar in situ (CLIS) que bien podría ser considerado un marcador o indicador que identifica a una mujer con un riesgo incrementado de padecer cáncer de mama invasivo, siendo un hecho constatado que ambas mamas pueden estar afectadas.

El estadio I se corresponde con un carcinoma no mayor de 2 centímetros (aproximadamente 1 pulgada) que no se encuentra diseminado fuera de la glándula, esto es, no existe invasión ganglionar en ninguna de las cadenas de drenaje linfático tributarias de la mama.

Dentro del estadio II, el estadio IIa se corresponde a un tumor que no es mayor de 2 centímetros pero que ha dado lugar a diseminación ganglionar en las vías de drenaje linfático de la mama. Una segunda posibilidad que puede ser integrada en este apartado es la del tumor mayor de 2 centímetros y menor de 5 que no ha afectado a tejidos extraglandulares ni a las cadenas linfáticas de drenaje. El estadio IIb se corresponde con un cáncer de mama cuyo tamaño estará comprendido entre 2 y 5 centímetros (1 a 2 pulgadas) pero que ya se ha diseminado a los ganglio linfáticos tributarios del drenaje mamario. De igual forma que en el apartado anterior puede clasificarse en este apartado aquel tumor mamario cuyo tamaño sobrepasa los 5 centímetros pero que no afecta estructuras ganglionares tributarias de la glándula.

En el Estadio III, se integran el Estadio IIIa en el cual se encuadran los tumores de tamaño inferior a 5 centímetros que se han diseminado a los territorios ganglionares extraglandulares de drenaje, encontrándose éstos adheridos unos entre otros o adheridos a otras estructuras. También corresponden a este estadio aquellos tumores que, superando los 5 centímetros se acompañan de afectación ganglionar con las mismas características que las que hemos indicado para el caso anterior. En el estadio IIIb se integran los tumores mamarios que han sobrepasado los límites de la

glándula e invaden bien la piel, el pectoral o áreas costales. También se integran en este estadio aquellos tumores que sobrepasan los 5 centímetros que presentan invasión tumoral de las cadenas de la mamaria interna.

El Estadio IV se corresponde con un tumor que ha presentado metástasis en otros órganos, siendo las más frecuentes en huesos, pulmón, hígado o cerebro. Igualmente se deberán incluir en este apartado aquellos tumores que muestran invasión linfática de las cadenas ganglionares del cuello o de las fosas supraclaviculares.

Hay un hecho que debemos significar en cuanto a los estadios que hemos descrito y que podría hacer variar el concepto general de la historia natural del carcinoma de mama, ya que las fases anteriormente citadas no tienen por qué presentarse sucesivamente en las etapas descritas y además, no existe necesaria u obligadamente una relación entre volumen tumoral y tiempo transcurrido aún cuando generalmente esta relación puede establecerse claramente. Lo cierto es que se puede pasar de una fase de tumor localizado a una fase de diseminación orgánica, a través de los ganglios regionales con o sin afectación de éstos o bien directamente por metastatización vía sanguínea, lo que nos llevará a la actual consideración del cáncer de mama como una enfermedad sistémica desde su comienzo al menos en un sentido de potencialidad.

Tal vez y justificadamente en función de los argumentos expuestos pueda ser útil hablar con una determinada cautela de diagnóstico precoz del cáncer en general y del de mama en particular aún cuando sea este un concepto ampliamente difundido y aceptado en los ambientes científicos e incluso socialmente formados.

Tal vez debiéramos unir el concepto de diagnóstico precoz a una mejor situación para el abordaje quirúrgico con técnicas conservadoras y a una mejor y más eficaz respuesta a tratamientos complementarios encaminados ambos a un fin curativo de comienzo de las o los pacientes portadoras/es de un cáncer de mama.

Otro punto a considerar en el cáncer de mama es la de su heterogeneidad como enfermedad, ya que dos casos aparentemente iguales y tratados de la misma forma, presentan evoluciones completamente distintas.

Nuestros comentarios precedentes pueden de nuevo permitirnos no concebir la Historia Natural del cáncer de mama con un patrón constante, ya que van a existir diversos factores (“determinismo biológico” del tumor y características individualizadas del huésped entre otros) que condicionarán formas evolutivas distintas. Se conoce que la masa tumoral máxima en el cáncer de mama se consigue con 40 duplicaciones, si bien el tiempo real de crecimiento no es el mismo en todos los pacientes. Por ello, el tiempo de duplicación celular del tumor (que no es equivalente al tiempo real), es de una gran importancia pronóstica.

Por último, debemos hacer hincapié en que no existen hasta el momento actual, casos bien documentados sobre curaciones espontáneas en relación con la enfermedad maligna de la mama.

FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS DE RIESGO

Gracias al conocimiento de los factores epidemiológicos, se ha podido hacer una selección de las poblaciones blanco para detectar el

cáncer de mama en la mujer. Sin embargo, en el varón esta afección constituye una enfermedad poco frecuente, no sólo en nuestro país, sino en el mundo entero, como lo corroboran las publicaciones que hasta ahora han visto la luz respecto a este tema, por lo que salvo en contadas circunstancias, puede establecerse un patrón general epidemiológico que permita seleccionar a varones como poblaciones de riesgo, lo que dificultará cualquier tipo de estrategia para hacer revisiones de población masculina con riesgo elevado de padecer cáncer de mama.

El cáncer de mama se produce por la acción de varios de los siguientes factores que actuando sinérgicamente en un momento determinado sobre la célula epitelial, provoca alteraciones en ésta que terminan en un cáncer. Muchos son los factores a los que se les ha dado importancia en el estudio epidemiológico del cáncer de mama, a continuación expondremos algunos de ellos:

SEXO

La escasa frecuencia del cáncer de mama en el varón hace que éste ocupe una incidencia que oscila entre el 0,38 y el 0,90 de los cánceres masculinos en su totalidad y aproximadamente un 1% de todos los cánceres de mama de mujer y de varón van a corresponder a este último como afirma Simmons ³. No obstante existen variaciones dentro de la baja incidencia que hacen variar estas cifras como refiere Gupta y cols ⁴ que sitúa los límites de incidencia entre el 0'5 y el 1'5% del total de cánceres de mama. Precisamente esta escasa frecuencia, junto con el reducido conocimiento que se tiene en general de esta afección en el varón, son los factores que hacen que tanto los pacientes como los mismos médicos piensen poco en la posibilidad de este cáncer y, por lo tanto, una de las razones de su

mal pronóstico sea precisamente el estado tan avanzado en que suele encontrarse cuando se diagnóstica.

EDAD

El cáncer de mama en el varón se presenta en sujetos de edad bien avanzada; preferentemente entre los 55 y los 75 años, es decir, entre 5 y 15 años más tarde que en la mujer, y así, para la mayoría de los autores como Saltztein ⁵, Jorda y cols ⁶ y Axeolson ⁷, la edad media del cáncer de mama del varón sería de unos 60 años aproximadamente. Esto supone que se sitúa 10 años por encima de la media del cáncer de mama femenino.

Se conoce que el cáncer de mama en la mujer aumenta su frecuencia con la edad. Su presentación antes de los veinte años es rara (0,09%), aumentando en la década de los treinta (1,8%), y alcanzando cotas muy altas a los cuarenta años (75%). El riesgo de padecer cáncer de mama en la población se duplica según va siendo mayor la edad de las pacientes. A partir de los treinta años, aumenta drásticamente su incidencia, sobretodo entre los 30-50 años, y a partir de ésta edad, continúa incrementándose aunque con menor tasa. De Waard y cols ⁸ observaron que existe un pico de incidencia en el periodo premenopáusico, entre los 45-49 años y un nuevo pico en el período posmenopáusico, después de los sesenta y cinco años, apuntando la posibilidad de un influjo estrogénico ovárico en el primer período y de los estrógenos suprarrenales en el segundo.

HERENCIA

Tanto por vía materna, como paterna se pueden observar influencias en el desarrollo de un cáncer de mama. El riesgo de

padecerlo es 2 a 4 veces mayor en las hijas de madres afectadas, y en las hermanas de éstas. El riesgo se decrementa sobre estas cifras cuando parientes en segundo grado han padecido esta patología mostrándose no obstante tasas mas elevadas que la población en general. También los familiares de pacientes con cáncer de mama bilateral presentan un riesgo más elevado que la tasa de incidencia general poblacional, y se acepta que el riesgo general aumenta considerablemente cuando en la familia hay un hermano que haya sufrido cáncer de mama.

En resumen, se puede decir que el antecedente familiar incrementa la predisposición a padecer un cáncer de mama en un 10% de los casos, lo que está sin duda en relación con una predisposición genética que hoy se entiende claramente relacionada con alteraciones genéticas en los BRACA1 (localizado en el cromosoma 17) y/o BRACA2 (localizado en el cromosoma 13), estando este último mas relacionado en principio con el cáncer de mama en el varón como afirma Diez Gilbert y cols ⁹. Parece de tal importancia su papel que Struewing y cols ¹⁰ afirman que si estos pacientes llegaran a la edad de 70 años, el 80 % desarrollarían un cáncer de mama.

Una consideración importante es la presentación familiar de otras neoplasias. Se ha observado asociación con Hodgking Bousen ¹¹, tumor cerebral, sarcoma, cáncer de pulmón, de páncreas y de piel en familiares de pacientes con cáncer de mama precoz y bilateral. Otras veces, el cáncer de mama aparece asociado a cáncer de colon, útero, estómago u ovario Berry ¹² y próstata Heisey ¹³. La existencia de esta presentación familiar sirve para indicar que podrían existir diversos tipos de cáncer de mama hereditario. Un tipo se caracteriza por ser

un cáncer precoz, bilateral, principalmente asociado con cáncer linfático, sarcomas y tumores cerebrales; y otro tipo, más tardío unilateral, que se asocia a cáncer de colon y de útero.

En la línea de la importancia que pueden representar las alteraciones genéticas predisponentes a padecer cáncer de mama, sobre otros en la literatura consultada sobresalen las referencias a las alteraciones detectadas en los BRACA1 y BRACA2. Diez y cols ¹⁴ han conseguido demostrar una nueva mutación en BRACA2 en una familia española afectada por cáncer de mama familiar (3 pacientes de 29, 45 y 51 años) que se localizaba en el exón 11 en el que se detectó mutación de la proteína 6857 del AA que los autores han ligado a la alta incidencia de presentación del cáncer de mama familiar.

Siguiendo esta misma línea, en relación al análisis de las numerosas mutaciones conocidas de BRACA1 y BRACA2 y su significación e importancia en relación con predisposición hereditaria se encuentra el trabajo de Neuhausen ¹⁵ que marca la importancia de determinar éstas en poblaciones de riesgo realizando estudios que permitan conocer mejor la penetración, la expresión y las modificaciones genéticas que los afectan.

Siguiendo estas premisas, Eeles ¹⁶ plantea las posibles estrategias a desarrollar en los portadores de alteraciones en BRACA1 y BRACA2, en su concepto relativamente infrecuentes, mediante medidas de prevención primaria o secundaria utilizando medios estrictamente médicos (que abarcarían incluso al estilo de vida) y en su caso quirúrgicos. De igual manera sugiere la posibilidad de utilización de métodos de screening poblacional que determinen la magnitud de

presentación, la edad de comienzo y el perfil de riesgo de padecer cáncer de mama. El manejo de estos pacientes estará condicionado, según el autor, por el status del sujeto, en función del desarrollo potencial de un cáncer de mama en el tiempo y la posible eficacia de su tratamiento. En cualquier caso recomienda la realización de estudios multicéntricos con la casuística suficiente.

Complementario a estos estudios pueden considerarse también los trabajos de Foster y cols ¹⁷ que han realizado un estudio que intenta ser predictivo en función del riesgo que pudiera plantearse mediante las determinaciones de mutaciones de BRACA1 y BRACA2. En el estudio multicéntrico participaron adultos no afectados por cáncer de mama que eran familiares de pacientes que habían sufrido un cáncer de mama con anterioridad. El estudio entre otros parámetros analizó el estado de salud mental de los participantes, la percepción del riesgo potencial de desarrollar un cáncer de mama, y la motivación personal por realizarse un test genético. En el estudio, de los trescientos veinte pacientes, el 76 % fueron mujeres, siendo el grupo homogéneo en cuanto a criterios diferenciales. En el estudio resalta el hecho de que las mujeres con menos de 50 años muestran mayor preocupación por padecer un cáncer de mama que aquellas que superan esta edad, pero de otro lado son pocas las mujeres que solicitan información exacta del riesgo (alto o no) de padecer cáncer de mama (88%) y/o de ovario (69%). Dos conclusiones del estudio parece importante remarcar: la preocupación relativa a padecer cáncer no se asocia al riesgo real de padecerlo y de otro lado, las mujeres jóvenes son particularmente vulnerables a la realización de test genéticos predictivos.

Heisey y cols ¹¹ han realizado una revisión de bancos de datos desde Enero de 1990 a Mayo de 1998 y concluyen que no existen trabajos que establezcan con criterios fiables la conducta más exacta a seguir con pacientes portadores de BRACA1 y BRACA2. Según sus datos es posible determinar en un 5% de mujeres con cáncer de mama mutaciones del BRACA1 y/o del BRACA2. No obstante recomiendan el estudio de las familias de estas portadoras que en principio presentan un elevado riesgo de padecer este tipo de cáncer y en el caso de varones cáncer de próstata. En estos casos recomiendan el uso de estrategias que incluyen la vigilancia frecuente de estas/os pacientes, e incluso la cirugía preventiva que según Hartmann ¹⁸ reduciría el riesgo de padecer cáncer de mama hasta en el 90 % de los casos, o tratamientos con Tamoxifeno que según Fischer ¹⁹ reduce el riesgo al 50% e incluso asociar ooforectomía profiláctica, o quimioprevención incluyendo el cambio en el hábito de vida.

Martínez ²⁰ propone como conducta a seguir ante este tipo de portadores mutacionales que en el caso de dos o más antecedentes de primer grado se realicen a la familia determinaciones de BRACA1 y BRACA2. En los casos de negatividad deberá mantenerse una vigilancia especial en estos sujetos. En el caso de positividad pueden seguirse dos vías: una primera en la que la paciente siguiera tratamiento con tamoxifeno y vigilancia asociándose a este fármaco la realización de una ooforectomía. En los casos en los que la paciente lo aceptase podría realizarse una mastectomía subcutánea con reconstrucción inmediata de la mama asociándose la ooforectomía.

Berry y cols ¹² han creado un programa informático que intenta estimar la posibilidad de ser portador de mutaciones en BRACA1 y BRACA2, encaminado a valorar la sensibilidad del test genético y que puede ser aplicado a los familiares de los pacientes de cáncer de mama que potencialmente pudieran tener la posibilidad de ser portadores de alteraciones genéticas que pudieran conllevar la aparición de un cáncer de ovario o mama. El test que lleva por nombre BRACAPRO utiliza un software que desarrolla un modelo estadístico basado en criterios Mendelianos y Bayesianos. Para su validación ha comparado un grupo de testados con BRACAPRO con las determinaciones de BRACA1 y BRACA2 en los pacientes. Los pacientes se han distribuido en 243 que han padecido un cáncer de mama, 49 un cáncer de ovario, 34 no afectados y 139 con test positivos para mutaciones de BRACA1 y 29 con test positivos para BRACA 2. Sobre un total de 150 pacientes estudiados de los cuales la probabilidad marcada por BRACAPRO fue de ser positiva en el 29 %, los test genéticos fueron positivos en el 32'7 %. En el segundo grupo compuesto por 151 pacientes con gran posibilidad de ser positivas las determinaciones de alteraciones genéticas el test estadístico determinó un promedio del 78'8 % que luego resultaron positivas al test genético, mostrando de esta forma una alta sensibilidad para la estimación estadística de posibilidad de mutaciones en BRACA1 y/o BRACA2. Podría ser por tanto un paso previo en la determinación de qué pacientes deberían ser testados genéticamente para determinar mutaciones genéticas que pudieran desarrollar mas adelante un cáncer de mama o de ovario.

Un hecho que es importante a la hora de concebir la posible afectación por las mutaciones de BRACA1 y/o BRACA2 es que se hereda la mutación con carácter autosómico dominante y el tumor se presenta en edades mas precoces de la vida y con clara frecuencia

carece de receptores hormonales (mas frecuentemente en la presencia de mutación BRACA1).

Hasta ahora, siguiendo la bibliografía hemos podido comentar aspectos relacionados con alteraciones genéticas que podrían ser valoradas muy positivamente a la hora de justificar el cáncer de mama familiar. Todas concurren en mutaciones en los BRACA, no obstante nuevos trabajos según Bamberger ²¹ han intentado establecer el papel de otros factores que intervengan de alguna manera en el desarrollo de los carcinomas mamarios. Tal es el caso de sus estudios sobre la molécula de adhesión CEACAM1 en asociación con la expresión de genes supresores de tumores Rb, Rb2 y p27. El estudio ha determinado igualmente la expresión de la Ciclina D1, de la Ciclina E y de p16 y p21 y Ki67 junto a hormonas esteroideas. El estudio determinó la importancia que puede representar la CEACAM1 en relación al ciclo celular y la potencialidad de que sea un factor importante en el desarrollo de cáncer de mama. En el estudio se establece una clara correlación entre CEACAM1 y Rb, Rb2 y p27, no existiendo relación con el resto de parámetros estudiados (p16, p21, Ciclinas D1 y E y Ki67).

Por tanto a la luz de los trabajos actuales es posible afirmar que en un determinado número de casos el cáncer de mama puede tener un substrato genético que genere bajo determinadas circunstancias, un cáncer de mama.

FACTORES DEMOGRÁFICOS. DIETA

Se han observado notables diferencias en la incidencia del cáncer de mama en distintos países. Es conocida su baja incidencia en Japón

y la alta en los países occidentales más desarrollados, lo que podría estar directamente relacionado con la dieta y/o factores ambientales concurrentes, ya que si bien es cierto que en Japón es baja su incidencia, cuando personas de este país se desplazan a otros países occidentales, en su segunda generación (aún casándose con personas de la misma raza) ya poseen las tasas de incidencia poblacional del país de acogida. Ello hablaría más que a favor de factores genéticos diferenciales, a la influencia del medio, la dieta y el estilo de vida como determinantes de este cambio. Es más, añadiéndose a lo anteriormente comentado, estas personas mantendrán las diferencias en relación a la incidencia de presentación de cáncer de mama que en el país receptor se establecieran entre sus diferentes regiones, según Tomas y col ²² y Stoll ²³.

El factor dieta ha sido valorado muy especialmente al observarse que en las pacientes obesas (pícnicas) el riesgo de padecer cáncer de mama es tres veces superior al de personas asténicas, muy marcadamente si se asocian a esta situación hipertensión y diabetes como citan Leis ²⁴ y Miller ²⁵. Igualmente y ahondando en el mismo tema, Wynder ²⁶ ha encontrado el mismo riesgo (tres veces superior) en pacientes que siguen una dieta con una alta ingesta de grasas.

Otro aspecto relacionado con los factores demográficos y por tanto en relación con la ingesta es la posibilidad de que compuestos con un contenido alto en Selenio, tal como afirma Uhlander ²⁷ o la vitamina B, según Fredericks ²⁸, la vitamina C, según Pauling ²⁹ o la vitamina E, según González ³⁰, pudieran ser relacionables como factores preventivos a la hora de desarrollar un cáncer de mama.

Algunos autores como Minton ³¹ han relacionado la presencia de metilxantina que se encuentra en el café, la cola y el cacao o cualquier otro compuesto que contenga cafeína, que sería un carcinógeno relacionado con el cáncer de mama o al menos con el potencial desarrollo de enfermedad fibroquística de la mama. No existen datos bibliográficos ni a favor ni en contra de esta afirmación.

En países como Egipto, la frecuencia es más elevada, un 6%, y se atribuye a la mayor contingencia de bilharziosis. Esta enfermedad causa trastornos hepáticos aumentando el hiperestrogenismo, que sin duda, está en relación directa con la aparición de cáncer de mama. Por el mismo motivo, como se expondrá a continuación, también se ha descrito en enfermos con cáncer de próstata tratados con estrógenos, su mayor predisposición a padecer cáncer de mama.

ENFERMEDADES PREVIAS

Al igual que ocurre en otras áreas de nuestra economía en relación a la presencia de lesiones preneoplásicas y cáncer, se puede afirmar hoy que algún tipo específico de lesiones displásicas de la mama preceden a la aparición de un cáncer en la mama. No obstante, a pesar de los esfuerzos para una detección precoz, no se mejoran los resultados conseguidos décadas atrás.

Autores como Davis y cols. ³² afirman que entre las mujeres con enfermedad displásica se incrementa la incidencia de cáncer con un riesgo dos veces y media superior a la tasa general de incidencia poblacional de padecer cáncer de mama.

Para tratar de explicar éste aumento de riesgo, Gullino ³³ estudió la capacidad de angiogénesis de las lesiones displásicas. Se basó en el hecho conocido de que las células malignas crecen para formar un tumor solo si consiguen inducir neoformación vascular. Concluyó, que los carcinomas infiltrantes y los "in situ", producen angiogénesis igual que las hiperplasias atípicas. Éste hecho no ha podido demostrarse en las mastopatías y los fibroadenomas. Cardiff y cols. ³⁴ afirman que existen pruebas rigurosas para poder predecir el potencial biológico o evolución a carcinoma de estas lesiones benignas.

Más específicamente y realmente podría considerarse en relación con las mastopatías fibroquísticas, que una proporción significativa de ellas podría evolucionar hacia un cáncer de mama en un plazo que podría establecerse entre los 5 y los 20 años. Ello concuerda con los estudios de Leis ³⁵ y Davis ³⁶ que definen un riesgo aumentado en dos veces y media mayor para estas pacientes ya que Black y cols ³⁷ y el propio Black ³⁸ relacionaron con la presencia de hiperplasias epiteliales ductales o lobulillares con atipia y metaplasia apocrina con atipia marcada citando que en estas específicas circunstancias el riesgo se eleva a cinco veces el de la población general.

En la misma línea de trabajos, Haagensen ³⁹ demostró un riesgo aumentado hasta cuatro veces en pacientes portadoras de enfermedad fibroquística muy evolucionada y aun cuando la cifra corresponde a un estudio de 1.693 pacientes evolucionadas durante 20 años, tal vez la cifra mas reconocida de riesgo general (independientemente de las lesiones anatomopatológicas reseñadas anteriormente) deba situarse entre el 2 y el 2'2 % de ellas.

Independientemente de las lesiones displásicas de la mama, otro factor a considerar es el antecedente de intervenciones de un cáncer de mama en la misma o el mismo paciente. De esta forma Leis ⁴⁰ en dos trabajos establece un riesgo superior a cinco sobre la incidencia general poblacional para padecer un cáncer de mama en la misma mama intervenida previamente por cáncer. Igualmente el riesgo de cáncer de mama en la contralateral está muy elevado en pacientes que fueron intervenidas de uno primario en la primera mama.

Junto a lo que hemos expuesto Wolfe ⁴¹ indica un cierto grado de riesgo de padecer cáncer de mama en aquellas pacientes que en la mamografía muestra bien un patrón P2 (patrón de conductos prominentes) o un DY (patrón parenquimatoso denso).

En relación específicamente con el cáncer de mama en el varón, existen autores como Jorda ⁶ y Axeolson ⁷ que refieren la orquitis, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, HTA, etc., como enfermedades previas que de una forma significativa figuran en sus estadísticas como factores desencadenantes del cáncer de mama en el varón. Otros autores como Holleb y cols ⁴², refieren también el síndrome Klinefelter, o autores como Scheike y Visfeldt ⁴³ la ginecomastia y la bilharziasis como factores de riesgo.

En el varón la diferenciación con la ginecomastia es obligada; sin embargo, su carácter frecuentemente bilateral, su relación con la adolescencia, con procesos médicos o con la ingestión de determinadas drogas y la diferente sensibilidad y consistencia mamaria, facilitan el diagnóstico.

También se halla un aumento de carcinoma en pacientes que fueron irradiados durante la infancia por hiperplasias tóxicas como refiere Crichlow ⁴⁴ e incluso linfomas o sarcomas osteogénicos, según Thompson y cols ⁴⁵.

En un número bastante elevado de casos según Yap y cols ⁴⁶, el cáncer de mama masculino se presenta asociado con neoplasias en otras localizaciones; este fenómeno es frecuente en individuos viejos, en los que hay una incidencia familiar de tumoraciones de mama o de otros órganos. Las asociaciones más frecuentes se observan con las neoplasias de piel (basaliomas, carcinomas epidermoides y melanomas), con carcinomas digestivos (estómago, colon, páncreas), con carcinomas epidermoides orofaríngeos y con linfomas.

Existe actualmente un consenso de riesgo relativo para el carcinoma invasivo de la mama que resume Rodríguez y cols. ⁴⁷ desde un punto de vista estrictamente anatomopatológico:

- Patologías exentas de Riesgo

Adenosis

Ectasia ductal

Fibroadenoma

Fibrosis

Mastitis

Hiperplasia sin atipia

Quistes simples

Metaplasia apocrina y escamosa

- *Riesgo aumentado 1'5 a 2 veces*

Fibroadenoma con patrón morfológico complejo

Hiperplasia moderada o intensa sin atipia

Adenosis esclerosante

Papiloma solitario (1'3) o múltiple (3'3)

- *Riesgo aumentado*

Hiperplasia ductal atípica

Hiperplasia lobulillar atípica

- *Riesgo marcadamente aumentado*

Carcinoma ductal in situ

Carcinoma lobulillar in situ

Independientemente de los procesos que afectan al tejido mamario y que pudieran desarrollar sobre su propia patología cánceres de mama, creemos que es importante destacar aquí una serie de patologías que se encuentran directamente relacionadas con el desarrollo de este tipo de tumores o al menos que coexisten en un alta incidencia con ellos. Estos son los siguientes:

- Síndrome de Li-Fraumeni
- Síndrome de Cowden
- Síndrome de Peutz-Jeghers
- Síndrome de Muir
- Ataxia-Telangiectasia

El Síndrome de Li- Fraumeni se caracteriza por la gran variedad de cánceres que pueden desarrollarse en el curso evolutivo del mismo. Junto al cáncer de mama pueden encontrarse sarcomas de tejidos blandos, tumores cerebrales, osteosarcomas, leucemia, carcinomas de la corteza suprarrenal, cáncer de pulmón, de laringe etc. Es característico de este síndrome que los miembros de estas familias desarrollen cánceres en edades muy tempranas de la vida y que puedan presentar tumores múltiples. Hoy en día se piensa que los tumores que se originan coexistiendo con este síndrome tendrían relación con mutaciones en la línea germinal de p53.

El Síndrome de Cowden es ciertamente de baja incidencia de presentación en la clínica. Se caracteriza por presentar una gran variedad de lesiones mucocutáneas tales como los tricolemomas faciales, queratosis de partes acras e incluso papilomas faciales. Pueden aparecer proliferaciones benignas en otros órganos del tipo de hamartomas y tumores en distintos órganos de la economía tales como tiroides, mama, pólipos gastrointestinales, leiomiomas uterinos y lipomas. En estos pacientes se ha descrito una clara incidencia aumentada de presentación de cáncer de mama.

El conocido Síndrome de Peutz-Jeghers se relaciona clásicamente con la aparición de hamartomas gastrointestinales y pigmentación mucocutánea. Lo cierto es que junto a una incidencia significativa de presencia de cáncer de mama coexistiendo en el transcurso de su evolución, puede también generar cánceres de mama con significativa incidencia.

El Síndrome de Muir se entiende hoy como una variación de Síndrome de Lynch tipo II, caracterizándose por la asociación de múltiples tumores que afectan a la piel, tumores malignos del tracto digestivo inferior y del aparato genitourinario. Los pacientes que desarrollan cáncer de mama en relación con este síndrome suelen hacerlo especialmente después de la menopausia. (Hankey ⁴⁸).

En la Ataxia–Telangiectasia se presentan de forma característica una ataxia cerebelosa asociada a telangiectasias oculocutáneas lo que caracteriza su propia denominación. No obstante estos pacientes son especialmente sensibles a las radiaciones ionizantes y presentan una alta incidencia en la presentación de tumores malignos de muy diferentes localizaciones (el propio cáncer de mama, leucemias, linfomas etc.). Es conocido que esta patología es hereditaria con un carácter autosómico recesivo. La muerte de los sujetos suele ser temprana (antes de los 20 años) generalmente a causa de una leucemia o un linfoma.

HORMONAS

En condiciones normales, tanto en su etapa de desarrollo y maduración, como en las fases de embarazo y lactación, como en situaciones evolutivas fisiológicas, la mama se encuentra influida por un conjunto de hormonas que actuarán selectivamente, bien sobre los procesos evolutivos o bien su adaptación y función en etapas puntuales (lactación). Estas son principalmente las siguientes:

- Prolactina
- Estrógenos
- Progesterona,

- Esteroides suprarrenales
- Insulina
- GH (Hormona del crecimiento)
- Hormonas tiroideas

La prolactina es quizás la principal hormona en el control mamario en relación directamente con la lactancia. Se encuentra bajo un sistema de doble control inhibitor y estimulante. En el que influye un variado número de sustancias entre las cuales pueden encontrarse en cada una de sus funciones las siguientes:

Acción Inhibidora:

Dopamina

Péptido asociado a gonadotropinas

Acetilcolina

GABA (Ácido gamma aminobutírico)

Acción Estimuladora

TRH (Hormona liberadora de TSH)

VIP (Polipéptido Intestinal Vasoactivo)

Serotonina / Histamina

Péptido Histidina-Metionina

Colecistoquinina

Sustancia P

Opioides

Neurotensina

GHRH (Hormona liberadora de GH)

GnRH (Hormona liberadora de Gonadotropinas)

Oxitocina

Galanina

El inhibidor fundamental de la Prolactina es la Dopamina en tanto que los estimuladores mas frecuentes entre los citados serán la TSH, el VIP y el sistema serotoninérgico. La PRL actúa a través de los receptores de membrana caracterizados en la célula mamaria por sus isoformas moleculares que activan un sistema de quinasas (raf-MEK-MAP) inductor de mitogénesis. Los receptores citados aumentarán claramente su número durante el embarazo y la lactancia debido al efecto de la propia PRL. De otra parte, el lactógeno placentario que incrementa sus concentraciones de forma muy acusada durante el embarazo, parece que ejerce las mismas acciones que la PRL pero con una potencia claramente inferior a la misma.

Los estrógenos, que poseen un efecto mamogénico intenso son inefectivos por sí mismos necesitando para cumplir su misión la presencia de hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis. Así, en presencia de PRL y GH los estrógenos promueven el desarrollo ductal aunque tienen escasa capacidad para estimular el desarrollo lóbulo-alveolar que necesitará la presencia de factores de crecimiento epidérmico. Los estrógenos, favorecedores de la lactancia, en determinadas concentraciones actúan como inhibidor de la misma en función del papel antagonista que realizan frente a la PRL. De otra parte y en una función fisiológicamente no explicada todavía, los adipocitos mamaros y el resto de las células grasas de la mama tienen la capacidad de formar estrógenos a partir de la aromatización de la androstendiona y testosterona circulantes.

En realidad, los estrógenos actúan a través de un receptor citoplasmático y nuclear que sufre variaciones en cuanto a su concentración en función del ciclo menstrual, o bien de la gestación o la lactancia y de la PRL que no solo controla su número sino que también inhibe su retención a nivel nuclear.

La progesterona, de la misma forma que los estrógenos es incapaz de realizar su función si no es en presencia de hormonas adenohipofisarias. Aún en presencia de prolactina la progesterona tiene un escaso efecto a menos que se asocie la presencia de estrógenos que regulan el número de receptores de progesterona en la célula epitelial, (aunque no en la célula del estroma). Bajo estos condicionantes, la progesterona actúa sinérgicamente con la PRL en el desarrollo lóbulo-alveolar. Debe destacarse que algunas acciones de la progesterona en la mama son antiestrogénicas pudiendo actuar sobre el útero de igual forma. Como es sabido, la progesterona inhibe la lactancia, siendo relativamente ineficaz su acción cuando el proceso de lactancia se encuentra ya activado. En cualquier caso, sus acciones se realizan a través de la fijación a un receptor que se encuentra regulado por los estrógenos y posiblemente por la PRL.

La GH (Hormona del crecimiento) parece actuar sinérgicamente con la PRL, pudiendo sustituirla en ciertas fases del desarrollo mamario, como es el desarrollo ductal. Actúa sobre el metabolismo del tejido adiposo de la mama aunque se ignora su mecanismo de acción en la actualidad.

La Insulina es activa al menos *in vitro* para que el resto de hormonas realicen su actividad según Hadsell ⁴⁹ y posiblemente tengan el mismo efecto *in vivo*. Topper y cols ⁵⁰ demostraron que el IGF-I (factor de crecimiento) reproduce a nivel de la glándula los mismos efectos que la hormona pancreática, bien está que a diferentes concentraciones, lo que podría estar justificado por la presencia de receptores tanto para la insulina como para IGF-I.

Los Glucocorticoides parecen ser necesarios al igual que la insulina en las fases de desarrollo mamario y lactación ejerciendo al parecer un efecto permisivo para la acción de otras de las hormonas que estamos comentando en estos momentos. Son similares a ellos, el papel que pudieran desempeñar las hormonas tiroideas. No parecen esenciales en las fases del desarrollo mamario y la lactancia, pero ambos procesos pueden afectarse en situaciones de hipo o hipertiroidismo.

La Vitamina D (25-OH-D3), parece que tiene una acción primordial en los estadios iniciales de la diferenciación celular y posteriormente en el desarrollo mamario según Narváez y cols ⁵¹, de la misma forma que el péptido relacionado con la parathormona (PTH) (Foley ⁵²), pues su presencia parece fundamental para el desarrollo del mesénquima y la morfogénesis del pezón.

La Oxitocina es la hormona encargada de efectuar la excreción de leche mediante la contracción de las células mioepiteliales. Su secreción está influida por el conjunto de actos que preceden al momento de la lactancia y más probablemente de los estímulos nacidos desde el pezón en los comienzos de cada lactación. Su inhibición está en relación al stress, al dolor o incluso a factores de

tipo psíquico que estimulasen el sistema simpático y produjesen la liberación de adrenalina y/o noradrenalina.

En relación con los Factores de Crecimiento, hoy cada vez parecen haber mayores evidencias de que se encuentran relacionados con el crecimiento de células normales y tumorales en el cáncer de mama. No están claros sus mecanismos de acción, pudiendo estar relacionados con la acción de los estrógenos o bien pudiendo actuar mediante mecanismos autocrinos o paracrinos a través de las células del estroma, tal vez mediando el efecto de las hormonas que se encuentran implicadas en la mamogénesis. Están descritas actividades controladoras del crecimiento normal o neoplásico para el EGF, IGF I y II, Factor Transformador del Crecimiento (TGF- alfa y TGF- beta) de acuerdo con los estudios de Barcellos y cols ⁵³, Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF), Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGF) y la Procatepsina D.

Hasta ahora hemos tenido oportunidad de revisar muy someramente las relaciones de la glándula mamaria con las distintas hormonas bajo cuya influencia ésta se encuentra en situaciones normales. Sobre estas premisas podemos comentar que el conocimiento de que algunos cánceres de mama eran hormonodependientes se remonta a los trabajos de Leis ⁵⁴ de 1.976. Trabajos previos en los que se había detectado un incremento en la tasa de carcinomas mamaros en mujeres con actividad menstrual prolongada (Thomas ²² y Papaioannou ⁵⁵) con un riesgo elevado de 1'3 sobre la incidencia población al general soportan esta afirmación. Al contrario, aquellas mujeres que habían sufrido ooforectomía bilateral en la década comprendida entre los 30 y los 40 años presentaban un riesgo 3 veces menor que la media general según

Trichopoulos ⁵⁶. Ello determina que los niveles hormonales de estradiol, estriol y estrona tienen un papel importante en la génesis de cánceres de mama hormonodependientes.

Para Leis ⁵⁷, podrían existir dos tipos de cánceres de mama hormonodependientes, uno primero que aparecerá en mujeres premenopáusicas y que está relacionado directamente con las tasas de estradiol y estrona procedente de los ovarios y un segundo que aparecerá en mujeres post-menopáusicas y que estaría relacionado con la estrona producida por el metabolismo de un precursor esteroide elaborado por las suprarrenales. Se sugiere que en largos periodos de estimulación estrogénica sin la necesaria y suficiente compensación de progesterona el cáncer podría ser inducido por carcinógenos o cualquier otro factor desencadenante. En su concepción se plantea la posibilidad de que existiesen dos “ventanas estrogénicas” abiertas. La primera de ellas se abriría entre los 8 y 10 años y permanecería abierta hasta la iniciación de la menstruación o incluso más tiempo en el caso de que existiesen ciclos anovulatorios al comienzo. La segunda ventana se abriría alrededor de los 40 años y podría permanecer abierta alrededor de 10 años.

Como hemos citado anteriormente, la existencia de ginecomastia es un factor de especial consideración en el varón y sobre todo, cuando existe un ambiente estrogénico inductor, como es el caso de pacientes cirróticos o también cuando es utilizada la hormonoterapia estrogénica en el tratamiento del cáncer de próstata o para modificaciones orgánicas (transexuales), donde se ha demostrado un incremento del cáncer de mama en varones, lo cual, ratifica la relación causa / efecto previamente descrita.

La acción cancerígena de los estrógenos es debida a sus metabolitos, estradiol y estrona, mientras que el estriol parece tener un efecto protector frente al cáncer de mama. Es por ello, que sería importante conocer la relación estriol/estradiol + estrona en la orina como un medio más de control de estos pacientes afectos de riesgo elevado de desarrollar un cáncer mamario. En Japón dicha relación es alta en las mujeres, lo que indica un predominio de estriol, mientras que en las mujeres de Estados Unidos ésta relación es baja, lo que parece confirmar ese posible papel protector frente al cáncer de mama que tiene el estriol. También se han observado niveles altos de estradiol y estrona en sangre de hijas sanas de madres con cáncer de mama. La observación de cifras altas de éstos metabolitos, sobre todo antes del primer embarazo, se puede interpretar como un signo precoz de cáncer de mama.

Algunos autores como Minton ⁵⁸ y Murray ⁵⁹ han enlazado en el bloque hormonal implicado en la génesis del cáncer de mama, a la prolactina, aunque existen otros autores como Wilson ⁶⁰, que no están de acuerdo. Tal vez, el mecanismo tuviera su base en los trabajos de Meites ⁶¹, que afirman que el estrógeno y la progesterona no pueden promover el crecimiento y desarrollo mamarios sin la acción de la prolactina que es ayudada sinérgicamente en el proceso por otras hormonas como la Tiroxina (T4), Hormona del crecimiento, insulina y cortisol. En este punto cabría recordar que la dopamina, fenotiacina, cloropromacina entre otros frena la producción de prolactina, en tanto que la serotonina y los contraceptivos orales y los estrógenos aumentan su producción.

El conocimiento de estos hechos pueden ser importantes a la hora de la conceptualización del “ambiente hormonal” en relación con el cáncer de mama.

Por otro lado, la baja excreción de metabolitos de andrógenos en la orina de la mujer se asocia a un mayor riesgo de padecer cáncer de mama.

ALIMENTACIÓN

Aún cuando ya hemos tratado algún punto en referencia en este apartado cuando exponíamos los factores demográficos que podrían relacionarse con la génesis de un cáncer de mama, añadiremos algunos aspectos que no fueron comentados en ese momento.

Las dietas ricas en grasas y la obesidad predisponen al cáncer de mama. La dieta rica en grasas aumenta los esteroides biliares en las heces, que facilita el crecimiento del clostridio anaerobio lecitinasas-negativo, el cual a partir del colesterol puede producir estrona y estradiol, cuyo efecto sobre la mama ya se ha expuesto en el apartado anterior.

En las mujeres posmenopáusicas la tasa alta de estrógenos se debe a la conversión de las hormonas androgénicas suprarrenales, hecho que tiene lugar en el tejido adiposo.

El consumo de alcohol se ha estudiado también como un factor de riesgo en la aparición de un cáncer de mama por Williams ⁶² y Longnecker ⁶³, sin que exista una razón sólida que apoye esta

hipótesis. Sin embargo, se ha demostrado una mayor tasa de mortalidad por cáncer de mama en pacientes alcohólicos. Por otro lado, estudios realizados en poblaciones abstemias como Mormones y Adventistas el Séptimo día, han demostrado menor mortalidad por cáncer de mama. El alcohol y el tabaco, existiendo ambos hábitos conjuntamente y además siendo consumidos en cantidades importantes y de una manera continuada durante mucho tiempo, pueden reseñarse como posibles factores etiológicos de cáncer de mama.

El mecanismo de acción del alcohol sobre el tejido mamario para desarrollar un cáncer no es bien conocido, si bien se han postulado diferentes vías de acción, activando a determinados agentes cancerígenos o alterando el metabolismo hepático. También se ha sugerido que el cáncer de mama en mujeres alcohólicas puede ser debido a una estimulación de la secreción de la prolactina, pese a desconocerse el papel de ésta hormona en el desarrollo del cáncer de mama.

MEDICAMENTOS

Desde un punto de vista general, son varios los medicamentos que pueden actuar por diferentes mecanismos para desarrollar un cáncer de mama. Así, la Reserpina utilizada como hipotensor, para algunos autores como Armstrong y cols ⁶⁴ y Heinomen y cols ⁶⁵, parece aumentar las posibilidades de riesgo de 2 a 3,5 veces; si bien para otros este riesgo no existe tal como defienden Labarthe y cols ⁶⁶ en un estudio randomizado de 2.000 pacientes en tratamiento de cuadros de hipertensión. La aparición de nuevos fármacos antihipertensivos (IECAS, beta y alfa bloqueantes, etc.), han dejado el problema alejado de un nuevo replanteamiento analítico.

Por otro lado, se ha discutido si la prolactina juega un papel en el desarrollo del cáncer de mama, tema que también ha sido expuesto parcialmente con anterioridad y que de nuevo retomamos en este apartado. Es bien conocido, que la acción de diferentes sustancias puede aumentar su secreción (neurolepticos, antidepresivos, antieméticos, opiáceos, cimetidina, etc.). En el momento actual, no se conoce la repercusión que estas variaciones de la tasa de prolactina pueden tener sobre el tejido mamario para desarrollar un cáncer. De todas formas, estudios realizados con determinados fármacos (antidepresivos) han demostrado que no existe, ya que los pacientes sometidos a este tipo de tratamientos no presentan un mayor riesgo de cáncer de mama, en comparación con otros tumores malignos.

Otros fármacos también han sido relacionados con el proceso carcinogénico del cáncer de mama. Así, la metildopa, la fenotiacina, la dextroanfetamina y algunos antihistamínicos han sido incluidos en este grupo. No obstante, no existe prueba objetiva con sesgos de certeza en el estudio, que relacione a estas sustancias con el desarrollo de un cáncer de mama.

Un capítulo que consideramos importante a la hora de exponer los medicamentos y su relación con el desarrollo de un cáncer de mama es aquel que se refiere a los contraceptivos hormonales (AHO), tema que ha sido siempre muy controvertido en la literatura, lo que ha llevado a exponerlos bajo el concepto de “riesgo relativo”. En realidad podrían existir diferentes tipos de riesgos o incluso ninguno dependiendo de que se analice en relación a la toma de AHO.

Desde el punto de vista de la duración en el empleo de AHO, los estudios son controvertidos. La ingesta de estos compuestos durante

un periodo no inferior a 10 años y no superior a 20 en series largas, no ofrecen ningún resultado concluyente situándose los márgenes de riesgo relativo de presentación de un cáncer de mama entre el 0'8 y 1'4 por encima de los índices generales de población. (WHO Collaborative Study of Neoplasia and steroid Contraceptives).

Otro apartado importante a la hora de considerar los efectos de los AHO sería el tipo de compuesto que es el utilizado por las pacientes. Aún partiendo de la base de que no existen evidencias significativas, quizás debido a la gran variedad de fármacos utilizados como AHO.

VIRUS

Se ha intentado en diferentes estudios establecer una relación entre determinados agentes virales y el cáncer de mama. Fue Bittner ⁶⁷, en 1.936 quien descubrió el virus RNA tipo B (MTV) en la leche del ratón que producía experimentalmente cáncer de mama familiar. Son similares los trabajos de Dmochowski ⁶⁸ de 1.969 y los más posteriores de Spiegelman y cols ⁶⁹. Según Moore ⁷⁰, partículas víricas semejantes a los virus descritos, se han podido localizar en la leche de mujeres con historia familiar de cáncer de mama y en la leche de mujeres portadoras de un cáncer de mama. No obstante, nuestros comentarios son un tema sumamente puntual y del que se encuentran escasas referencias bibliográficas que aporten un rigor sólido.

RADIACIONES

Para Land ⁷¹, el efecto carcinogénico o favorecedor al menos, del desarrollo de cánceres de mama, puede ser perdurable durante 20 ó más años. Ello es consecuencia de estudios observacionales, como los

que se realizaron sobre pacientes que tuvieron un seguimiento radioscópico debido al padecimiento de tuberculosis pulmonar, realizados por Boice y Monson ⁷², o los de Bailar ⁷³ como consecuencia del estudio evolutivo de las pacientes que habían sufrido un importante número de estudios diagnósticos con técnicas radiográficas en altas dosis. Relacionado con el mismo apartado están los trabajos de Thomson ⁷⁴, que describen el riesgo aumentado en general para todas aquellas pacientes que recibieron dosis altas de radiación, como consecuencia de patologías dérmicas o como tratamiento de afecciones tóxicas.

Igualmente, fue posible constatar un incremento (riesgo elevado cuatro veces) en las pacientes que habían estado expuestas a radiaciones por bombas atómicas como en el caso de Hiroshima y Nagasaki, según McGregor y cols ⁷⁵.

Otro apartado consecuente con la relación de radiaciones ionizantes y cáncer de mama, es el significativo incremento de riesgo de padecer cáncer de mama en pacientes que siguieron tratamiento radioterápico para el tratamiento de procesos infecciosos del tipo de mastitis según Shore ⁷⁶ o de patología del pezón o bien, por sufrir patología de la piel de la mama por acné y/o queloides según Baral ⁷⁷.

En cualquier situación, está claramente aceptado, que la edad es un factor diferencial de riesgo a la hora de relacionar ambos apartados. Según Upton ⁷⁸, las mujeres con edades inferiores a los 30 años que sufren exposiciones a radiaciones ionizantes poseen un riesgo francamente superior (más del doble) a aquellas que tienen una edad superior a los 30 años.

A la vista de los estudios citados y teniendo como punto de referencia la necesidad de realizar screening de población en mujeres de riesgo (en general pacientes que superan ampliamente los 40 años, pero que a veces concurren en pacientes jóvenes con riesgo aumentado afectas de cáncer familiar o riesgo derivado de otras patologías, que hemos podido estudiar antes), parece evidente que en casos de estudios con radiaciones ionizantes (por insuficiencia diagnóstica de otros medios tales como , por ejemplo, la ecografía) deberían utilizarse técnicas radiológicas de bajo nivel, partiendo de la premisa de que en cualquier caso no deben ser utilizadas en pacientes con edades inferiores a los 25 años.

Podrían hoy, estar vigentes aún, las recomendaciones del Consensus Development Meeting on Breast Cancer Screenig de 1.977 y de la National Breast Cancer Task Force de la American Cancer Society, que en 1.979 dictó las siguientes recomendaciones para su prevención en relación al uso de radiaciones ionizantes:

- No existe riesgo en la utilización de mamografías en pacientes con edades superiores a 50 años.
- Las pacientes en edades comprendidas entre 40 y 49 años pueden someterse a una mamografía al año si ellas o algún pariente en primer grado han sufrido un cáncer de mama.
- Las pacientes con edades superiores a 35 años podrán someterse a la realización de una mamografía sólo si tienen historia personal de cáncer de mama (aún cuando podría aceptarse en nuestro criterio, que estaría justificado en pacientes portadores de mutaciones en el gen BRACA1 o BRACA 2, o tuvieran historia familiar relacionada con el cáncer de mama).

- A la edad de 35 – 40 años deberá realizarse una mamografía para futuras referencias en caso de necesidad.

TRAUMATISMOS, INFECCIONES CRÓNICAS Y ECZEMAS

Los traumatismos, cuando se trata de roces y erosiones repetidas, así como infecciones crónicas y eczemas que producen irritación mantenida; son considerados como agentes precursores del cáncer de mama. En opinión de autores como Greene ⁷⁹ estas irritaciones crónicas pueden ser desencadenantes de esta enfermedad.

A modo de resumen, podemos concluir que todos estos factores que hemos expuesto podrían servir de punto de referencia para delimitar poblaciones de riesgo, permitiendo hacer una selección de grupos de personas en las que es posible detectar el cáncer de mama en una fase precoz; lo cual es más factible en la mujer mediante las campañas de despistaje o de screening. Es la base de las actuales tendencias de las entidades sanitarias de países desarrollados y de grupos de estudio y valoración de los screening sobre poblaciones de riesgo. Es un tema en debate que puede presentar dos puntos de referencia: coste y beneficio obtenido de los mismos, pudiéndose valorar también el parámetro beneficio bajo el factor de mejora en la supervivencia en pacientes sometidas a screening, por riesgo de padecer cáncer de mama en relación a grupos de pacientes de la misma edad diagnosticadas fuera de los programas de screening. Tendremos oportunidad más adelante de retomar este aspecto para valorar ambos puntos.

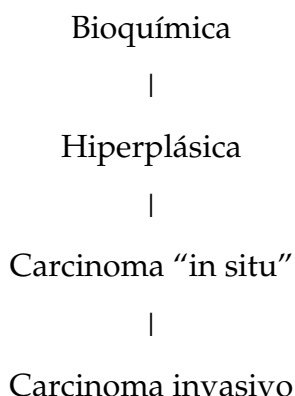
En los varones parece claro que, dada su escasa incidencia en la clínica resultará difícil valorar la incidencia de programas de diagnóstico precoz asociados a ellos.

3. CINÉTICA TUMORAL

Los diferentes factores etiológicos condicionan en las células epiteliales alteraciones bioquímicas que van a ser las responsables de la hiperplasia del tejido por modificaciones citoplásmicas y nucleares. Dicha hiperplasia puede desaparecer cuando se eliminan los factores que la provocaron; si estos factores continúan ejerciendo su influencia, la lesión hiperplásica puede evolucionar hacia una lesión benigna de mayor importancia o incluso hacia un carcinoma.

FASES DE LA CANCEROGÉNESIS

La cancerogénesis referida específicamente al cáncer de mama puede ser dividida en cuatro fases:



En la primera fase o bioquímica acontecen una serie de alteraciones bioquímicas no detectables, que transcurren durante un período de tiempo no conocido. Cuando estos trastornos bioquímicos provocan alteraciones morfológicas no malignas, se corresponde con la segunda fase o de hiperplasia. La tercera fase, de cáncer "in situ" o de neoplasia intraepitelial se caracteriza porque aún esta lesión puede regresar espontáneamente y tiene un período de latencia no bien conocido que oscila entre 1,5 y 20 años antes de pasar a la fase de invasión. Por último, la cuarta fase o de carcinoma invasivo es la más fácilmente detectable ya que el crecimiento

tumoral puede no sólo ser local sino estar diseminado por todo el organismo.

VARIEDADES DEL CÁNCER DE MAMA DEPENDIENDO DEL TIEMPO DE DUPLICACIÓN

El factor más importante en la cinética tumoral del cáncer de mama, es el conocimiento del tiempo de duplicación del mismo, el cual se conoce sobre la base del estudio de la lesión primaria o bien de las metástasis. Mediante senografía se ha estudiado el tiempo de duplicación en una serie de cáncer de mama, advirtiéndose que variaba entre 23 y 209 días. A conclusiones similares se llegó estudiando la evolución radiográfica de las metástasis pulmonares de cáncer de mama. Basados en estos hallazgos se identificaron tres variedades de cáncer de mama dependiendo del tiempo de duplicación:

- De crecimiento lento: cuyo tiempo de duplicación es superior a los 150 días.
- De crecimiento moderadamente rápido: en el que el tiempo de duplicación oscila entre 75 y 150 días.
- De crecimiento rápido: con un tiempo de duplicación menor de 75 días.

La célula tumoral tiene 10 micras de diámetro, lo que quiere decir que para que el tumor llegue a 1mm. será necesaria la existencia de 106 células, lo que requiere 20 duplicaciones. Para que el tumor llegue a alcanzar 1cm.de diámetro (tamaño mínimo clínicamente detectable), se requieren 30 duplicaciones y un tiempo aproximado de 8 años de evolución, de aquí la crítica de llamar precoz al

diagnóstico realizado en este momento, ya que si bien el diagnóstico puede serlo el tumor en sí no lo es.

Si los estudios de cinética celular se basan sólo en la fracción del tiempo de duplicación se cometerán errores, ya que en un determinado momento, en el tumor existen grupos celulares en fase proliferativa, otros en fase no proliferativa, áreas de hemorragias y de necrosis, que van a intervenir en el “determinismo biológico” del tumor. Para el cáncer de mama se estima que la fracción de crecimiento, es decir el número de células en división activa, es aproximadamente del 40% del total de las células del tumor.

También se debe considerar al paciente para valorar el por qué células tumorales pueden pasar durante un tiempo variable inactivas y en un momento determinado, por una probable depresión inmunológica del paciente, son capaces de producir recidivas o diseminación de la enfermedad.

4. PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD MALIGNA DE LA MAMA

Cuando se diagnostica un cáncer precozmente existen más posibilidades de supervivencia. Es por ello, por lo que deben valorarse una serie de factores que pueden tener importancia relativa sobre el pronóstico de la enfermedad maligna de la mama; dichos factores son los siguientes:

Factores con/sin relación con el tiempo de enfermedad tumoral

- Factores cronoinsensibles
- Factores cronosensibles

Factores dependientes de las características del tumor

- Factores de buen pronóstico
- Factores de mal pronóstico

Factores dependientes del huésped

Factores relacionados con el estadio de la enfermedad

Factores dependientes del tipo de tratamiento inicial que se realice

FACTORES CON/SIN RELACIÓN CON EL TIEMPO DE ENFERMEDAD TUMORAL

Dichos factores pueden tener relación o no con el tiempo de enfermedad tumoral.

- Factores cronoinsensibles

Los factores que se presentan desde el inicio de la enfermedad tumoral, no dependientes del tiempo, se conocen como “factores cronoinsensibles”. Entre estos destacan: la propia cinética tumoral (número de mitosis, duración de los ciclos), la existencia de receptores hormonales, el tipo y grado histológico y la presencia de infiltración linfocitaria en el tumor. Estos factores mencionados

nacen con el tumor, por lo que son invariables y determinantes del pronóstico.

- Factores cronosensibles

Otro grupo de factores distintos a los anteriores es el de los que varían con el tiempo y se conocen como “factores cronosensibles”. Son por estos factores por los que en un momento determinado es posible identificar la enfermedad. Dichos factores son: el tamaño del tumor, la afectación de vecindad, el número de ganglios afectados, la invasión vascular, la multicentricidad, la afectación extraganglionar, la afectación de los ganglios de la mama interna y/o supraclavicular y la variedad inflamatoria del cáncer de mama.

FACTORES DEPENDIENTES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR

En relación con los factores dependientes de las características del tumor parece conveniente aclarar que si bien en la historia natural de la enfermedad maligna de la mama intervienen los factores anteriormente reseñados dependientes del tiempo, también lo van a hacer otros dependientes de las características del tumor, del huésped, del estadio de la enfermedad y del tipo de tratamiento inicial que se realice. Todos ellos van a influir sobre el pronóstico.

Los factores que van a influir sobre el pronóstico dependiendo de las características del tumor son:

- Tamaño del tumor.
- Límites tumorales.
- Tipo histológico.
- Grado histológico.

- Mucina Pas-positiva intracelular.
- Glucógeno.
- Metaplasia escamosa.
- Metaplasia apocrina.
- Componente intraductal.
- Multicentricidad.
- Invasión de los vasos linfáticos intramamarios.
- Invasión de los vasos sanguíneos intramamarios.
- Invasión de espacios perineurales.
- Afectación del pezón.
- Invasión de la piel.
- Reacción inflamatoria.
- Reacción del conectivo estromal.
- Ganglios linfáticos.
- Marcadores tumorales.

Los factores dependientes del tumor anteriormente expuestos, han sido clasificados en dos grandes grupos, según el buen o el mal pronóstico:

- Factores de buen pronóstico

La unilateralidad, el microcarcinoma (supervivencia entre 95-98%), la existencia de receptores hormonales, la no afectación ganglionar (supervivencia a los 10 años de 85-90%), la buena delimitación, el grado histológico I y las variedades histológicas medular, tubular, papilar, adenoide quístico y la enfermedad de Paget.

Los tipos histológicos del cáncer del mama masculino son semejantes a los de la mujer, predominando, por tanto, las lesiones

ductales infiltrantes, pero siendo excepcionales las formas lobulares, ante la ausencia de lóbulos en la glándula masculina.

El cáncer de mama en el varón muestra una alta positividad de los receptores hormonales para los estrógenos y la progesterona, que supera a las obtenidas en el cáncer femenino; sin embargo, la utilidad pronóstica de éstos es limitada dados el retraso diagnóstico y la rápida afectación ganglionar que hacen que el tratamiento se realice habitualmente sobre lesiones avanzadas.

- Factores de mal pronóstico

La bilateralidad, el carcinoma de mama tipo inflamatorio y en células en "anillo de sello", la afectación ganglionar (supervivencia a los 10 años de 38-40%), la afectación de más de tres ganglios axilares (supervivencia del 25%), la afectación de más de tres ganglios axilares además de los ganglios de la mama interna (supervivencia menor del 10%), el grado histológico III, la invasión de la piel o de los músculos pectorales y/o de los vasos sanguíneos o linfáticos.

También el tamaño tumoral es un factor a tener en consideración al hablar del pronóstico del cáncer de mama, si bien, en líneas generales es dependiente de que existan o no metástasis ganglionares. El tamaño de la tumoración depende de la velocidad de crecimiento. Si es lenta, la supervivencia es del 84% a los 5 años, mientras que si la velocidad de crecimiento es rápida, esta cifra se reduce al 4%.

De Vega y cols.⁸⁰, afirman que el tamaño del tumor oscila entre 1 y 5 cm. siendo de 3,8 cm. en los casos con más de un año de evolución y de 1, 2 cm. en los otros (diámetro medio 2,3 cm.)

La localización del tumor también va a influir en el pronóstico. Los localizados centralmente van a tener peor pronóstico que los localizados en otras áreas. De acuerdo con De Vega y cols.⁸⁰, la localización de los tumores fue preferentemente derecha y subareolar.

También la infiltración tumoral de la piel va a ser un síntoma de mal pronóstico. Así, si el tumor no infiltra la piel, la supervivencia a los 5 años es del 85%, mientras que si existe eritema por fuera de la zona que recubre el tumor, esta cifra se reduce al 12%, según Vilcoq y cols.⁸¹.

FACTORES DEPENDIENTES DEL HUÉSPED

También van a influir en el pronóstico de la enfermedad maligna de la mama, siendo el del varón peor que el de la mujer. En edades premenopáusicas el pronóstico de la enfermedad es peor. El embarazo es un factor que agrava la enfermedad tumoral, no por el embarazo per sé, sino por los condicionantes que conlleva este estado de la mujer, ya que suele enlentecer el diagnóstico y el comenzar con el tratamiento adecuado. También la aparición de un cáncer de mama en un paciente con un estado general deficiente, es un dato que empeora el pronóstico. En aquellas mujeres en las que es conocido un riesgo bajo de presentar cáncer de mama, cuando la enfermedad aparece el pronóstico es peor que en aquellas que tienen alto riesgo de padecerla.

FACTORES RELACIONADOS CON EL ESTADIO DE LA ENFERMEDAD

Otro factor que influye sobre el pronóstico es el estadio de la enfermedad. Así, los estadios I y II tienen mejor pronóstico que los estadios avanzados. En un estudio iniciado en 1.957 sobre 2.500 pacientes menores de 65 años con cáncer de mama, y que fueron tratados con mastectomía radical, la supervivencia a los 10 años llegó a ser del 80% en el estadio I; del 55% en el estadio II; y del 30% en el estadio III. Las pacientes que al inicio del estudio fueron consideradas estadio IV, fallecieron todas a los cinco años del estudio (Cutler ⁸²).

FACTORES DEPENDIENTES DEL TIPO DE TRATAMIENTO INICIAL QUE SE REALICE

Por último, el tratamiento correcto una vez diagnosticada la enfermedad, es importante para el pronóstico. Los casos dejados a evolución natural tienen una supervivencia entre 2 y 5 años, mientras que si se instaura el tratamiento adecuado, esta tasa de supervivencia se incrementa tanto en porcentaje como en tiempo de evolución.

Como en la mujer, la supervivencia en el varón también está influida por la duración de los síntomas, el tamaño tumoral, la fijación costal o la ulceración, el tipo histológico, etc., y especialmente, por el grado de invasión ganglionar y de metástasis. En cualquier caso, como hemos comentado con anterioridad en relación al cáncer de mama en el varón, ya conocemos que es una enfermedad poco habitual, y que la escasez existente de series prospectivas con un significativo número de elementos hace que éstas sean de interpretación difícil en relación a los datos que aportan. Ello puede justificar que el tratamiento complementario esté

menos sistematizado que en la mujer; así como el que sea más difícil establecer la frecuencia y la historia natural de la enfermedad.

Por todo lo expuesto, no se puede establecer para el varón con la misma aproximación que en la mujer una clara relación entre estadios clínicos y respuesta al tratamiento, ya que como se ha visto son múltiples los factores que pueden influir sobre el pronóstico del cáncer de mama y en el varón la dificultad del estudio de series como las que acabamos de comentar, lo hacen verdaderamente arriesgado.

En todo caso, lo anteriormente expuesto y el alto número de variables a considerar, hace difícil el poder encuadrar el cáncer de mama en los tres grupos propuestos por Gompel y Silverberg ⁸³, y que posteriormente confirmaron Fisher y cols.⁸⁴, que los englobaban en casos favorables, intermedios y desfavorables. El grupo de casos favorables incluía a los carcinomas intraductales, lobulillar “in situ”, medular, coloide, papilar, tubular, adenoide quístico y enfermedad de Paget. El grupo de casos intermedios incluía los carcinomas ductales y lobulillares infiltrantes. Y en el tercer grupo, de casos desfavorables, se incluían los carcinomas inflamatorios y de células en “anillo de sello”.

5. EMBRIOLOGÍA Y ANOMALÍAS DEL DESARROLLO DE LA MAMA DEL VARÓN

La mama es una glándula sudorípara muy modificada que se desarrolla conforme invaginaciones del ectodermo forman los alvéolos y conductos. El tejido conjuntivo vascularizado de apoyo

deriva sólo del mesénquima. Alrededor de la quinta a sexta semana del desarrollo fetal se observan en el embrión dos bandas ventrales de ectodermo engrosado (rebordes mamarios, “líneas de la leche”) Ver figuras 1 y 2.

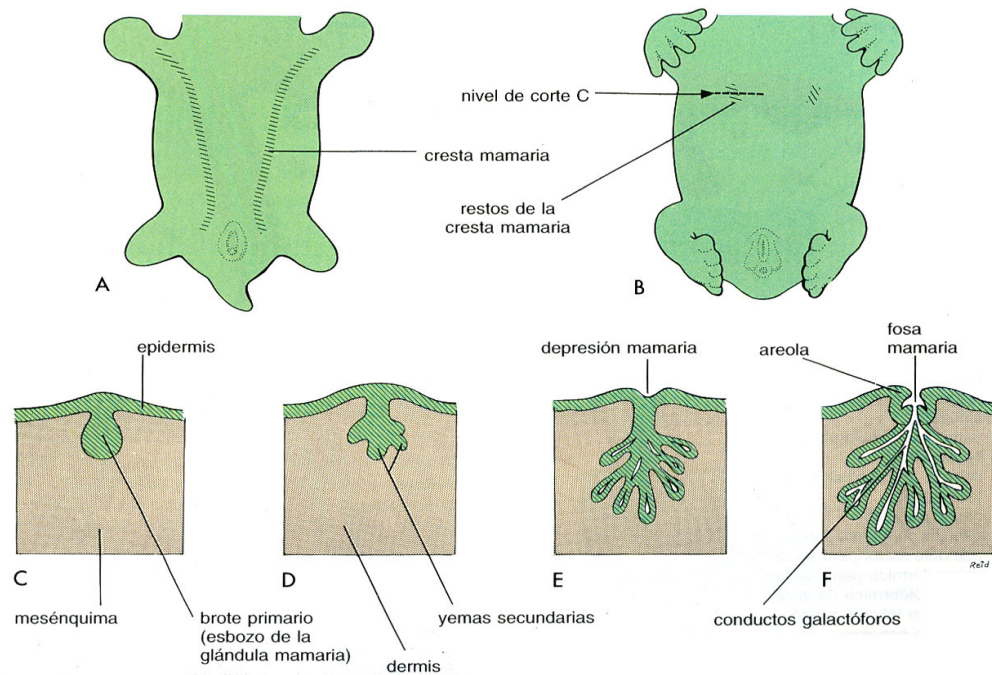


Fig. 1. Esquema que ilustra el desarrollo de las glándulas mamarias. A: Visión ventral de un embrión de aproximadamente 28 días, mostrando las crestas mamarias. B: Visión igual a la anterior a las seis semanas mostrando los restos de estas crestas. C: Corte transversal a través de una cresta mamaria en el punto donde se desarrolla la glándula mamaria. D, E y F: Cortes similares que muestran estadios sucesivos del desarrollo de la mama entre la vigésima semana y el nacimiento. Tomado de Moore

En casi todos los mamíferos se desarrollan pares de glándulas a lo largo de estos rebordes desde la base del miembro anterior (futura axila) hasta la región del extremo caudal (área inguinal). Estos rebordes no son notables en el embrión humano y desaparecen poco después, excepto una pequeña porción que puede persistir en la región pectoral. A lo largo del reborde mamario original o “línea de la leche” pueden ocurrir glándulas mamarias accesorias (polimastia)

o pezones supernumerarios (politelia) si la regresión normal no se lleva a cabo.

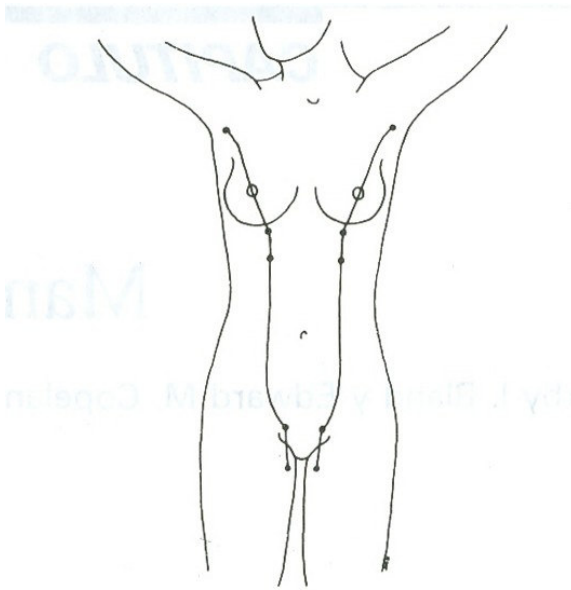


Fig. 2. Línea de la leche mamaria. Después del desarrollo de la yema mamaria en la región pectoral del engrosamiento ectodérmico, la "estría láctica" se extiende desde la axila hasta la ingle. En el curso del noveno mes de vida intrauterina se atrofia la yema, excepto lo que queda para pezones o mamas supernumerarias. Tomado de Sabiston.

Cada glándula mamaria se desarrolla como una invaginación del ectodermo e inicia una yema primaria de tejido en el mesénquima subyacente. En cada yema primaria comienzan a formarse 15 a 20 yemas secundarias o evaginaciones. En el feto se desarrollan cordones epiteliales a partir de las yemas secundarias y se extienden hacia el tejido conjuntivo circundante de la pared torácica.

En las evaginaciones se forma una luz para constituir los conductos lactíferos con ramificaciones notables. Al nacer estos conductos se abren en depresiones epiteliales superficiales llamadas fóveas mamarias. Las fóveas se elevan y transforman en el pezón como consecuencia de la proliferación de mesénquima en la infancia. Cuando no se eleva alguna fóvea del nivel de la piel, es obvia una malformación congénita que se identifica en el 2 al 4% de los pacientes como pezones invertidos.

En mujeres o varones recién nacidos se evidencia un crecimiento pasajero de la yema mamaria que produce una secreción llamada “leche de brujas”. Estas alteraciones temporales son una respuesta a las hormonas maternas que cruzan la circulación fetomaterna de la placenta.

Al nacer las mamas se ven prácticamente idénticas en ambos sexos y sólo muestran la presencia de conductos lactíferos mayores. En la mujer permanecen sin desarrollarse hasta la pubertad en cuya época comienzan a crecer con rapidez como respuesta a la secreción de estrógeno y progesterona por los ovarios. La estimulación hormonal inicia la proliferación de tejido glandular, grasa y elementos de tejido conjuntivo relacionados con el apoyo de la mama. Los tejidos glandulares permanecen sin desarrollarse por completo hasta que ocurre el embarazo. Con el parto los conductos intralobulillares se desarrollan con rapidez y forman yemas que se transforman en alvéolos.

La ausencia unilateral de la mama (amastia) es más usual que la amastia bilateral; ambos trastornos son más comunes en mujeres. Esta anomalía congénita rara resulta de una detención del reborde mamario alrededor de la sexta semana del desarrollo fetal. De manera característica la ausencia bilateral del pezón y tejido mamario no se acompaña de otras anormalidades. En contraste, Alfred Poland describió en la amastia unilateral la falta de musculatura (pectorales mayor y menor) de la cintura escapular y malformaciones del miembro superior ipsolateral. La hipoplasia o ausencia completa de la mama o el pezón ipsolaterales, defectos de los cartílagos costales y las costillas, hipoplasia de los tejidos

subcutáneos de la pared del tórax y braquisindactilia se conocen como síndrome de Poland.

Diversos factores yatrógenos también pueden inducir hipoplasia mamaria. La falta de desarrollo completo de la mama vestigial masculina o femenina (hipomastia del desarrollo) puede iniciarse por maniobras terapéuticas, lesiones del primordio mamario en la infancia o el estado prepuberal, o ambos. Los mecanismos yatrógenos que inician la hipoplasia del órgano incluyen traumatismos, abscesos, incisiones, lesiones infecciosas y radioterapia.

El término recién ideado para la confluencia medial de la mama es simastia. Esta anomalía rara se reconoce como una membrana a través de la línea media en las mamas que suelen ser simétricas. Es más común la fusión preesternal (confluencia) de tejido relacionada con la macromastia.

Los pezones accesorios o supernumerarios, politelia, constituyen una anomalía congénita menor relativamente común que ocurren en ambos sexos con una frecuencia estimada de 1:100 a 1:500 personas. La politelia puede acompañarse de anormalidades de vías urinarias (agenesia y carcinoma renales), aparato cardiovascular (alteraciones de la conducción, hipertensión, cardiopatías congénitas) y otros trastornos (estenosis pilórica, epilepsia, anormalidades de la oreja y artrogriposis).

Los pezones o mamas supernumerarias pueden presentarse en cualquier tamaño o forma a lo largo de la línea de la leche mamaria;

el sitio más común es desde el pezón hasta la sínfisis púbica. En los síndromes de Turner (agenesia y disgenesia ovárica) y Fleischer (desplazamiento lateral de los pezones hacia la línea medioclavicular con hipoplasia renal bilateral) pueden acompañarse de polimastia. El tejido mamario axilar accesorio o ectópico es relativamente raro, pero cuando existe suele ser bilateral.

6. ANATOMÍA MAMARIA DEL VARÓN

CONFIGURACIÓN EXTERIOR

- Generalidades

Los anatomistas alemanes describen la mama como formada por dos cuerpos: el cuerpo glandular (Drüsenkörper ⁸⁵) y el cuerpo graso (Fettkörper ⁸⁶).

Las dos mamas en apariencia, son casi simétricas, pero no iguales en tamaño; casi siempre, una es ligeramente mayor que la otra. La mama carece de límites anatómicos externos precisos, salvo en su circunferencia inferior o submamaria. Aquí, la piel, más gruesa que en el resto, se adhiere muy fuertemente al plano fascial profundo y configura casi un sostén natural. En los demás cuadrantes no hay límites claros.

El contorno exterior de la mama no coincide exactamente con el contorno ni el volumen del cuerpo glandular. Ni tampoco este último tiene el mismo espesor en todos los cuadrantes mamarios. En la figura 3 se observa dibujada con diferentes trazos la topografía del

cuerpo glandular, tal como se proyecta sobre la superficie exterior de la mama.

Se distinguen tres áreas:

- Una axilar, que encierra mayor cantidad de glándula y se prolonga hacia el hueco axilar.
- Una submamaria, dispuesta a modo de semiluna, de tejido glandular denso y duro.
- Un área esternal, la de espesor más fino. Inmediatamente por debajo de la areola, apenas se palpa tejido glandular, como si existiera una depresión.



Fig. 3. La distribución del parénquima mamario no es igual, ni en volumen ni en densidad, en toda el área mamaria. Las dos zonas de mayor cantidad de parénquima aparecen sombreadas en el esquema y corresponden al área del cuadrante superoexterno, o axilar, y a la zona submamaria. Tomado de Balibrea.

La piel que cubre la mama tampoco es igual en todos los cuadrantes. Es más gruesa en la periferia y se afina a medida que nos

aproximamos a la areola central y pezón. La mitad superior de la circunferencia mamaria tiene la piel más fina y blanca que la inferior. Por ello se ven por transparencia las venas de drenaje.

- Pezón y areola.

No exactamente en el centro geométrico de la mama, sino ligeramente desviados en sentido lateral, se encuentran la areola y el pezón.

La epidermis del pezón y la areola es muy pigmentada y con arrugas variables. El complejo está recubierto por epitelio escamoso estratificado queratinizado. Durante la pubertad la piel se oscurece cada vez más y el pezón toma una forma prominente, elevada. Fibras de haces de músculo liso dispuestas en sentido radial y circunferencial en el tejido conjuntivo denso y longitudinalmente a lo largo de los conductos lactíferos se extienden hacia el pezón. Estas fibras musculares originan la erección del pezón, que ocurre con diversos estímulos sensoriales y térmicos.

La areola contiene glándulas sebáceas y sudoríparas, y algunas glándulas areolares accesorias que producen pequeñas elevaciones en su superficie (tubérculos de Montgomery). La punta del pezón incluye múltiples terminaciones de células nerviosas sensoriales y corpúsculos de Meissner en las papilas dérmicas; la areola contiene pocas de estas estructuras. La inervación sensorial abundante en la mama de la mujer, en particular del pezón y la areola, tiene una gran importancia funcional porque la succión del lactante inicia una cadena de fenómenos neurohumorales que originan la “expulsión de leche”.

ANATOMÍA MICROSCÓPICA

El tejido glandular de la mama, el cuerpo glandular se localiza dentro de la fascia superficial de la pared anterior del tórax, la mama está constituida por 15 a 20 lóbulos de tejido glandular de tipo tubuloalveolar conectados por tejido conjuntivo fibroso; entre ellos se encuentra tejido adiposo en abundancia. La glándula está rodeada por tejido conjuntivo subcutáneo que se extiende en forma de tabiques entre los lóbulos y lobulillos, y proporciona un apoyo estructural a los elementos glandulares. La capa profunda de la fascia superficial se encuentra en la superficie posterior de la mama adyacente a la fascia profunda (pectoral) de la pared del tórax, con la que se fusiona en algunos puntos.

Es posible identificar quirúrgicamente la bolsa retromamaria en la cara posterior de la mama entre la capa profunda de la fascia superficial y la fascia profunda de recubrimiento de los músculos pectoral mayor y vecinos de la pared del tórax. Algunas bandas fibrosas de tejido conjuntivo se interdigitan entre el tejido parenquimatoso para extenderse desde la capa profunda de la fascia superficial (hipodermis) y fijarse a la dermis de la piel.

Estos ligamentos, descritos por Sir Astley Cooper, se insertan perpendiculares a las capas fasciales superficiales delicadas de la dermis y permiten movilidad de la mama a la vez que le proporcionan apoyo estructural.

La mama madura en su superficie profunda o posterior descansa en porciones de la fascia profunda de recubrimiento de los músculos pectoral mayor, serrato anterior y oblicuo externo del abdomen y la extensión superior de la vaina del recto. La cola axilar (de Spencer) se prolonga en sentido superoexterno hacia el pliegue axilar anterior. La mitad superior de la mama, en particular el cuadrante superoexterno, contiene mayor volumen de tejido glandular que los otros sectores.

En el varón, los componentes glandulares de conductillos de la mama persisten en estados rudimentarios y sin desarrollarse; sólo aparecen conductos cortos y acinis incompletamente desarrollados. El aspecto plano de la mama masculina depende de un déficit de desarrollo de areola y pezón, así como de la poca densidad del parénquima y la escasez de grasa.

- Tejido mamario periglandular

Las glándulas tubuloalveolares que se derivan de glándulas sudoríparas modificadas de la epidermis se encuentran en los tejidos subcutáneos. Cada uno de los 15 a 20 lóbulos irregulares de glándulas tubuloalveolares ramificadas en la mujer adulta termina en un conducto galactóforo (2 a 4 mm. de diámetro), que se abre en un orificio contraído (0,4 a 0,7 mm. de diámetro) que penetra en la ampolla del pezón. Cada conducto tiene una porción dilatada, el seno lactífero, inmediatamente debajo de la areola. Estos conductos recubiertos por epitelio escamoso estratificado muestran una transición gradual hacia dos capas de células cuboideas, que a continuación se transforman en una capa de células cilíndricas o cuboideas en el sistema restante de los conductos. Entre las células epiteliales de la superficie en la lámina basal se encuentran células

mioepiteliales de origen ectodérmico. En la porción secretoria de la glándula y en los conductos mayores estas células contienen miofibrillas y su aspecto microscópico es similar al de las células de músculo liso.

El componente glandular es escaso en la glándula inactiva y consiste de preferencia en elementos ductales. En las fases iniciales del ciclo los conductillos se ven como cordones sin luz o muy escasa. Con la estimulación estrogénica alrededor de la época de la ovulación, las células secretorias aumentan de altura, aparece una luz y se acumula un volumen pequeño de secreciones. Posteriormente se acumulan líquidos y lípidos en el tejido conjuntivo. Cuando la estimulación hormonal no es prolongada los componentes glandulares regresan a un estado más inactivo durante el resto del ciclo menstrual.

- Glándula mamaria

En el embarazo y preparación para la lactancia las glándulas sufren maduración proliferativa y desarrollo notables. A medida que la mama crece en respuesta a la estimulación hormonal, se infiltra con linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos que se acumulan dentro de los componentes fibrosos del tejido conjuntivo.

Al final de la lactancia, la mama regresa paulatinamente a su volumen normal.

A propósito de la lactancia conviene decir algo. La glándula mamaria está hecha para dar de mamar. Y cuantas más veces y más tiempo, mejor. Es su verdadera función.

VASCULARIZACIÓN

❖ Arterial

La glándula recibe su riego principal de tres áreas distintas que podemos sistematizarlas dividiéndolas en:

- Ramas perforantes de la arteria mamaria interna.
- Ramas externas de las arterias intercostales posteriores.
- Diversas ramas de la arteria axilar que incluyen torácica superior, torácica inferior y ramas pectorales de la arteria acromiotorácica.

Las arterias perforantes anteriores segunda, tercera y cuarta dan ramas que se ramifican en la mama como arterias mamarias mediales, en tanto que la torácica inferior da ramas a los músculos serrato anterior, pectorales mayor y menor, y subescapular. También dan ramas mamarias externas que cubren las porciones del pectoral mayor.

❖ Venosa

Las venas de la mama siguen el trayecto de las arterias; el principal drenaje venoso es a la axila. Existen tres grupos principales de venas que drenan la pared torácica y la mama e incluyen:

- Ramas perforantes de la vena torácica interna.
- Tributarias de la vena axilar.
- Ramas perforantes de las venas intercostales posteriores.

Las tributarias venosas vertebrales (plexo de Batson) pueden proporcionar una segunda vía para metástasis del cáncer de mama. Este plexo recubre las vértebras y se extiende desde la base del

cráneo hasta el sacro. Existen conductos venosos entre este plexo y las venas relacionadas con órganos torácicos, abdominales y pélvicos. Estas posibles vías explican las metástasis a vértebras, cráneo, huesos pélvicos y sistema nervioso central.

INERVACIÓN

La inervación sensorial proviene de las ramas cutáneas externa y anterior de los nervios intercostales segundo a sexto. Los nervios de la mama derivan principalmente de los nervios intercostales cuarto, quinto y sexto. Un área limitada de piel en la porción superior de la mama está inervada por ramas que provienen del plexo cervical, específicamente las ramas anterior o interna del nervio supraclavicular.

Las ramas externas de los nervios intercostales salen de los espacios intercostales a través de hendiduras del músculo serrato anterior e inervan la pared anterolateral del tórax; las ramas tercera a sexta, también conocidas como ramas mamarias externas, inervan la mama. El nervio intercostohumeral representa la rama externa del segundo nervio intercostal y suele observarse durante la disección quirúrgica de la axila. La resección de esta rama origina pérdida de la sensación de la cara interna superior del brazo y la axila.

DRENAJE LINFÁTICO

Los límites del drenaje linfático de la axila no son muy precisos. Hay una gran variación en la posición de los ganglios regionales. Los anatomistas suelen considerar cinco grupos de ganglios axilares, en tanto que los cirujanos identifican seis grupos primarios. Ver figura 4.

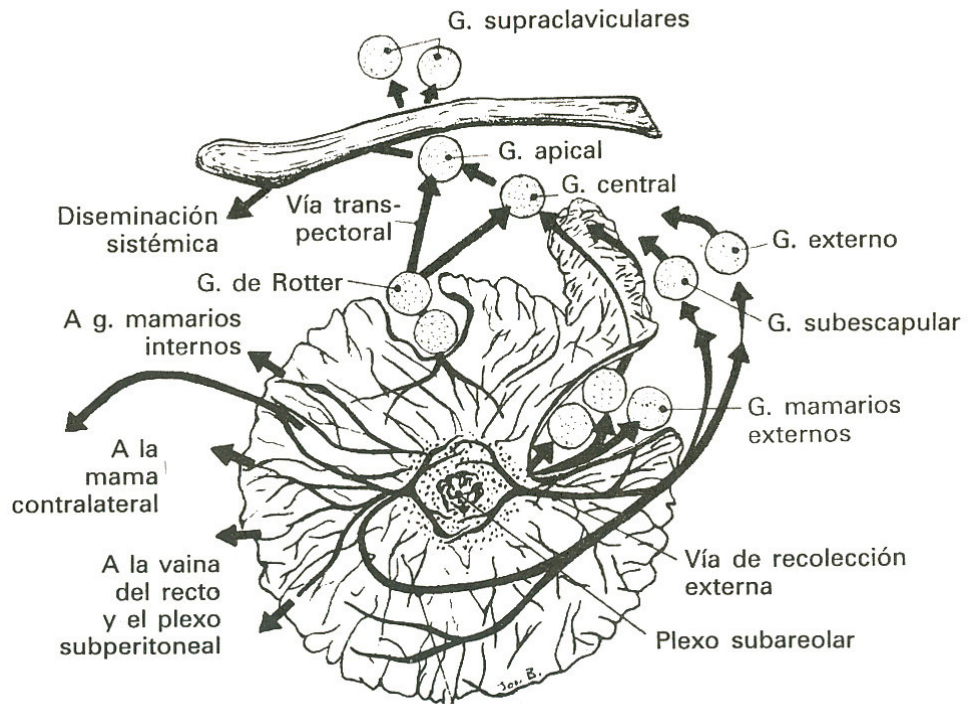


Fig. 4. Esquema de la mama en el que se identifica la posición de los ganglios linfáticos en relación con la glándula y se ilustran las vías de drenaje linfático que vienen dadas por el sentido de las flechas de la imagen. Tomada de Schwartz

Estos grupos incluyen:

- El grupo de la vena axilar, o grupo externo, que consiste en cuatro a seis ganglios internos o posteriores a la vena. Reciben la mayor parte del drenaje linfático de la extremidad superior.
- El grupo mamario externo (grupo anterior o pectoral), constituido por cinco o seis ganglios a lo largo del borde inferior del músculo pectoral menor, contiguos a los vasos torácicos externos. Este grupo recibe la mayor parte del drenaje linfático del lado externo de la mama.
- El grupo escapular (posterior o subescapular), formado por cinco a siete ganglios, desde la pared posterior de la axila en el

borde externo de la escápula y contiguo a los vasos subescapulares. Estos ganglios reciben linfa principalmente de la parte inferior de la nuca y partes posteriores del tronco y el hombro.

- El grupo central consiste en tres o cuatro grupos grandes que se encuentran incluidos en la grasa de la axila detrás del músculo pectoral menor. Recibe linfa de los tres grupos anteriores, pero también puede recibir linfáticos directamente de la mama.
- El grupo subclavicular (apical), constituido por seis a 12 grupos ganglionares detrás y arriba del borde superior del músculo pectoral menor, recibe linfa de todos los grupos de ganglios axilares y se une con vasos eferentes de los ganglios subclaviculares para formar el tronco subclavio.
- El grupo interpectoral (de Rotter), formado por uno a cuatro ganglios interpuestos entre los músculos pectoral mayor y menor. La linfa de estos ganglios pasa directamente a los grupos central y subclavicular.

Las relaciones entre los grupos ganglionares anteriores se asignan por niveles (Etapas de Berg). Ver figura 5.

- Los ganglios que se localizan en la parte externa o abajo del borde inferior del pectoral menor se denominan nivel I e incluyen los grupos mamario externo, de la vena axilar y escapular.
- Los ganglios que se encuentran en la profundidad o detrás del pectoral menor se llaman de nivel II e incluyen el grupo central.

- Los ganglios que se localizan en la parte interna o arriba del borde superior del pectoral menor se consideran el nivel III e incluye el grupo de ganglios linfáticos subclavicular.

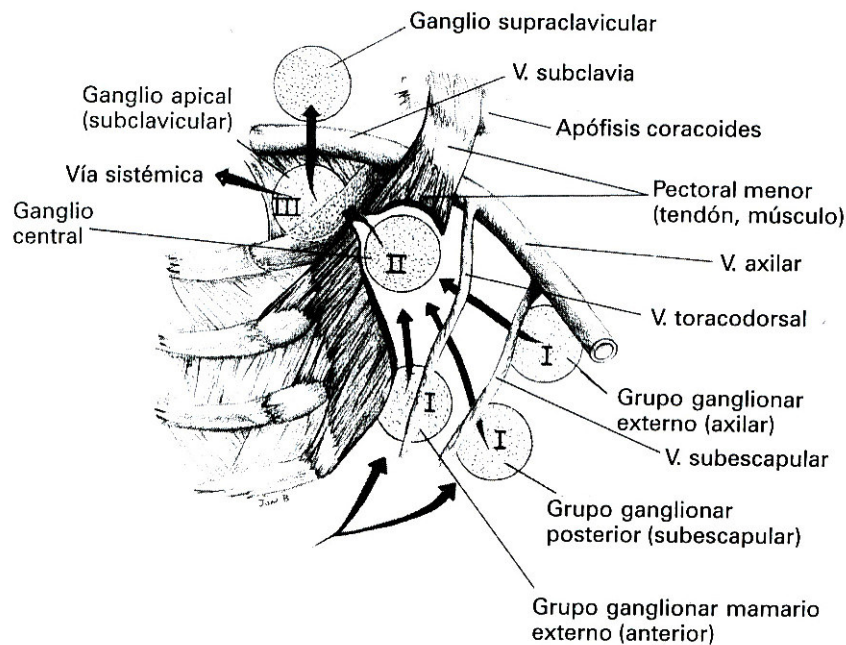


Fig. 5. Esquema de los grupos mayores de ganglios linfáticos relacionados con el drenaje linfático de la mama. Los números romanos indican tres niveles o grupos de ganglios linfáticos que se definen por su localización en relación con el músculo pectoral mayor. Tomado de Schwartz.

FLUJO DE LA LINFA

La afección metastásica de la mama ocurre de preferencia por vías extensas que se ramifican en múltiples direcciones a través de la piel y linfáticos mesenquimatosos. El flujo linfático es unidireccional, excepto cuando existe alguna alteración, y es de preferencia de la periferia hacia el lado derecho del corazón. En lesiones de la pared anterolateral superior del tórax se observa un flujo linfático preferencial a la axila.

Los linfáticos de la dermis se relacionan íntimamente con linfáticos más profundos de los planos fasciales subyacentes; este hecho explica la posibilidad del drenaje de neoplasias mamarias superficiales en múltiples direcciones.

Dos direcciones accesorias del flujo linfático del parénquima mamario a los ganglios del vértice de la axila incluyen las vías transpectoral y retropectoral. Los ganglios interpectorales (de Rotter), entre los músculos pectoral mayor y menor, reciben linfa que termina en el grupo apical (nivel III). La vía retropectoral drena las caras superior e interna de la mama y termina de igual manera en el vértice de la axila en el grupo apical.

Las vías accesorias proporcionan un drenaje linfático importante a través de los grupos ganglionares mamario externo y axilar central (niveles I y II, respectivamente). Los troncos linfáticos mamarios internos terminan en los grupos ganglionares subclavios. La presencia de ganglios supraclaviculares (enfermedad de etapa IV) depende de la permeación linfática y obstrucción subsecuente de los grupos cervicales inferior y profundo de la confluencia entre la yugular y la subclavia. El grupo ganglionar supraclavicular representa la terminación de los troncos eferentes de los ganglios subclavios del grupo ganglionar mamario interno. Los linfáticos centrales e internos de la mama pasan hacia la línea media y siguen un trayecto paralelo a los vasos sanguíneos principales para perforar el músculo pectoral mayor y terminar en la cadena ganglionar mamaria interna. Esta vía también es una de las principales de diseminación metastásica del carcinoma a la circulación sistémica.

Las comunicaciones transversales desde los intersticios de los conductos linfáticos de unión de cada mama proporcionan un acceso fácil de flujo linfático a la axila opuesta. Los linfáticos dérmicos que comunican con la mama contralateral explican la afección metastásica ocasional de la mama y axila opuestas.

Los vasos linfáticos que drenan la mama se presentan en tres grupos interconectados:

- Dentro de la glándula, en los espacios interlobulillares paralelos a los conductos lactíferos.
- En el tejido glandular y la piel que recubre la parte central de la glándula debajo de la areola (plexo subareolar).
- En la superficie posterior de la mama, en comunicación con vasos diminutos paralelos al perimio en la fascia profunda.

Los vasos linfáticos de estructuras más profundas de la pared torácica drenan principalmente en los ganglios paraesternales, intercostales o diafragmáticos.

Más de 75% de la linfa de la mama va a los ganglios linfáticos axilares; la restante fluye a los ganglios paraesternales. Aunque se ha sugerido, que esto últimos reciben linfa principalmente de los lados internos de la mama, estudios de flujo de colorantes vitales indican que tanto los grupos linfáticos axilares como los paraesternales reciben linfa de todos los cuadrantes de la mama. De hecho, cuando se practica una inyección con colorantes vitales en cualquiera que sea el punto en que se aplique, estos se difundirán por toda la mama, sin dejar zonas vacías y la corriente linfática principal se dirige hacia la

axila y va filtrando a través de todos los ganglios ordenados escalonadamente. Las vías accesorias hacia los ganglios mamarios y transpectorales se llenan mejor cuando están bloqueadas las vías axilares por metástasis.

7. FISIOLÓGÍA DE LA MAMA EN EL VARÓN

El desarrollo y función de la mama lo inician diversos estímulos hormonales que incluyen estrógeno y progesterona, prolactina, oxitocina, hormona tiroidea, cortisol y hormona del crecimiento. El estrógeno, la progesterona y la prolactina tienen efectos tróficos intensos esenciales para el desarrollo y función normales de la mama. El estrógeno inicia el desarrollo de los conductos; la progesterona se encarga principalmente de la diferenciación de las células epiteliales y el desarrollo lobulillar. También, puede reducir la unión del estrógeno en el epitelio mamario y limitar la proliferación del sistema tubular. La prolactina es el principal estímulo hormonal para la lactogenia al final del embarazo y durante el posparto. Esta hormona aumenta el número de receptores de estrógenos y estimula a las células epiteliales para que actúen de manera sinérgica con el desarrollo ductal y lobulilloalveolar.

La secreción de las hormonas neurotrópicas provenientes del hipotálamo tienen a su cargo la regulación de la secreción de las hormonas mamógenas. La secreción de gonadotropinas —hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH) — regula la liberación secretoria ovárica de estrógeno y progesterona. A la liberación de LH y FSH por células basófilas de la hipófisis anterior, la regula adicionalmente la secreción de hormona liberadora de

gonadotropinas (GnRH) del hipotálamo. La secreción de LH, FSH y GnRH se regula por efectos de retroalimentación positiva y negativa de los valores circulantes de estrógeno y progesterona.

La secreción de estas hormonas mamógenas durante toda la vida de la mujer normal origina las alteraciones del medio hormonal y para el desarrollo, la función y conservación de los tejidos lobulilloalveolares, como hemos podido revisar a lo largo de nuestra introducción cuando exponíamos lo referente a la relación glándula mamaria y hormonas.

En la mujer recién nacida el estrógeno y la progesterona del plasma disminuyen después del nacimiento. Durante toda la niñez estos valores permanecen bajos por la sensibilidad reguladora del eje hipotálamo-hipófisis a los efectos de retroalimentación negativa de los esteroides sexuales. Cuando se inicia la pubertad ocurre un aumento del impulso central del hipotálamo con una disminución concurrente de la sensibilidad a la retroalimentación negativa por estrógeno y progesterona. Posteriormente se evidencia un incremento de la sensibilidad a la retroalimentación positiva por estrógeno. En consecuencia, estos fenómenos fisiológicos inician un aumento de la secreción de GnRH, un incremento de la secreción de FSH y LH, y por último un aumento de la secreción ovárica de estrógeno y progesterona. Con el desarrollo de la retroalimentación positiva por estrógeno se inicia la menstruación.

Al nacer, el tejido mamario es ya sensible a la acción hormonal, como lo muestra la secreción de calostro (leche de brujas), que puede salir por el pezón del recién nacido, como respuesta a la prolactina producida durante unos pocos días.

TESTOSTERONA Y OTRAS HORMONAS SEXUALES MASCULINAS

- Secreción de testosterona.

Los testículos secretan varias hormonas sexuales que reciben el nombre colectivo de andrógenos. Sin embargo, una de éstas, la testosterona, es mucho más abundante y potente que las otras y puede ser considerada como la hormona responsable de los efectos hormonales masculinos.

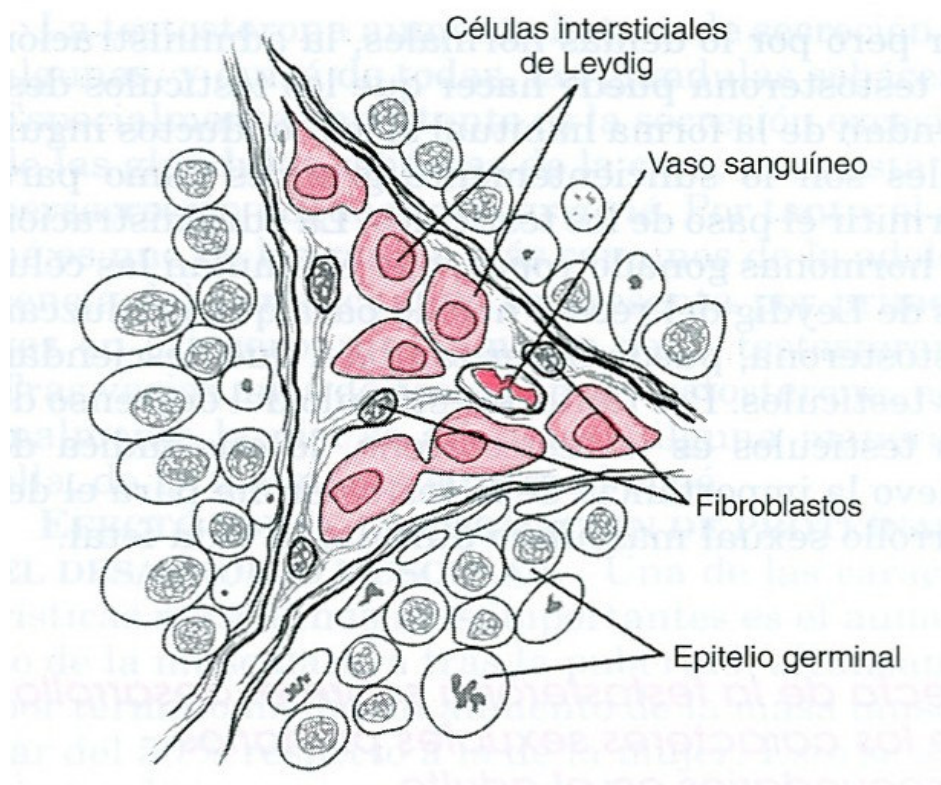


Fig. 6. Células intersticiales de Leydig, que se localizan en los intersticios entre los túbulos seminíferos. Tomado de Guyton.

La testosterona se forma en las células intersticiales de Leydig, que se localizan en los intersticios, entre los túbulos seminíferos como se puede ver en la figura 6, y constituyen alrededor del 20% de la masa de los testículos de un adulto. En un niño, las células intersticiales de los testículos no son numerosas, pero sí lo son en el recién nacido y también en el hombre adulto, después de la pubertad; en estas dos épocas de la vida los testículos secretan grandes cantidades de testosterona.

- Secreción de andrógenos extratesticular

El término andrógeno se usa en forma sinónima con el término hormona sexual masculina, pero también incluye hormonas sexuales masculinas que se producen en otras partes del organismo, extratesticulares. Por ejemplo, la glándula suprarrenal secreta por lo menos cinco diferentes andrógenos, aún cuando la actividad masculinizante total de todas ellas es normalmente tan discreta que no causa características masculinas significativas, incluso en mujeres. Pero en presencia de un tumor suprarrenal de células productoras de andrógeno, la cantidad de hormonas androgénicas puede ser tan elevada como para provocar todas las características sexuales secundarias masculinas.

Todos los andrógenos son compuestos esteroides y asimismo lo es la hormona dihidrotestosterona, estrechamente relacionada también secretada en pequeñas cantidades en los testículos. Tanto en los testículos como en las glándulas suprarrenales se pueden sintetizar andrógenos, sea a partir del colesterol o directamente de la acetilcoenzima A.

- Metabolismo de la testosterona

Después de ser secretada por los testículos, la testosterona, cuya mayor parte está ligada laxamente a proteínas del plasma, circula en el torrente sanguíneo por espacio de 30 minutos a una hora antes de que se fije a los tejidos o se degrade a productos inactivos que se excretan después.

Gran parte de la testosterona que se fija en los tejidos, se convierte dentro de las células en dihidrotestosterona. Es en esta última forma en la que la testosterona desarrolla muchas de sus funciones intracelulares.

En relación con los mecanismos de degradación y excreción, la testosterona que no se fija a los tejidos se convierte con rapidez, sobre todo en el hígado, en androsterona y dehidroepiandrosterona y es simultáneamente conjugada ya sea con glucurónidos o sulfatos. Estos se excretan por la bilis hacia el tubo digestivo o por la orina.

FUNCIONES DE LA TESTOSTERONA

En general, se deben a la testosterona las características distintivas del cuerpo masculino. Aún durante la vida fetal, los testículos reciben estímulos por la gonadotropina coriónica de la placenta y producen una cantidad pequeña de testosterona; básicamente, durante la infancia no se produce testosterona sino hasta aproximadamente la edad de 10 a 13 años. Después de esa edad, la producción de testosterona aumenta rápidamente al comienzo de la pubertad y dura por el resto de la vida de la persona, disminuye con cierta rapidez desde los 40 años de edad, alcanzando a los 80 aproximadamente un tercio de la producción máxima anterior.

En el periodo de desarrollo fetal, el hombre comienza a elaborar testosterona aproximadamente al segundo mes de la vida embrionaria. La inyección de grandes cantidades de hormona sexual masculina a animales grávidos desarrolla órganos sexuales masculinos en el feto, incluso si el feto es femenino. Asimismo, quitar los testículos a un feto masculino provoca el desarrollo de órganos sexuales femeninos. Por lo tanto, la presencia o ausencia de testosterona del feto es el factor que determina el desarrollo de órganos y características sexuales masculinas o femeninas. Es decir, que la testosterona secretada por las “crestas” genitales y los testículos que se desarrollan ahí más tarde son los factores determinantes del desarrollo de las características sexuales masculinas, incluyendo el crecimiento de un pene y un escroto, en vez de la formación de un clítoris y una vagina. También origina el desarrollo de la próstata, las vesículas seminales y los conductos genitales masculinos, y suprime al mismo tiempo la formación de órganos genitales femeninos.

En relación con el descenso testicular, como es sabido, éstos habitualmente descienden al escroto durante los últimos meses de embarazo, época en la que ya secretan cantidades adecuadas de testosterona. Si un niño varón nace con testículos no descendidos, la administración de testosterona con frecuencia corrige la falta, si los canales inguinales son lo suficiente amplios para permitirles pasar. O la administración de hormonas gonadotrópicas, que estimula las células intersticiales de los testículos para que produzcan testosterona, también puede motivar el descenso de los testículos de modo que el estímulo para el descenso de los testículos es de hecho la testosterona, demostrando de nuevo que es una hormona importante para el desarrollo sexual masculino durante la vida fetal.

La testosterona juega un papel importante en el desarrollo de las características sexuales primarias y secundarias en el varón. La secreción de testosterona después de la pubertad hacen que crezcan el pene, el escroto y los testículos aproximadamente ocho veces hasta alrededor de los 20 años. Además la testosterona ocasiona que se desarrollen las características sexuales secundarias masculinas, iniciándose en la pubertad y terminando en la madurez. Estas características secundarias, además de los órganos sexuales mismos, distinguen al hombre de la mujer y son las siguientes:

- Distribución del vello masculino:

La testosterona provoca el crecimiento de pelo a) sobre el pubis, b) sobre la cara, c) habitualmente sobre el pecho y d) menos frecuentemente sobre otras regiones del cuerpo, como por ejemplo la espalda. También origina que el pelo de la mayor parte de otras porciones del cuerpo sea más abundante.

- Calvicie:

La testosterona produce en algunos varones la disminución del crecimiento del pelo craneal; si un hombre no tiene testículos funcionales no se vuelve calvo. Sin embargo, muchos hombres viriles nunca se vuelven calvos ya que la calvicie es resultado de dos factores: primero, un antecedente genético para el desarrollo de la calvicie y segundo, superpuesto sobre este antecedente, grandes cantidades de hormonas andrógenas. Una mujer con el antecedente genético apropiado, y que desarrolla un tumor androgénico de larga duración padece calvicie al igual que los varones.

- Efectos sobre la voz:

Cuando se inyecta o se secreta testosterona se provoca hipertrofia de la mucosa laríngea y crecimiento de la laringe. Estos efectos originan al principio una voz “chillona” relativamente discordante que en forma gradual se convierte en la voz grave normal masculina.

- Efectos sobre la piel:

La testosterona aumenta el grosor de la piel corporal y también de la consistencia del tejido subcutáneo.

- Efectos sobre la formación de proteína y el desarrollo muscular:

Una de las características masculinas más importantes es el aumento progresivo de musculatura después de la pubertad; los varones aumentan su masa muscular alrededor de 50% más que las mujeres. Esto se acompaña de aumento en la proteína de otras partes del cuerpo también. Muchos de los cambios de la piel se deben a deposición de proteínas en la piel y los cambios de la voz son consecuencia, por lo menos en parte, de funciones anabólicas proteicas de la testosterona. Debido al gran efecto que la testosterona ejerce sobre la musculatura corporal, se usa ampliamente por los atletas para mejorar su trabajo muscular (aún cuando se usa con mayor frecuencia un andrógeno sintético). Esta práctica debe ser condenada porque existen efectos dañinos prolongados por el exceso de testosterona. La testosterona también a veces se usa en la edad avanzada como una “hormona de juventud” para mejorar la fuerza muscular y el vigor general.

- Efectos sobre el crecimiento óseo y la retención del calcio:

Después de la pubertad o de administración prolongada de testosterona, los huesos aumentan considerablemente su grosor y también se depositan cantidades sustanciales de sales de calcio. En esta forma la testosterona aumenta la cantidad total de matriz ósea, lo cual ocasiona la retención de calcio. El aumento en la matriz ósea se piensa que es consecuencia de la función anabólica proteica general de la testosterona. Cuando se secretan grandes cantidades de testosterona, o cualquier otro andrógeno, en el niño que está en crecimiento, aumenta notoriamente la velocidad de crecimiento óseo, dando un empuje al crecimiento corporal total. Sin embargo, la testosterona también provoca que se unan las epífisis con las diáfisis de los huesos largos a una edad temprana. Por lo tanto, a pesar de la rapidez de crecimiento, la unión temprana de las epífisis impide que la persona crezca tanto como hubiera crecido como si no se hubiera secretado testosterona. Incluso en varones normales la estatura adulta final es un poco menor que la que se hubiera alcanzado si se hubiera castrado a la persona antes de la pubertad.

- Efecto sobre los eritrocitos.

El varón promedio tiene alrededor de 700.000 eritrocitos más por milímetro cúbico que la mujer promedio. Sin embargo, esta diferencia puede deberse en parte al aumento en la velocidad metabólica después de administrar testosterona, más que al efecto directo de la testosterona sobre la eritropoyesis.

MECANISMO BÁSICO INTRACELULAR DE LA ACCIÓN DE LA TESTOSTERONA

Probablemente todos o la mayor parte de los efectos recién descritos son resultados del aumento en la velocidad de formación de proteína por las células que reciben dicho efecto. Esto se estudió extensamente en la próstata, que es uno de los órganos más afectados por la testosterona. En esta glándula la testosterona entra en las células después de unos minutos de ser secretada y se convierte allí en dihidrotestosterona, que se liga con un receptor proteico del citoplasma. Luego esta combinación migra hacia el núcleo, donde se liga con una proteína nuclear e induce el proceso de transcripción DNA-RNA. En el lapso de 30 min. se activa la polimerasa RNA y se eleva la concentración de RNA en las células.

A esto sigue un aumento progresivo en la proteína celular. Después de varios días aumenta también la cantidad de DNA en la glándula y el número de células prostáticas.

Se supone por lo tanto que la testosterona estimula de manera importante la producción de proteínas en general, pero incrementando de forma más específica aquellas proteínas de los órganos o tejidos vinculados con el desarrollo de las características sexuales masculinas.

CONTROL DE LAS FUNCIONES SEXUALES MASCULINAS POR PARTE DE LAS HORMONAS GONADOTRÓPICAS DE LA GLÁNDULA HIPÓFISIS ANTERIOR: FSH Y LH

La hipófisis anterior secreta dos hormonas gonadotrópicas principales que juegan un importante papel en el control de la función sexual masculina. Estas son:

- La Hormona Estimulante del Folículo (FSH)
- La Hormona Luteinizante (LH)

Cuando los testículos son estimulados por la LH de la hipófisis, se produce testosterona en las células intersticiales de Leydig; la testosterona se secreta en cantidades que varían en proporción con la cantidad de LH disponible. Si se inyecta LH purificada a un niño, las células de aspecto fibroblástico de las áreas intersticiales de los testículos se desarrollan y transforman en células intersticiales de Leydig, aún cuando éstas normalmente no se encuentran en los testículos de niños sino hasta la edad aproximadamente de 10 años.

Por otra parte, durante la gestación, la placenta produce grandes cantidades de gonadotropina coriónica humana, hormona que tiene casi las mismas propiedades que la LH. Esta hormona estimula la formación de células intersticiales en los testículos del feto y provoca secreción de testosterona. Como se señaló antes en este capítulo la secreción de testosterona durante la vida fetal es necesaria para la formación de los órganos sexuales masculinos.

Junto a lo ya comentado sobre las acciones de las hormonas citadas, cabe añadir que la conversión de las espermatogonias en espermatocitos en los túbulos seminíferos recibe un estímulo

importante por la FSH. Éste es consecuencia del efecto estimulante de la FSH sobre las células de Sertoli que son las que convierten las espermatidas en espermatozoos, proceso que recibe el nombre de espermiación.

Sin embargo, la FSH no puede por sí misma dar lugar a la formación completa de los espermatozoos. Para que la espermatogonia se complete, las células intersticiales deben secretar testosterona simultáneamente. De modo que, al parecer, para la maduración final de los espermatozoos, se necesita la difusión de testosterona proveniente de las células intersticiales hacia los túbulos seminíferos. Como la testosterona es producida por las células intersticiales bajo la influencia de LH, la hipófisis anterior debe secretar tanto FSH como LH para que ocurra la espermatogonia.

En relación con la secreción hipofisaria de LH y FSH por el hipotálamo, sabemos que las gonadotropinas, al igual que la corticotropina y la tirotropina, son producto de la secreción de la hipófisis anterior, principalmente como respuesta a la actividad nerviosa del hipotálamo. Por ejemplo, la estimulación psíquica puede afectar la fecundidad del animal masculino, como se ejemplifica por el hecho de que transportar a un toro bajo condiciones incómodas puede dar lugar a esterilidad transitoria casi completa. En el ser humano también se sabe que los diferentes estímulos psíquicos que llegan al hipotálamo pueden provocar efectos importantes excitatorios e inhibitorios sobre la secreción de gonadotropina, afectando así el grado de fecundidad.

Tanto en varones como en mujeres el hipotálamo controla la secreción de gonadotropina por medio del sistema porta hipotálamo-

hipófisis. Pues bien, aunque hay dos hormonas gonadotrópicas diferentes, la hormona luteinizante y la hormona estimulante del folículo, sólo se ha descubierto una hormona liberadora del hipotálamo; recibe el nombre de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Debido a que esta hormona ejerce un efecto especialmente intenso sobre la inducción de secreción de hormona luteinizante por la hipófisis anterior, también recibe el nombre de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)

Es el momento en que debemos ocuparnos del control de retroalimentación de la secreción de testosterona. De esta forma, el sistema de control de retroalimentación negativa, que exponemos a continuación, funciona en forma continua para regular con mucha precisión la velocidad de secreción de testosterona:

- El hipotálamo secreta hormona liberadora de gonadotropina que actúa estimulando la glándula hipófisis anterior para que ésta secrete hormona luteinizante.
- La última, a su vez, estimula la hiperplasia de las células de Leydig y también la producción de testosterona por éstas.
- Por su parte, la testosterona retroalimenta negativamente el hipotálamo inhibiendo la producción de hormona liberadora de gonadotropina. Esto obviamente limita la velocidad a la cual la testosterona es producida. Por otra parte, cuando la producción de testosterona es muy baja, la falta de inhibición del hipotálamo determina la nueva secreción de testosterona a nivel normal.
- Control de la retroalimentación de la espermatogonia: papel de la inhibina

Se sabe también que la espermatogonia testicular inhibe la secreción de FSH. Se piensa que las células de Sertoli secretan una hormona que ejerce un efecto inhibitorio directo, fundamentalmente sobre la hipófisis anterior (aunque quizá ligeramente sobre el hipotálamo también), para inhibir la secreción de FSH. Se ha aislado de células de Sertoli cultivadas una hormona glucoproteica con un peso molecular de entre 10.000 y 30.000 denominada inhibina, a la cual se debe con toda probabilidad la mayor parte del control de retroalimentación de la secreción de FSH y de la espermatogonia. Este ciclo de retroalimentación es el siguiente:

- La hormona estimulante del folículo estimula las células de Sertoli que son las que proveen la nutrición para los espermatozoos en desarrollo.
- Las células de Sertoli producen inhibina, que a su vez retroalimenta negativamente a la hipófisis anterior para inhibir la producción de FSH. En esta forma el ciclo de retroalimentación mantiene una velocidad constante de espermatogonia, sin caer en subproducción o sobreproducción, que se necesita para la función reproductora masculina.

- Pubertad y la regulación de su inicio

Durante los primeros 10 años de la vida del niño casi no secreta gonadotropinas; consecuentemente tampoco testosterona. Después, aproximadamente a la edad de 10 años, la hipófisis anterior comienza a secretar cantidades progresivamente crecientes de gonadotropinas y esto es seguido por un aumento progresivo en la función testicular. Alrededor de los 13 años, el niño alcanza su capacidad sexual completa de adulto. A este periodo de cambio se le llama la pubertad.

La causa del inicio de la pubertad es la siguiente: durante la infancia, el hipotálamo simplemente no secreta cantidades significativas de hormona liberadora de gonadotropina. Después, por razones desconocidas, sucede un proceso de maduración en el cerebro que da origen a que el hipotálamo comience la secreción de GnRH para la época de la pubertad. Esta secreción no ocurrirá si las conexiones nerviosas entre el hipotálamo y otras partes del cerebro no están intactas. Por lo tanto, se piensa en la actualidad que el proceso de maduración probablemente ocurra en otro sitio del cerebro, más que en el hipotálamo, un sitio que se ha sugerido es la amígdala.

8. PATOLOGÍA DE LA MAMA EN EL VARÓN

Las lesiones de la mama tienen un marcado predominio femenino. En el varón, la mama es una estructura rudimentaria relativamente insensible a las influencias endocrinas y aparentemente resistentes al crecimiento neoplásico. Por otra parte, en la mujer, la estructura más compleja de la mama, el mayor volumen mamario y la extrema sensibilidad a las influencias endocrinas, predisponen a este órgano a cierto número de enfermedades.

La mayoría de las enfermedades de la mama se presentan como masas palpables, lesiones inflamatorias, secreción por el pezón o alteraciones mamográficas.

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Estas anomalías comprenden el espectro que va desde ausencia congénita a un número anormal de mamas, pero como grupo tienen una importancia clínica limitada. En ellas podemos encontrar las siguientes:

- Pezones o Mamas Supernumerarios. Resultan de la persistencia de engrosamientos epidérmicos a lo largo de la línea láctea, que se extiende desde la axila al periné, tanto por debajo de la mama adulta como por encima de ella en el pliegue axilar anterior. Rara vez, los trastornos que afectan a la mama situada normalmente afectan a estos focos heterotópicos.
- Tejido Mamario Axilar Accesorio. Los sistemas ductales normales a veces se extienden a lo largo de toda la pared torácica anterolateral al interior de la fosa axilar. Las mastectomías simples comúnmente no extirpan todo este tejido epitelial. Este tejido puede causar también tumores que parecen estar fuera de la mama y que, por tanto, son confundidos con lesiones de los ganglios linfáticos axilares o incluso con metástasis de un cáncer de mama oculto.
- Inversión Congénita de los Pezones. Tiene importancia clínica, debido a que puede frustrar los intentos de lactar y también puede confundirse con la retracción adquirida del pezón, que se observa a veces en el cáncer de mama y en la inflamación de las mamas.

INFLAMACIONES

Las inflamaciones de la mama son en conjunto infrecuentes y son sólo relativamente pocas formas de enfermedad aguda y crónica. De ellas, la más importante es la mastitis aguda inespecífica, que aparece casi exclusivamente durante el período de lactación. Los abscesos mamarios se incluyen en el apartado de la mastitis aguda. Las otras formas de mastitis son la mastitis de células plasmáticas o la ectasia de conductos mamarios (una entidad de etiología oscura), la mastitis granulomatosa y las lesiones postraumáticas.

- Mastitis de la pubertad, Mastitis aguda y Absceso mamario: La mama es vulnerable a las infecciones bacterianas por el desarrollo de eczema, grietas y fisuras en el pezón, así como otros trastornos dermatológicos que pueden ser factores predisponentes. A partir de esta puerta de entrada, *Staphylococcus aureus* habitualmente, o menos frecuentemente estreptococos, invaden la sustancia mamaria.

Habitualmente, la enfermedad es unilateral. El estafilococo tiende a producir una zona localizada de inflamación aguda que puede progresar a la formación de abscesos únicos o múltiples. El estreptococo tiende a causar, como en todos los tejidos, una infección difusa que se extiende y que termina por afectar a todo el órgano. El drenaje quirúrgico y el tratamiento antibiótico pueden limitar la diseminación de la infección, pero cuando hay necrosis extensa, la sustancia mamaria destruida es reemplazada por una cicatriz fibrosa que queda como secuela permanente del proceso inflamatorio. Esta cicatrización puede crear una zona localizada de mayor consistencia, acompañada a veces por retracción de la piel o del pezón,

alteraciones que pueden ser confundidas más tarde con una neoplasia.

GINECOMASTIA

Este término se refiere a la presencia de una glándula mamaria tipo femenino en varones, pues existe un aumento del volumen de esta. Aparece en forma de un disco que sobrepasa un poco el contorno de la areola mamaria, o también como un aumento difuso de la glándula; algunas veces el aumento de volumen se debe sólo a un excesivo depósito de grasa. Puede ser unilateral o bilateral.

La mayoría de los casos de ginecomastia no deben considerarse como una enfermedad ya que es común encontrarnos con el crecimiento de la mama del varón. Es más frecuente de lo que se supone. Cuando se investiga la ginecomastia en un cuartel, en una Universidad, sorprende comprobar que casi un 20% de los explorados la presentan.

La ginecomastia fisiológica ocurre principalmente durante tres fases de la vida:

- Periodo neonatal
- Adolescencia
- Senectud

Un hecho común en cada fase es un exceso de estrógenos en relación con la testosterona circulante. La ginecomastia fisiológica neonatal se debe a la acción de los estrógenos placentarios en el parénquima mamario neonatal. En la adolescencia hay un exceso de estradiol en comparación con la testosterona. Durante el

envejecimiento la testosterona del plasma disminuye y la ginecomastia de la senectud se debe a un hiperestronismo relativo.

Las pocas estructuras ductales de la mama del varón crecen, se alargan y ramifican con una envoltura de tejido conjuntivo. Hay un incremento combinado de los elementos glandulares y del estroma con distribución regular de cada uno en la totalidad de la mama crecida. En el varón púber el trastorno con frecuencia es unilateral y ocurre, de manera característica, entre los 12 y 15 años. En contraste, la ginecomastia de la senectud suele ser bilateral, aunque es posible que sea asimétrica.

En pacientes no obesos es necesario que existan cuando menos 2 cm. de tejido mamario subareolar antes de que se confirme una ginecomastia. Se utilizan mamografía y ultrasonografía para distinguir el tejido adiposo contiguo indiferenciable o mal definido de lesiones de la mama masculina y las estructuras de tejidos blandos. Masas predominantes no sensibles y áreas locales de dureza, irregularidad o asimetría sugieren la posibilidad de cáncer temprano de la mama en un varón de edad avanzada. La ginecomastia no predispone la mama masculina a cáncer. En contraste, el estado de hipoandrogenismo de la insuficiencia testicular primaria en el síndrome de klinefelter (47 XXY) se relaciona con un aumento del riesgo de cáncer de mama en el varón.

En el cuadro 1 se incluyen los mecanismos fisiopatológicos que pueden iniciar la ginecomastia.

Cuadro 1. Mecanismos fisiopatológicos de la ginecomastia. Tomado de Schwartz.

I. Estados de exceso de estrógeno

A. Origen gonadal

1. Hermafroditismo verdadero
2. Neoplasias del estroma gonadal (no germinal) del testículo
 - a. Célula de Leydig (intersticial)
 - b. Célula de Sertoli
 - c. Granulosa-teca
3. Tumores de células germinales
 - a. Coriocarcinoma
 - b. Seminoma, teratoma
 - c. Carcinoma embrionario

B. Tumores no testiculares

1. Piel-nevo
2. Neoplasia corticosuprarrenal
3. Carcinoma pulmonar
4. Carcinoma hepatocelular

C. Trastornos endocrinos

D. Enfermedades hepáticas-cirrosis no alcohólica y alcohólica

E. Estados de alteración de la nutrición

II. Estados de deficiencia de andrógeno

A. Causas de senescencia con la edad

B. Estados de hipoandrogenismo (hipogonadismo)

1. Insuficiencia testicular primaria

- a. Síndrome de Klinefelter (XXY)
- b. Síndrome de Reifstein (XY)
- c. Ginecomastia familiar de Rosewater, Gwinup, Hamwi (XY)
- d. Síndrome de Kallman
- e. Enfermedad de Kennedy con ginecomastia concurrente
- f. Varones eunucoides (anorquia congénita)
- g. Defectos hereditarios de la biosíntesis de andrógeno
- h. Deficiencia de ACTH

2. Insuficiencia testicular secundaria

- a. Traumatismo
- b. Orquitis
- c. Criptorquidia
- d. Radiación
- e. Hidrocele
- f. Varicocele
- g. Espermatocele

C. Insuficiencia renal

III. Trastornos relacionados con fármacos que inician ginecomastia

IV. Enfermedades sistémicas con mecanismos idiopáticos

- A. Enfermedades no neoplásicas del pulmón
- B. Traumatismo (pared del tórax)
- C. Causas relacionadas con SNC por ansiedad y estrés
- D. SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida)

Los estados de exceso de estrógeno se deben a un aumento de la secreción de estradiol por los testículos o tumores no testiculares. Los

trastornos endocrinos, como hipertiroidismo o hipotiroidismo, o las afecciones hepáticas (cirrosis no alcohólica y alcohólica) pueden iniciar un exceso de estrógeno. Estos estados también se inducen por alteraciones nutricionales como inanición de proteínas y grasas. La “ginecomastia por realimentación” tal vez se relaciona con la reanudación de la secreción hipofisaria de gonadotropinas después de la supresión.

Los estados de deficiencia de andrógenos, como el envejecimiento, inician la ginecomastia. Al mismo tiempo que disminuye la testosterona en plasma aumenta su globulina de unión plasmática, lo que origina una reducción de la testosterona no unida. La hipertrofia de la senectud ocurre con mayor frecuencia en varones entre los 50 y 70 años. El síndrome de Klinefelter de cariotipo 47 XXY se manifiesta por ginecomastia, hipogonadismo hipergonadotrópico y azoospermia. Otras causas de insuficiencia testicular primaria incluyen deficiencia de ACTH, defectos hereditarios de la biosíntesis de andrógeno y varones eunucoideos (anorquia congénita).

La insuficiencia testicular secundaria, que origina ginecomastia, puede resultar de traumatismos, orquitis, criptorquidia, radiación abdominal o genital, hidroceles, varicoceles y espermatocelos. La insuficiencia renal, sin importar su origen, puede iniciar ginecomastia.

Es posible que el trastorno dependa de fármacos con actividad estrogénica o relacionada con estrógenos (digital, estrógenos, esteroides anabólicos, marihuana). También se han relacionado fármacos que inhiben la acción, la síntesis, o ambas, de la testosterona (cimetidina, ketoconazol, fenitoína, espironolactona,

antineoplásicos y diacepam). Los medicamentos que aumentan la síntesis de estrógeno (HCG) o tienen mecanismos idiopáticos también pueden inducir ginecomastia (reserpina, teofilina, verapamil, antidepresivos tricíclicos, furosemida).

En relación a su tratamiento, rara vez tiene valor el tratamiento médico de la ginecomastia excepto cuando se establece un diagnóstico específico. En trastornos por deficiencia de andrógenos, la administración de testosterona puede originar la regresión de la mama. En la ginecomastia progresiva, grande, resistente a la supresión de fármacos o el tratamiento de un defecto endocrino la terapéutica más eficaz, en especial en adultos jóvenes, es la mastectomía transareolar. Sin embargo, la resección se reserva para la ginecomastia de causas idiopáticas en la que fracasan los intentos exhaustivos para definir causas endocrinas, metabólicas o relacionadas con fármacos. El danazol ha tenido éxito en la reversión de la ginecomastia; no obstante, los efectos secundarios debidos a sus propiedades androgénicas son importantes. Los resultados iniciales con citrato de tamoxifeno han sido alentadores en el tratamiento de trastornos benignos de la mama, incluso la ginecomastia.

La hipertrofia de la senectud es un fenómeno de la menopausia masculina que suele afectar las mamas, pero en momentos diferentes. El tejido mamario típicamente está aumentado, duro y sensible. Esto suele presentarse entre los 50 y los 70 años de edad, y desaparece de manera espontánea en 6 a 12 meses. Es esencial establecer la diferenciación con el carcinoma, porque al cáncer de mama en los varones le corresponde 1% de todos los carcinomas mamarios, y la incidencia máxima se presenta a esta edad. En caso de duda, hay que proceder a la biopsia.

TUMORES

Los hombres que consultan por un cáncer mamario son aproximadamente 10 años más viejos que las mujeres, y los hombres tardan aproximadamente el doble que las mujeres en recurrir al médico. La mayoría de los cánceres mamaros en el hombre se encuentra situada inmediatamente por debajo de la areola, un 25% se acompaña de ulceración y retracción del pezón y un 10% presenta una enfermedad de Paget asociada. Con excepción del carcinoma lobulillar, los hombres desarrollan los mismos tipos histológicos de cáncer mamario que las mujeres y en proporciones aproximadamente iguales en relación con cada uno de los tipos. El carcinoma lobulillar de la mama masculina habitualmente no se observa, puesto que en el hombre las mamas normales no contienen lobulillos, excepto en raras ocasiones después de una terapéutica con dosis elevadas de estrógenos capaces de inducir su desarrollo.

En el varón, las mamas se desarrollan en forma similar a las femeninas hasta la pubertad. En ausencia de estrógenos prepuberales estimulantes, el desarrollo mamario masculino se detiene en ese momento. Por lo tanto, las mamas normales del hombre adulto se asemejan a femeninas inmaduras y están compuestas por conductos de calibres grande e intermedio, rodeados por una pequeña cantidad de estroma fibroso. Las ramificaciones de los conductos de calibre intermedio en el interior de las unidades lobulillocanaliculares terminales y la abundante proliferación del colágeno estromal, típicas de las mamas femeninas, no se producen en el varón normal.

Como sabemos por nuestros comentarios anteriores, las lesiones de la mama tienen un marcado predominio femenino. En el varón, la mama es una estructura rudimentaria relativamente insensible a las

influencias endocrinas y aparentemente resistentes al crecimiento neoplásico. Por otra parte, en la mujer, la estructura más compleja de la mama, el mayor volumen mamario y la extrema sensibilidad a las influencias endocrinas, predisponen a este órgano a cierto número de enfermedades. Desde el punto de vista macroscópico en el ámbito anatomopatológico, la mayoría de las enfermedades de la mama se presentan como masas palpables, lesiones inflamatorias, secreción por el pezón o alteraciones mamográficas.

- Papiloma intraductal: Como su nombre indica, se trata de un crecimiento neoplásico en el interior de un conducto. La mayoría de estas lesiones son solitarias y se encuentran en los conductos galactóforos principales o en los senos. Se presentan clínicamente como:

- Secreción serosa o sanguinolenta por el pezón.
- Un pequeño tumor subareolar, de pocos milímetros de diámetro.
- Retracción del pezón.

Los tumores rara vez miden más de 1 cm. de diámetro. Como se ha mencionado, se localizan habitualmente en los conductos principales, cerca del pezón. Histológicamente, el tumor se compone de múltiples papilas, cada una de ellas con un eje de tejido conectivo revestido de células epiteliales cuboidales o cilíndricas. En el papiloma benigno verdadero, se ven en la masa luminal dos tipos de células: epiteliales y mioepiteliales.

La distinción entre un papiloma intraductal benigno pero atípico y un carcinoma papilar intraductal puede ser difícil. En general, una

citología con atipia grave, la ausencia de células mioepiteliales, figuras de mitosis anormales, la pseudoestratificación, la ausencia de un núcleo de tejido conectivo vascular, la presencia de filamentos de células que hacen puentes en la luz del conducto (formando lo que se denomina un patrón cribiforme) y la ausencia de hialinización o metaplasia apocrina, favorecen el que se trate de un tumor papilar maligno en vez de benigno.

En relación con esta patología, lo más indicado sería hacer una extirpación completa del sistema del conducto para evitar recidivas locales. El consenso actual es que la mayoría de los papilomas intraductales solitarios son benignos y que no son precursores del carcinoma papilar. Sin embargo, los papilomas intraductales múltiples deben diferenciarse del grupo, debido a que es más probable que recidiven y se asocian a un aumento del riesgo de desarrollar carcinoma. Forman tumores palpables mal delimitados en los que múltiples lesiones papilares en los conductos ocupan sectores periféricos de la mama.

El adenoma del pezón y la papilomatosis florida del pezón son términos que se utilizan para describir tumores del pezón que exhiben hiperplasia papilar del epitelio ductal, mezclada con fibrosis. Deben diferenciarse del papiloma intraductal, debido a que en el 16% de los casos aparece de forma simultánea o posterior a un carcinoma.

- Carcinoma: El cáncer de mama ha sido objeto de una gran publicidad justificada y de intensos estudios respecto a sus orígenes, métodos diagnósticos y tratamiento. Resulta irónico y a la vez trágico que una neoplasia que brota en un órgano expuesto, fácilmente

accesible a la autoexploración y a la exploración clínica, continúe cobrándose un tributo tan pesado.

El carcinoma de la mama masculina es muy raro, y la relación de frecuencias de cáncer de mama entre el varón y la mujer es de 1:100. Ocurre en edades avanzadas. Debido a la escasa cantidad de sustancia mamaria del varón, el tumor infiltra rápidamente y se fija a la piel suprayacente y a la pared torácica situada bajo él. La ulceración a través de la piel es quizá más frecuente que en la mujer. Estos tumores se comportan exactamente como los carcinomas ductales invasores de la mujer pero, en conjunto tienden a tener menos desmoplasia y por tanto menos carácter duro, escirro. La diseminación sigue el mismo patrón que en las mujeres, y en la mitad de los casos aproximadamente hay afectación de los ganglios linfáticos axilares en el momento de descubrir la lesión.

Pocos cánceres han sido objeto de un estudio epidemiológico más profundo. Las observaciones respecto a la incidencia de esta enfermedad en el varón pueden resumirse de la siguiente manera:

- Influencias geográficas: Se ha observado que países como Australia, Estados Unidos e Inglaterra registran índices elevados de carcinoma mamario en la mujer (cinco veces más frecuentes que en Japón y Taiwán), así como muestran un índice proporcionalmente mayor de carcinomas mamarios en el hombre, y países como Japón, con una baja incidencia de cáncer de mama en la mujer presentan índices proporcionalmente más reducidos de cáncer mamario masculino.

- Predisposición genética: Bien definida. La magnitud del riesgo guarda proporción con el número de parientes próximos con cáncer de mama y con la edad a la que apareció el cáncer en los parientes. Cuanto más jóvenes los parientes en el momento del desarrollo del cáncer y cuanto más frecuentes sean los cánceres bilaterales, mayor será la predisposición genética.

Los datos epidemiológicos citados anteriormente y los estudios de tumores mamarios in vitro y en animales de experimentación apuntan a tres series de influencias que pueden ser importantes en el cáncer de mama:

- Factores genéticos
- Desequilibrios hormonales
- Factores ambientales

En los animales, los virus pueden interaccionar claramente con estas influencias y causar cáncer, pero hasta la fecha no se ha documentado una etiología viral así en humanos.

Indudablemente existe una predisposición genética, puesta de manifiesto por el notable incremento del riesgo en familiares de primer grado de pacientes con cáncer. Las mutaciones en la línea germinal del gen supresor de tumor p53 (síndrome de Li-Fraumeni) son responsables de casos raros de cáncer familiar. (Roberts ⁸⁷)

En la actualidad se persigue con ahínco la base genética de la mayoría de los casos de cáncer de mama familiar, y en un gran número de familias en las que se desarrolla el cáncer de mama a

edades tempranas se ha localizado un gen de susceptibilidad a padecer cáncer de mama en un pequeño locus del cromosoma 17q21 (Hall y cols. ⁸⁸). Este gen, denominado BRCA1 (breast carcinoma 1 = cáncer de mama 1), está relacionado también con el cáncer de ovario, en la mujer. (Roberts ⁸⁷)

El exceso de estrógeno endógeno o más exactamente, el desequilibrio hormonal, desempeña claramente un papel significativo. El epitelio mamario normal posee receptores de estrógeno y de progesterona, que han sido identificados en algunos cánceres de mama, pero no en todos. Diversos promotores del crecimiento (factor de crecimiento transformante-alfa/factor de crecimiento epitelial (TGF-alfa/EGF = transforming growth factor-alfa/epidermal growth factor), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF = platelet-derived growth factor), y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF = fibroblast growth factor)) e inhibidores del crecimiento (TGF-beta) son segregados por las células del cáncer de mama humano y muchos indicios sugieren, que participan en un mecanismo autocrino de progresión tumoral.

La producción de estos factores depende del estrógeno, y se piensa que en la progresión de esta enfermedad están implicadas interacciones entre las hormonas circulantes, receptores hormonales en las células cancerosas y factores autocrinos de crecimiento inducidos por las células tumorales. (Dickson y Lippman ⁸⁹)

La incidencia variable de cáncer en grupos homogéneos genéticamente y las diferencias geográficas de incidencia sugieren la existencia de influencias ambientales. Se ha incriminado un papel a diversos componentes dietéticos, pero actualmente se cuestiona el de

la dieta rica en grasas, anteriormente bien aceptado. (Willett ⁹⁰) El consumo moderado de alcohol se asocia a un aumento del riesgo de sufrir cáncer de mama. La contribución de los virus ha sido perseguida desde los trabajos de Bittner ⁶⁷ en 1.936 de que un agente filtrable, transmitido por la leche materna, causa cáncer de mama en ratones lactantes. El virus, denominado virus del tumor mamario del ratón (MMTV = mouse mammary tumor virus), fue identificado más tarde, como un retrovirus. Posteriormente, ha habido muchos indicios de la existencia de un virus análogo en el cáncer de mama humano, pero los hallazgos no han sido concluyentes.

Se ha sabido más de la posible contribución de los oncogenes y genes supresores de tumores al cáncer de mama gracias a Shay y cols. ⁹¹ y a Leslie y Howard ⁹². En especial, se encuentran una amplificación del gen *erb B2/neu* (que es similar al gen del receptor de EGF) entre el 5% y hasta el 30% de los cánceres, asociada a expresión excesiva del producto proteico del gen en las células de carcinoma (p185erb2).

La hiperexpresión del producto del gen se asocia a mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama y ganglios linfáticos positivos. La inserción de un oncogén activado *erb B2/neu* en ratones transgénicos da lugar a la formación de adenocarcinomas de mama. También se ha descrito en el cáncer de mama humano amplificación de los genes *int-2* (homólogo al FGF), el *c-ras* y *c-myc*. Finalmente, ocurren mutaciones somáticas de los genes supresores *p53* y *Rb* en el 50 y 20% de los cánceres de mama, respectivamente, según estudios de Leslie y Howard ⁹².

- Clasificación y Distribución.

La panorámica de los tipos histológicos tumorales, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (The world health organization histologic typing of breast tumors ⁹³), es la siguiente:

- A. No invasores
 - 1ª. Carcinoma intraductal.
 - 1b. Carcinoma intraductal con enfermedad de Paget
 - 2. Carcinoma lobulillar in situ

- B. Invasores (infiltrantes)
 - 1ª. Carcinoma ductal—sin otra especificación
 - 1b Carcinoma ductal infiltrante con enfermedad de Paget
 - 2. Carcinoma lobulillar infiltrante
 - 3. Carcinoma medular
 - 4. Carcinoma coloide (carcinoma mucinoso)
 - 5. Carcinoma tubular
 - 6. Carcinoma adenoide quístico
 - 7. Carcinoma apocrino
 - 8. Carcinoma papilar infiltrante

En virtud de una mayor sistematización, sólo trataremos acerca de los tipos más frecuentes en el varón. En la figura 7 se representa esquemáticamente la clasificación de los cánceres de mama.

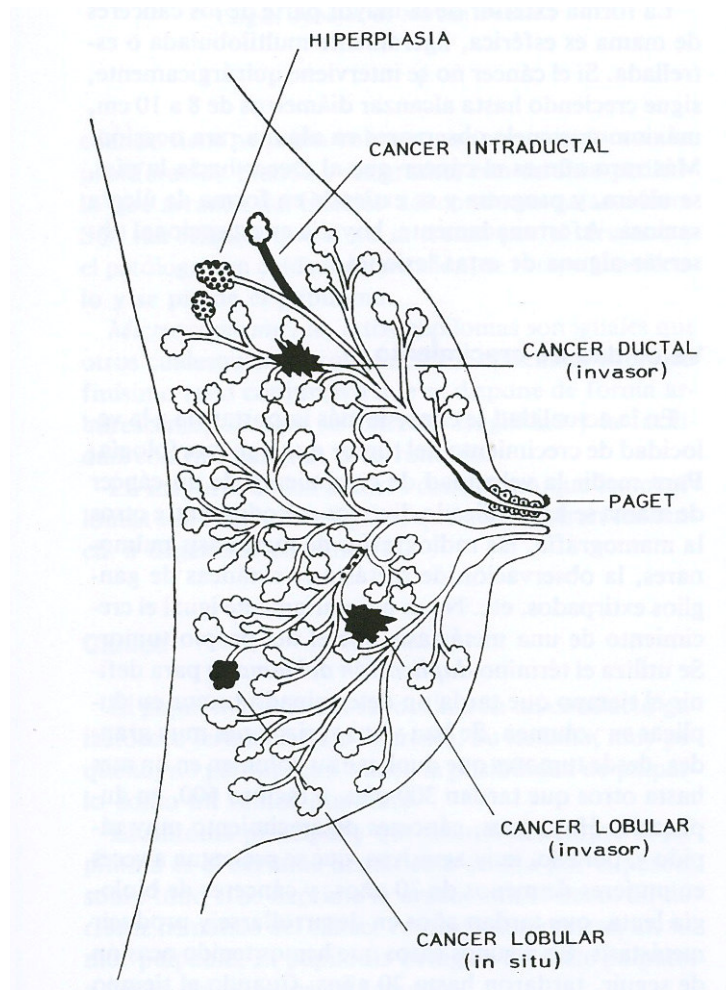


Fig. 7. Esquema que representa un modelo de clasificación de los cánceres de mama. En la mitad superior aparecen los conductos mamarios y las dos variedades de cáncer ductal: cáncer intraductal y cáncer ductal invasor. En la mitad inferior aparecen los cánceres desarrollados a partir de los lobulillos distales: cáncer lobular in situ y cáncer lobular invasor. Tomado de Balibrea.

- Carcinoma Intraductal

Se consideraba antaño una lesión rara, pero con el aumento del uso de la mamografía, que detecta lesiones precoces y pequeñas, se ha constatado su mayor frecuencia. Se define como una población maligna de células que carecen de capacidad de invadir a través de la membrana basal y que, por tanto, son incapaces de metástasis a distancia. Sin embargo, estas células se pueden diseminar por todo un sistema ductal y por tanto pueden producir lesiones extensas, que

afectan a todo un sector o a toda una mama. El movimiento de estas células por el conducto principal y al interior de la piel del pezón produce el aspecto clínico de enfermedad de Paget del pezón.

Histológicamente, estos tumores pueden ser divididos en cinco subtipos que exponemos a continuación:

- Comedocarcinoma
- Sólido
- Cribiforme
- Papilar
- Micropapilar.

Rara vez, estos carcinomas intraductales tienen un patrón de predominio papilar y se denominan carcinomas papilares intraductales.

- Carcinoma invasor (infiltrante)

* Carcinoma Ductal Infiltrante (sin otra especificación)

Es el tipo más frecuente. La mayoría exhiben un llamativo aumento de un estroma denso de tejido fibroso, que da al tumor una alta consistencia (carcinoma escirro). Estos tumores se presentan como nódulos bastante bien delimitados de consistencia pétreo y de un diámetro medio de 1 a 2 cm., que raramente superan los 4 a 5 cm. A la palpación, pueden tener un anclaje infiltrante a las estructuras de alrededor, con fijación a la pared torácica subyacente, hoyuelos en la piel y retracción del pezón. La masa es bastante característica al corte. Está retraída por debajo de la superficie de corte, tiene una consistencia dura cartilaginosa y produce un chirrido al rascarla. En el foco central existen focos pequeños puntiformes o lineales de

tumor necrosado, de aspecto blanco-calizo y pequeños focos de calcificación.

Histológicamente, el tumor consiste en células malignas de revestimiento de los conductos dispuestas en cordones, nidos sólidos de células, túbulos, glándulas y masas anastomosadas, y mezclas de todos ellos. En muchos casos pueden verse también componentes claramente intraductales. Las células invaden claramente el estroma de tejido conectivo. Se establece una graduación de los tumores según: 1) el grado de atipia nuclear, y 2) la diferenciación histológica (formación de túbulos), clasificándolos en bien diferenciados, moderadamente diferenciados y pobremente diferenciados.

* Enfermedad de Paget.

La enfermedad de Paget del pezón es una forma de carcinomas ductal que surge en los conductos excretores principales de la mama y se extiende intraepitelialmente para afectar a la piel del pezón y la areola. Estudios morfológicos cuidadosos han demostrado que las lesiones cutáneas se asocian invariablemente a un carcinoma ductal in situ subyacente, o, menos frecuentemente, a un carcinoma invasor, que nace en zonas más profundas de la mama.

Los hallazgos macroscópicos más llamativos de esta lesión afectan a la piel. La piel del pezón y de la areola está frecuentemente fisurada, ulcerada o exudativa. Existen hiperemia y edema inflamatorios alrededor y ocasionalmente, ulceración total del pezón.

El sello histológico de esta entidad es la afectación de la epidermis por células malignas, que se conocen como células de Paget. Estas

células son grandes, tienen un citoplasma abundante claro o ligeramente teñido y un núcleo con nucleolos prominentes. Además de las células de Paget, existen los restantes criterios histológicos de carcinoma ductal. El pronóstico depende de la extensión del carcinoma subyacente.

- Factores Comunes a todos los Cánceres Invasores

Existen otros datos morfológicos comunes a todos los carcinomas infiltrantes de mama, sea cual sea su tipo histológico. Como lesiones focales, se extienden progresivamente en todas direcciones. Con el tiempo, se adhieren a la fascia profunda de la pared torácica y así su posición queda fija. La extensión a la piel no sólo puede causar fijación, sino también retracción y formación de deformaciones apreciables en la piel de la mama, lo que constituye claramente una característica relacionable con crecimiento maligno.

Al mismo tiempo, los linfáticos pueden resultar tan afectados, que bloqueen la zona local de drenaje cutáneo y causen linfedema y engrosamiento de la piel, una alteración que durante años ha sido denominada “piel de naranja”.

Cuando el tumor afecta a los conductos excretores principales, especialmente en la variedad intraductal, puede desarrollarse retracción del pezón.

Ciertos carcinomas tienden a infiltrar extensamente por la sustancia mamaria, afectando a la mayoría de los linfáticos, y produciendo tumefacción, enrojecimiento y dolor agudo a la palpación de la mama, lo que se denomina clínicamente un

carcinoma inflamatorio. No se trata de un patrón morfológico especial, sino que simplemente implica afectación extensa de los linfáticos de la piel. Tiene una elevada incidencia de metástasis sistémicas.

La utilización de la mamografía ha permitido la detección de tumores malignos antes de que alcancen un tamaño palpable. Los tumores pueden detectarse por su densidad relativamente mayor que la del tejido adiposo de alrededor o por la presencia de microcalcificaciones. Sin embargo, algunos tumores permanecen ocultos a la radiografía, hecho este que tendremos oportunidad de comentar cuando exponamos lo referente a las pruebas complementarias diagnósticas.

Las microcalcificaciones asociadas a los tumores malignos tienden a ser más pequeñas, más numerosas, y más estrechamente agrupadas que las asociadas a procesos benignos. Histológicamente, se asocian a células necróticas o a vacuolas secretorias anormales en las células malignas.

La diseminación del tumor termina por producirse a través de las vías linfohematógenas. Las vías de diseminación linfática siguen todas las posibles direcciones: lateral hacia la axila, hacia arriba a los ganglios supraclaviculares y del cuello, medial hacia la mama contraria, hacia abajo a las vísceras y ganglios linfáticos abdominales, y hacia la profundidad a los ganglios intratorácicos, en especial a los situados a lo largo de las arterias mamarias internas. Las dos direcciones más favorecidas de drenaje son los ganglios axilares y los ganglios de la arteria mamaria interna.

El patrón de diseminación ganglionar resulta muy influido por la localización del cáncer en la mama. Los tumores que surgen en los cuadrantes externos afectan sólo a los ganglios axilares en el 50% de los casos, aproximadamente y tienen tanto afectación axilar como mamaria interna en un 15% adicional de casos. Por el contrario, los cánceres que surgen en los cuadrantes internos y en el centro de la mama afectan sólo a la axila en el 25% de los casos. En un 40% adicional están afectados los ganglios mamarios internos, además de la afectación axilar.

El tercer lugar de diseminación más frecuente son los ganglios supraclaviculares. Las metástasis por vía hematógena pueden afectar prácticamente a cualquier órgano del cuerpo. Son lugares preferentes de diseminación los pulmones, los huesos, el hígado, las suprarrenales, el cerebro y las meninges. En estas localizaciones pueden detectarse células tumorales en el líquido pleural, la cavidad peritoneal o el líquido cefalorraquídeo mediante examen citológico.

- Graduación y Estadificación del Cáncer de Mama

Los múltiples grados histológicos y estadios del cáncer de mama han sido subdivididos en grupos homogéneos más pequeños para estandarizar la comparación de resultados de los diversos tratamientos en los diferentes centros. A partir de la clasificación histológica descrita anteriormente, los cánceres pueden dividirse en los siguientes grandes grupos:

- No metastatizantes:
 - Carcinoma Intraductal
 - Lobulillar “in situ”

- Infrecuentemente metastatizantes:
 - Cáncer mucinoso puro
 - Cáncer mucinoso coloide
 - Cáncer medular
 - Adenocarcinoma tubular: carcinoma adenoide quístico.

- Moderada o altamente metastatizantes: todos los tipos restantes

El Comité Conjunto Norteamericano de Estadificación del Cáncer (American Joint Committee on Cancer Staging) divide los estadios clínicos de la siguiente forma:

* Estadio I.

Un tumor de menos de 2 cm. de diámetro sin afectación ganglionar ni metástasis.

* Estadio II.

Un tumor de menos de 5 cm. de diámetro con ganglios axilares afectados pero móviles sin metástasis a distancia, o bien un tumor mayor de 5 cm. sin afectación ganglionar y sin metástasis a distancia.

* Estadio III.

Todos los cánceres de mama de cualquier tamaño con posible afectación cutánea, fijación al pectoral y a la pared torácica, y afectación ganglionar que incluye ganglios

axilares y de la cadena mamaria interna, fijos, pero sin metástasis diseminadas.

* Estadio IV.

Cualquier forma de cáncer de mama con o sin afectación ganglionar, con o sin fijación al pectoral, con o sin ulceración cutánea o con o sin fijación a la pared torácica, pero con metástasis a distancia.

Cierto número de factores influyen sobre el pronóstico del cáncer de mama, que según Visscher y cols.⁹⁴ son los siguientes:

- Tamaño del tumor primitivo
- La afectación ganglionar linfática y el número de ganglios que tienen metástasis
- El tipo histológico y el grado del tumor
- La presencia o ausencia de receptores de estrógeno y de progesterona
- La tasa de proliferación del tumor y la aneuploidia
- La presencia de oncogenes amplificados o activados
- El grado de angiogénesis en el tumor
- La presencia de enzimas, como la catepsina D y la estromalisina

Otros signos obvios de mal pronóstico incluyen el edema extenso o la presencia de múltiples nódulos en la piel de la mama, la fijación a la pared torácica, la extensión a los ganglios linfáticos de la mamaria interna, las metástasis supraclaviculares, el carcinoma inflamatorio y por supuesto, las metástasis a distancia.

- Clasificación TNM

En general es un criterio generalizado aceptar como forma práctica y unificada de valorar y encuadrar los cánceres de mama de acuerdo a la clasificación TNM que permite de forma precisa establecer parámetros generales en los cuales es siempre clasificable cualquier tipo de tumoración maligna que pueda presentarse en la clínica, en este caso en relación al cáncer de mama.

Aunque ésta es sobradamente conocida, creemos conveniente aclarar que el epígrafe "T" se refiere al tamaño del tumor, en tanto que los epígrafes "N" y "M" se refieren a la presencia de adenopatías y metástasis a distancia apartado éste que ya ha sido tratado en nuestro trabajo en relación a posibles vías de diseminación. Así, la citada clasificación queda conformada de la siguiente forma:

T₁ : tumor < 2cm. de diámetro máximo.

T_{1a} : < 0,5cm.

T_{1b} : > 0,5 y < 1cm.

T_{1c} : > 1 y ≤ 2cm.

T₂ : tumor > 2cm. y ≤ 5cm. de diámetro máximo.

T₃ : tumor > 5cm. de diámetro.

T₄ : tumor de cualquier tamaño con edema cutáneo, enrojecimiento de la piel o afectación de la pared costal:

T_{4a} : afectación de la pared costal.

T_{4b} : afectación de la piel, ulceración, nódulos satélites sobre la misma mama, piel de naranja o edema cutáneo.

T_{4c} : afectación de la pared costal y de la piel.

T_{4d} : carcinoma inflamatorio.

N₀ : no se palpan ganglios.

N₁ : metástasis ganglionares axilares homolaterales.

N_{1a} : micrometástasis subcapsular.

N_{1b} : nódulo de mayor tamaño < 2cm.

N_{1c} : ganglio > 2cm.

N₂ : metástasis axilar con rotura capsular.

N₃ : metástasis en la cadena mamaria interna.

M₀ : no hay metástasis a distancia.

M₁ : metástasis a distancia o supraclaviculares homolaterales.

- Tumores Malignos Mamarios extraglandulares

La neoplasia maligna puede surgir de la piel de la mama, de las glándulas sudoríparas, de las glándulas sebáceas, del pelo o de los tejidos conectivos y del estroma graso.

Estos tumores son idénticos a sus homólogos en otras partes del cuerpo. Los que crecen a partir de la piel, lo hacen como carcinoma basocelular o epidermoide. Los cánceres de los anejos cutáneos crecen como carcinoma de la glándula sudorípara o sebácea. Los tumores malignos del estroma interlobulillar son, por supuesto, sarcomas e incluyen fibrosarcomas, mixosarcomas, liposarcomas, angiosarcomas, condrosarcomas y sarcomas osteogénicos, estos últimos derivados primariamente de la diferenciación metaplásica de los fibroblastos.

Como regla general, los sarcomas aparecen en el mismo espectro de edades que los carcinomas y difieren principalmente en su tasa de crecimiento. Tienden a producir masas grandes, voluminosas,

carneosas, que causan un rápido aumento del tamaño de la masa y considerable distorsión del contorno mamario. La fijación a la piel y la ulceración son quizá más frecuentes en estos tumores de rápido crecimiento que en los carcinomas.

Los sarcomas como grupo metastatizan con frecuencia por vía hematológica a órganos distantes, especialmente a los pulmones. El pronóstico es malo en estos casos. Los angiosarcomas en concreto, son los tumores mamarios más rápidamente mortales.

9. DIAGNÓSTICO DE LA PATOLOGÍA MAMARIA EN EL VARÓN

SEMIOLOGÍA GENERAL

Signos primarios

- Masa

Muy frecuentemente el primer dato por el que acude a la consulta un varón portador de un cáncer de mama (80%) es la presencia de una tumoración en la región mamaria, más frecuentemente en región retroareolar o zona periareolar, lo que en general viene a ocurrir cuando el cuadro, ya detectable por simple exploración clínica, lleva entre 10 y 18 meses de evolución. Las causas de este poco explicable retraso pueden tener relación con:

- La rareza del cuadro
- La despreocupación personal, que puede relacionarse con el primer apartado

- Un cierto grado de vergüenza personal (patología relacionada especialmente con mujeres)
- Poca accesibilidad a programas de detección precoz.

Puede ser una masa única o múltiple del seno de la glándula, que requerirá por parte del clínico para su diagnóstico inicial y diferencial el estudio de sus específicas características morfológicas tales como la densidad, el tamaño, la historia natural de su desarrollo y las características del borde de la/las masas presentes. En principio, esta primera parte de la exploración clínica no reporta los posibles inconvenientes que pudieran presentar las mamas femeninas, en función básicamente del propio volumen mamario a explorar, muy favorecido en el varón por su escaso desarrollo, lo que las hace muy susceptibles a una detallada y precisa exploración manual.

En general, el carcinoma medular y el carcinoma coloide son masas circunscritas de alta densidad. El carcinoma intraquístico también muestra alta densidad, pudiendo sólo demostrarse la masa después de la extracción por punción del contenido del quiste.

Los hematomas pueden presentarse como lesiones densas, que desplazan las trabéculas a su alrededor. La historia de un traumatismo previo o la existencia de terapia con anticoagulantes, son datos importantes de la historia clínica que pueden orientar el diagnóstico hacia este tipo de patologías.

El fibroadenoma gigante es una lesión benigna, aunque, en ocasiones, también puede ser maligna. Es una tumoración de gran

tamaño y baja densidad, que ocupa toda la mama y de superficie más o menos biselada lo que puede apreciarse claramente tras una detenida exploración de la mama.

Los quistes son redondeados u ovoides, aunque también pueden ser lobulados. Son densos y de borde bien definido. Ocasionalmente puede encontrarse un halo radiotransparente alrededor de la lesión.

La causa más frecuente de lesiones solitarias de borde irregular es el carcinoma. Sobre la base de que cualquier tumoración mamaria debe seguir un proceso diagnóstico para determinar su benignidad o malignidad, en estos casos de lesiones solitarias de bordes irregulares el estudio es de clara necesidad y en su caso con carácter preferente para descartar o confirmar la presencia de un carcinoma. Habitualmente la presencia de espículas radiadas presentes en los estudios radiológicos (que más adelante comentaremos) demuestra la existencia de una reacción escirra muy frecuente en el carcinoma.

La presencia de lesiones malignas multifocales no es frecuente pero puede ocurrir en una o en las dos mamas. Cuando no han pasado 5 años de la extirpación de un tumor en una mama, es difícil hacer el diagnóstico diferencial en la mama contralateral, entre un tumor primario y posibles metástasis del tumor anteriormente extirpado.

Las lesiones con un borde liso y a la par irregular en otras zonas de la misma lesión pueden coincidir, siendo más frecuentemente encontradas en el carcinoma que acompaña a displasia de la mama. Sobre el riesgo potencial de degeneraciones malignas en las lesiones

displásicas ya hemos realizado comentarios anteriores, por lo que en casos de duda deben extremarse las medidas diagnósticas que permitan detectar un carcinoma en el contexto general de una mama displásica, y proceder a su tratamiento. Evidentemente este tipo de lesiones no se presentan en el varón dado el escaso desarrollo de su parénquima glandular.

- Lesiones difusas de la mama.

Dentro de este apartado realmente se encuentran englobadas una serie de cuadros cuya característica común es la de presentar una afectación difusa de la mama. Estas son:

- Infiltración carcinomatosa.
- Linfoma.
- Fibroadenosis.
- Infección.
- Hematomas difusos.
- Adenosis.
- Papilomatosis.

Creemos suficiente su enunciado (por cuanto un análisis detenido de los mismos nos apartaría claramente de los objetivos trazados para este capítulo) para tenerlos en cuenta a la hora de estudiar una mama de estas características y proceder en su caso al diagnóstico diferencial consiguiente por cuanto cuadros como la adenosis, los hematomas difusos, o los fibroadenomas no van a presentar un curso evolutivo que pudieran poner en riesgo la vida del sujeto, en tanto que otros tales como la infiltración carcinomatosa o el linfoma requerirán inmediato tratamiento para su control médico y/o quirúrgico en su caso.

En cualquier caso, es conveniente citar que en la enfermedad difusa de la mama es importante detectar la presencia de formaciones circunscritas, microcalcificaciones, el tipo y grado de infiltración de tejido adiposo, así como la densidad y contorno de la piel engrosada, ya que es difícil una diferenciación radiológica entre infiltración carcinomatosa, mastitis, edema mamario y otras causas como un hematoma difuso.

- Calcificaciones

El análisis de las calcificaciones constituye uno de los aspectos de mayor importancia en radiología mamaria, habida cuenta de que su presencia puede constituir el único hallazgo de un cáncer de mama clínicamente oculto. Por el momento, ninguna otra técnica diagnóstica permite la detección de microcalcificaciones como la mamografía, pues si el análisis de un nódulo se beneficia de la ecografía, no ocurre lo mismo con las microcalcificaciones aisladas, que sólo resultan detectables con aquélla. Pero para ello la técnica mamográfica ha de ser correcta, resultando esencial para su análisis la ampliación directa con foco fino e incluso la sobreexposición de la placa mamográfica, aspectos estos que comentaremos cuando exponamos los distintos medios diagnósticos de que disponemos en relación al cáncer de mama.

En general podríamos definir que las calcificaciones son un hallazgo que se presenta con cierta frecuencia y que la gran mayoría de ellas corresponden a procesos benignos. Desde otro punto de vista podríamos aclarar que no existe unanimidad para establecer el límite entre calcificación y microcalcificación en mamografía, aunque pueden considerarse como microcalcificaciones aquellas que poseen un tamaño menor o igual a 1 mm.

Las calcificaciones mamarias, debiendo entenderse que en este momento nos referimos a ellas con carácter general, es decir para todas aquellas que pudieran presentarse en ambos sexos (sumamente más frecuentes en la mama femenina), poseen diferentes orígenes:

- Lobulillar.
- Ductal o canalicular.
- Otros orígenes: periductales, arteriales, etc.

En relación con las calcificaciones lobulillares parecen tener cierta relación entre la dilatación patológica lobulillar y la aparición de calcificaciones en su interior tal vez debido a la permanente retención de secreciones en su interior. Este tipo de calcificaciones suelen asociarse a procesos benignos como ectasia microquística adenosis esclerosante, y a lesiones como la hiperplasia lobulillar atípica. Con frecuencia son bilaterales y se encuentran distribuidas de forma difusa por amplias zonas del cuerpo fibroglandular.

Las calcificaciones de los microquistes adoptan una forma semilunar, debido a la sedimentación cálcica en la parte más declive de la cavidad quística, lo que hace que en la proyección lateral adopten una forma parecida a tazas de té. En proyección craneocaudal en el estudio mediante mamografías, su morfología varía, apareciendo de forma circular con centro claro, cuya densidad es variable según su tamaño.

Las calcificaciones de las adenosis esclerosante muestran una densidad homogénea, morfología regular y redondeada, simulando “perlas calcáreas”, a menudo dispersas en un parénquima fibroscleroso denso. Suelen ser numerosas y su tamaño está determinado en general por el grado de fibrosis asociada, siendo por

lo común más pequeñas (puntiformes) cuanto mayor sea éste. Estas mismas calcificaciones pueden aparecer en la hiperplasia lobulillar atípica o, más rara vez en el carcinoma lobulillar in situ. Estas entidades deben sospecharse ante la presencia de calcificaciones de tipo lobulillar, con variaciones en formas, tamaños y densidades.

Calcificaciones ductales en general son más asociables, si su número y características lo sugieren, a la presencia de un carcinoma ductal infiltrante, aún cuando pueden aparecer en el transcurso de procesos benignos. Aunque el mecanismo exacto de producción no es del todo conocido, se acepta que se originan a partir de la calcificación de restos celulares necróticos o de secreciones celulares activas mucinosas y proteínicas. Estas calcificaciones se encuentran constituidas por fosfatos tricálcicos y cristales de hidroxapatita. Entre las lesiones benignas que cursan con calcificaciones canaliculares cabe citar la mastitis de células plasmáticas y la hiperplasia ductal.

La ectasia ductal crónica o mastitis plasmocitaria produce calcificaciones muy típicas de tipo pericanalicular e intracanalicular. Las periductales, en general bilaterales y difusas, son las más frecuentes, adoptando una forma alargada u ovalada con centro claro y orientadas hacia el pezón siguiendo el trayecto de los galactóforos. Las intraductales se presentan como calcificaciones densas, uniformes y alargadas (forma de lanceta), a menudo ramificadas, dibujando el conducto galactóforo.

Las calcificaciones de la hiperplasia ductal pueden ser muy polimorfas (lineales, en bastón, puntiformes, etc.), planteando grandes dudas diagnósticas, por lo que la biopsia resulta obligada en

muchos casos, teniendo en cuenta además la posibilidad de que se trate de lesiones con atipias celulares.

Clásicamente se ha descrito una serie de características que orientan a favor de la naturaleza maligna de las microcalcificaciones. De todas ellas

- La forma
- El tamaño
- La densidad

tienen mayor importancia que el número real de microcalcificaciones. En relación con la forma a la que hemos aludido, las calcificaciones de tipo maligno pueden adoptar las siguientes formas, a menudo combinadas:

- Granulares, muy finas, puntiformes o ligeramente alargadas, por lo común muy numerosas y con tendencia a constituir agrupamientos irregulares.
- Irregulares, en forma de granos de sal, de bordes angulados y diferentes densidades. También pueden encontrarse en hiperplasias lobulillares y ductales atípicas.
- Moldeadas, las más típicas de carcinoma: fragmentadas, de forma alargada, curvilínea, ramificada, irregular o vermicular, por tratarse de moldes de zonas de la luz canalicular. También presentan diferentes densidades entre unas y otras. Resultan tan típicas, que para algunos autores, la sola presencia de una o varias de ellas permite establecer el diagnóstico de carcinoma ductal.

En relación a las citadas calcificaciones de otros orígenes, podemos encontrar las siguientes:

- Calcificaciones dérmicas. Las más frecuentes son las de las glándulas sebáceas, que son superficiales, puntiformes, redondeadas u ovaladas con centro radioluciente (forma de anillo), del tamaño de los poros cutáneos, con frecuencia en gran número y visibles en más del 1% de la mamografías.
- Calcificaciones arteriales. Las calcificaciones ateromatosas son muy frecuentes, especialmente visibles en mujeres ancianas, dibujando las arteriolas en forma lineal y discontinua (forma “en rail”).
- Liponecrosis microquística calcificante. Las calcificaciones, únicas o múltiples, adoptan una forma anular y se disponen en la superficie y la periferia de pequeños quistes oleosos producidos por necrosis grasa traumática.

Como complemento a lo anteriormente expuesto, la nomenclatura del Colegio Americano de Radiología (ACR) y en relación a calcificaciones o microcalcificaciones detectables bajo técnicas mamográficas, las clasifica con carácter predictivo en:

- Normalmente benignas
- Indeterminadas
- Con alta probabilidad de malignidad

Dentro de las integradas en el primer apartado (normalmente benignas) podrían ser citadas aquellas que tienen aspecto de “cáscara de huevos” y que corresponden generalmente a calcificaciones que se

ubican en la pared de los quistes. Pueden encontrarse también las que tienen aspecto “redondeado” que siendo menores de 1mm habitualmente se originan en los lobulillos y generalmente deben relacionarse con la presencia de adenosis, aunque deben considerarse junto a su aspecto, también el carácter distributivo de ellas.

Un segundo apartado que englobaría los dos últimos citados en nuestra clasificación serían las siguientes:

- Microcalcificaciones agrupadas
- Microcalcificaciones lineales
- Microcalcificaciones segmentarias
- Microcalcificaciones regionales
- Microcalcificaciones difusas

Deben entenderse como microcalcificaciones agrupadas a aquel conjunto de ellas que se concentran en un pequeño volumen de tejido no superior a 1 cm³. Las lineales son aquellas que se disponen, como su nombre indica, en línea pudiendo esta hacer una o varias ramificaciones. Las microcalcificaciones segmentarias son aquellas que se disponen a lo largo de un conducto y de sus ramas lo que puede sugerir la presencia de un cáncer multifocal, aunque la disposición segmentaria también puede presentarse en algunas lesiones benignas. Las microcalcificaciones regionales se distribuyen en un gran volumen de la mama lo que podría ser interpretado como una no distribución ductal. No sugieren habitualmente malignidad en la mama. Igual sucede con aquellas difusas que se distribuyen por una gran parte de la mama. Igual que en el caso anterior pueden ser más sugestivas de benignidad que de malignidad.

Para Feig ⁹⁵ y Sickles ⁹⁶, es muy importante que se analicen según la configuración de cada elemento y su distribución, de tal forma que las calcificaciones con mayor perfil de malignidad serían aquellas que se encuentran unilateralmente y agrupadas, proponiendo los autores que un número de cinco o más calcificaciones indeterminadas de nuestros comentarios anteriores deberían ser biopsiadas de forma reglada.

Signos secundarios

- Estado de la piel.

El engrosamiento y/o la retracción de la piel, localizado o generalizado, puede ser visto en presencia de lesiones de la mama o secuelas de patologías de la misma. En el cuadro siguiente, siguiendo lo propuesto por Hommer ⁹⁷ indicamos las causas más frecuentes:

LOCALIZADO	DIFUSO
Carcinoma	Carcinoma inflamatorio
Absceso	Metástasis
Mastitis plasmocitaria	Linfoma
Traumatismos (<i>secuelas</i>)	Colagenosis
Mastitis	Mastitis
Biopsia previa	Mama operada y radiada
Cicatrices	Hematoma difuso
Alteraciones dermatológicas	Mastitis ganglionar (<i>obstrucción linfática en axila</i>)
	Obstrucción Cava Superior (<i>Insuficiencia Cardíaca</i>)
	Anasarca

Es más frecuente encontrar engrosamientos de la piel en los casos subsiguientes a la presencia de abscesos, realizaciones previas de biopsias, traumatismos, patología dermatológica y en la presencia de un carcinoma que haya invadido la misma. Por el contrario, la piel suele estar localmente retraída como consecuencia de la presencia de una cicatriz (por intervención previa o cualquier otra maniobra quirúrgica), como consecuencia del tratamiento quirúrgico de un absceso, o como secuela posterior a un traumatismo. Evidentemente en este apartado debe, igualmente que en el anterior, añadirse la presencia de un cáncer invasor de estas estructuras.

Absolutamente relacionado con este apartado se encuentra la presencia posible de “piel de naranja”. Como bien recoge Tusquets ⁹⁸, en los casos en los que el tumor ha sobrepasado la glándula se produce la inmediata invasión del tejido celuloadiposo periglandular propagándose a continuación hacia la piel y tejidos adyacentes tales como fascias, áreas musculares, zona esternal, áreas costales. En el punto concerniente a la piel, es constatable la presencia de un edema que se origina por bloqueo de los linfáticos profundos del corion que impide el normal flujo de líquido intersticial. La presencia de esta retención hace que la piel se edematice haciendo rodete alrededor de los poros glandulares y los folículos pilosos que permanecen anclados en profundidad, lo que la asemeja morfológicamente a la piel de una naranja o en algunas otras comparaciones a la piel de un cerdo. Queda pues claro que en estos casos no existe una infiltración de las estructuras dérmicas o epidérmicas por la neoplasia.

Las áreas que en principio se afectan más precozmente será la zona periareolar de los cuadrantes inferiores (mucho más marcadamente en las mujeres que en los hombres en base a la

diferencia existente entre ambos del volumen mamario y el diferente plano de gravedad que se establece en ambos casos).

Otro capítulo de especial importancia es la presencia de la retracción del pezón que puede presentarse tanto en el cáncer de la mama en las mujeres como en la de los varones. Es bien cierto que existen de forma frecuente inversiones del pezón que carecen de significación patológica y que en general se deben relacionar con el acortamiento de los ductos y bandas fibrosas. Como consecuencia de ello, el pezón presenta un aspecto invaginado que con las simples maniobras de exploración clínica puede ser desinvaginado dado el carácter elástico de la afectación.

El problema es claramente distinto en los casos en los que, sin historia previa de umbilicación del pezón, esta aparece acompañada o no de secreción sanguinolenta. Generalmente el cuadro se plantea de forma asimétrica. En estos casos debe descartarse una lesión de tipo neoplásico retroareolar que se puede fijar a los tejidos superficiales produciendo edema e infiltración lo que provocará pérdida de la elasticidad que hemos referido anteriormente y por consiguiente la retracción irreversible del pezón. En el varón, junto a la retracción del pezón, debe valorarse también la desviación del pezón como consecuencia de su invasión desde los planos retroareolares.

En cualquier caso en los que se detecte una invaginación del pezón que no pueda reducirse mediante su manipulación y que haya acontecido de forma reciente sin historia previa de ella, deben ponerse en marcha los medios diagnósticos que descarten la presencia de una neoplasia. Debe tenerse en cuenta, que este cuadro

puede presentarse también acompañando a procesos benignos como infecciones, inflamaciones (abscesos, tuberculosis, etc...), que indudablemente irán acompañados de su patología clínica específica.

No debemos terminar este apartado sin hacer, al menos una breve referencia a la presencia de áreas eczematosas en el complejo areola/pezón. Generalmente, no tienen más significación clínica que la presencia de una lesión por una dermatopatía (dermatitis, eczemas de contacto o irritativos), pero debemos recordar que es el signo de comienzo de la enfermedad de Paget. Debemos tener presente este cuadro en toda persona que presente este tipo de lesión, tanto si se acompaña de la presencia de un nódulo retromamario, como si no somos capaces de ponerlo en evidencia.

- Asimetría mamaria

Es un hecho normal el que ambas mamas, sobre todo y más marcadamente en las mujeres sean asimétricas sin que esto implique ninguna significación clínica. No obstante, no debemos olvidar que tumores de mediano o gran tamaño pueden traducirse a la inspección clínica en la presentación de una asimetría mamaria. En el caso del varón, la asimetría mamaria en general se encuentra relacionada con la presencia más o menos clara de una ginecomastia de la que hemos comentado sus aspectos clínicos anteriormente, aunque en algunas circunstancias, esta asimetría realmente puede estar causada por un cáncer de mama.

La asimetría de la densidad de ambas mamas cuando además se asocia a masa palpable, es indicación de biopsia-aspiración. En aquellos casos en los que no es objetivable la presencia de una masa

palpable, puede realizarse una ecografía al menos inicialmente que descarte una patología asociada y de entre ellas alguna neoplasia en la mama.

También es valorable la asimetría de los conductos en cuanto a tamaño y número. Una densidad aumentada y difusa de toda la mama es un hallazgo tardío de las formas infiltrantes difusas del carcinoma.

- Cambios en la vascularización

No es un dato valorable con facilidad por cuanto un incremento de la misma puede ser normal e incluso más marcado en las personas mayores con mamas voluminosas, generalmente como consecuencia de los tractos venosos más superficiales. No obstante no se debe olvidar que coexistente con el cáncer de mama (con una alta correlación con la presencia de sarcomas mamarios) puede coexistir una hipervascularización de la mama que puede acompañarse de un enrojecimiento cutáneo.

En cualquier situación no debemos olvidar que en un buen número de lesiones benignas puede apreciarse la presencia de hipervascularización cutánea. Por tanto, al igual que comentábamos anteriormente, el incremento en la vascularización de la mama únicamente nos debe poner en estado de alerta para descartar la presencia de un cáncer de mama sin necesariamente presentarse una clara relación entre incrementos vasculares y cáncer.

- Disociación del tamaño de la lesión

Es sumamente frecuente que el tamaño del cáncer que se detecta mediante la exploración clínica de la paciente no concuerde con las medidas exactas que sobre él mismo se determinen tras la realización de una mamografía y la medición de ésta en la misma. Es el llamado “signo de Leborgne” que viene a indicar el hecho de que en las lesiones malignas, el tamaño de la lesión por palpación es superior al que se detecta por mamografía. La causa probablemente pueda residir en la presencia no discernible por el explorador del edema peritumoral existente.

- Borrosidad peritumoral.

Es un dato relacionable con lo anteriormente expuesto ya que es frecuente la existencia de un área de mala definición alrededor de los tumores malignos especialmente en tumores muy agresivos y que al igual que en el anterior caso es probablemente debido a la presencia del edema peritumoral.

- Secreción por el pezón

Conceptualmente la telorrea es el término con el que se denomina a la secreción anómala por el pezón que tiene lugar de forma espontánea ocurrida fuera de los periodos de embarazo o lactancia. En general, puede aceptarse que el 3 – 10 % de las pacientes que acuden a consulta por sospecha de patología mamaria presenta únicamente este síntoma de forma primaria, siendo la gran mayoría debidas a causas benignas, en tanto que únicamente un 2% de ellas pueden ser secundarias a la presencia de una lesión maligna de la mama.

Debe diferenciarse entre el derrame que se presenta por el pezón cuyo origen es extramamario que recibe el nombre de galactorrea, siempre de tipo lactescentes y que se exteriorizan por varios orificios y de forma bilateral y aquellos otros que tienen un origen mamario que pueden exteriorizarse por uno o varios conductos y que son orientativos de una lesión mamaria de la propia glándula y que recibirán el nombre de telorrea.

Zorzona ⁹⁹, recoge una muy exacta relación de causas de ambos tipos de derrames:

- *De origen Extramamario*
 - En relación con el Sistema Nervioso Central
 - Causas inflamatorias (meningitis, encefalitis)
 - Tumores hipofisarios, pinealomas, gliomas
 - Causas Endocrinas
 - Funcionales (neonatales, tiroideos, hipogonadismos)
 - Tumoraes (suprarrenales, renales)
 - Estímulos locales
 - Toracotomías
 - Traumatismo torácico
 - Herpes Zoster torácico
 - Medicamentosas
 - Psicofármacos (fenotiacidas, ansiolíticos, antidepresivos)
 - Opiáceos: Codeína, morfina
 - Hipotensores

- Hormonas(anticonceptivos hormonales, corticoides)
- Otros (cimetidina, digitálicos...)

- *De origen mamario*
 - Infecciones
 - Galactoforitis
 - Mastitis
 - Abscesos
 - Displasias
 - Proliferativas (hiperplasia epitelial, papilomatosis, adenosis)
 - Regresivas (ectasia ductal, quistes)
 - Tumorales (papiloma intraductal, carcinomas)

Aún siendo importante un análisis de cada una de las causas expuestas, resulta evidente que el origen de estos derrames puede estar localizado en la propia pared del conducto, lo que implicaría la sospecha de proliferaciones malignas o benignas de la propia pared, o la presencia de infecciones o bien, la necrosis del tejido o la presencia de alteraciones vasculares debidas a la lesión de los vasos tributarios del mismo. También, el origen de estos derrames puede estar localizado fuera de la pared del conducto, pudiendo concurrir en este apartado, no sólo lesiones neoplásicas de la glándula, sino además, procesos inflamatorios que originen destrucción y edema de los mismos.

En relación con el aspecto que presenten, éstas pueden presentar los siguientes:

- Purulento (más frecuentemente relacionables con abscesos mamarios)
- Lechoso (generalmente tienen un origen extraglandular)
- Verdoso o marrón (en relación con enfermedades benignas: ectasia ductal o cambios fibroquísticos)
- Seroso o sero-sanguinolento o hemorrágico (en relación con la presencia de un papiloma intraductal o un cáncer de mama)

En general puede afirmarse que en principio, las causas de origen sistémico provocan habitualmente secreciones bilaterales, en tanto que las unilaterales suelen estar relacionadas con lesiones glandulares benignas o malignas. En este sentido cabría aún especificar que cualquier tipo de secreción mamaria en el varón es siempre significativa y generalmente se encuentra relacionada con una lesión neoplásica de mama.

- Ulceración de la piel.

Es un signo de mal pronóstico por cuanto la lesión en su progresión e invasión de los tejidos pericircundantes ha invadido la dermis y epidermis. La presencia de una úlcera habitualmente sobreinfectada que despiden un olor desagradable y que sangra al mínimo contacto con ella, es lo que caracteriza esta fase avanzada del cuadro que estudiamos. Una variante de posible presentación es la presencia del carcinoma en coraza (que presenta atrofia epidérmica junto a edema en dermis con infiltración linfoplasmocitaria perivascular y linfática).

Una forma muy rara de presentación en la que no se presenta ulceración de la piel, pero existe afectación de ella es el llamado carcinoma telangiectásico o erisipeloide descrito por Haagensen ¹⁰⁰, que se caracteriza por la presencia de nódulos violáceos múltiples en la piel del tórax, la mama y el cuello que son la consecuencia de la infiltración por las células neoplásicas de los vasos sanguíneos superficiales que se observan dilatados y con finas paredes. Como es deducible, este tipo de presentación también tiene un mal pronóstico en base a la diseminación hematógena que presenta en los momentos del diagnóstico.

- Adenopatías axilares

Bien en el caso de que sean demostrables mediante exploración clínica, o bien en el caso en que puedan ser puestas de manifiesto mediante la indicación de pruebas complementarias diagnósticas (mamografía principalmente o ecografía), la presencia de adenopatías regionales, generalmente son indicativas de una lesión maligna de la mama, aún cuando sin olvidar que pueden estar presentes coexistiendo con procesos benignos de tipo inflamatorio al que acompañan unidos a los signos clínicos específicos de éstos.

MÉTODOS DE EXPLORACIÓN

- Inspección visual

Antes de proceder a la palpación, el médico debe sentarse delante del paciente, que ha de estar desnudo hasta la cintura, y ha de proceder a la inspección de la mama. Para ello, la o el paciente debe estar sentado con el tórax desnudo hasta la cintura. La posición debe acompañarse también de la disposición de los brazos alternativamente en alto y en reposo a lo largo del cuerpo a

indicación del explorador. Cuando el explorador así lo indique deberá realizar contracciones de los pectorales. Todas estas maniobras acompañantes tendrán como fin el poner de manifiesto alteraciones morfológicas o retracciones cutáneas que sean sugestivas de patología.

En cualquier caso, el objetivo de la inspección clínica será la determinación de los posibles cambios en relación con el tamaño y la morfología de la mama, claramente variables entre mujeres y en menor medida entre los varones. Dichos cambios podrán estar en relación de forma común para ambos sexos con:

- Factores genéticos
- Edad
- Estado nutricional

Influyendo en la mujer cualquier tipo de antecedente obstétrico y sin duda el estado perinatal (embarazo y lactación).

Es un hecho habitual que la mama presente asimetrías leves tendiendo a estar más desarrollada o voluminosa la mama derecha (situación inversa que se produce en pacientes de uso predominante del brazo izquierdo) por el mayor desarrollo de la musculatura pectoral. Cuando existe una clara diferencia entre ambas, lo que conocemos con el nombre de anisomastia, deberemos constatar el tiempo en que este hecho se ha producido por cuanto puede estar en relación con procesos inflamatorios, tumorales etc. Es necesario indicar el grado de ptosis (siempre parámetro selectivo en las mujeres), lo que se puede valorar en una escala de 0 a 5 dependiendo de la existencia o no del pliegue submamario y/o lo acentuado del

mismo. En el varón este parámetro no es posible determinarlo dado el escaso volumen de la mama y su mínimo grado de ptosis.

Está claro que deberán consignarse la posible presencia de áreas de retracción cutánea, zonas de protusión o tumefacciones, presencia de edemas, cambios inflamatorios o de coloración como datos más significativos, así como cambios en el grado de pigmentación o de conformación en la areola o en el pezón, generalmente estos últimos en relación con el embarazo o la lactancia en la mujer (hipertrofia de los tubérculos de Montgomery, considerados hoy como glándulas mamarias accesorias). La presencia de venas subcutáneas dilatadas, cuando acontece de forma bilateral puede carecer de significación, en tanto que su presencia de forma unilateral puede ser relacionada con la presencia de un carcinoma mamario.

- Exploración física (palpación)

La exploración física de la mama es básicamente la que realiza la mano. Hoy podríamos estudiarla bajo dos tipos de aspectos: la que denominaremos “clínica” que es la que realiza el médico y la “autoexploración”, que sería aquella que se realizaría uno a sí mismo él o la paciente. Puente Domínguez ¹⁰¹ ha comparado este tipo de exploración como la mamografía y la estima superior no sólo a éstas sino a cualquier otro tipo de exploración radiográfica utilizada en la clínica habitual, al considerar que es más inteligente, más inofensiva y más económica.

Sistematizadamente podemos definir tres posiciones para explorar la mama femenina (de las que con certeza la tercera de ellas deberá ser descartada al explorar la mama del varón), esto es:

- Paciente en decúbito supino con la mano del lado que va a ser explorado bajo la cabeza (opcionalmente se puede colocar una almohadilla en la espalda que procure elevar el hombro. El explorador en este caso se situará a la derecha del/de la paciente

- Paciente sentada/o con el torso erecto y los brazos dispuestos paralelamente al cuerpo. El explorador en este caso se situará frente al/la paciente.

- Paciente en pie con el torso flexionado de tal forma que las mamas cuelguen, maniobra ésta que, como comentábamos anteriormente no son realizables en el contexto general de la exploración de patología en el varón.

En la mujer la exploración por palpación está sujeta a cambios importantes de tipo individual y temporal. Así podremos conceptualizar como factores variantes la edad, la cantidad de panículo adiposo extraglandular, y el momento del ciclo menstrual en que se realiza la exploración especialmente en pacientes que presentan altos grados de tensión premenstrual. Estos hechos no concurren en la patología mamaria del varón. Sin embargo, en ambos casos (varón y mujer) es obligado seguir una línea conductual en la exploración manual, de tal forma que comenzando por un cuadrante (generalmente el superointerno) se progrese por el resto de los cuadrantes en el sentido de las agujas del reloj.

La palpación en sí debe realizarse con la palma de los dedos sin efectuar presión (palpación superficial) de forma inicial, para pasar

después a realizar una palpación profunda de la mama aprisionando la glándula sobre el plano músculo-esquelético evitando en estas maniobras realizar palpación bidigital a modo de pellizco que habitualmente conduce a errores de interpretación. En cualquier caso, la palpación debe ir encaminada a obtener información de los siguientes puntos:

- Características de la glándula y sus límites
- El tipo de su superficie (lisa o irregular)
- Los cambios de consistencia y elasticidad
- El dolor a la presión en puntos determinados
- La existencia de tumoraciones (de las que ya hemos hecho comentarios precedentemente)

El resultado de dicha exploración deberá referirse en una ficha o en la historia clínica con clara reseña del cuadrante y área del mismo en el que se localiza la lesión, si esta es difusa, si es única o múltiple, el tamaño medido en centímetros, la sensibilidad, la consistencia (pétrea, elástica, renitente, dura o blanda) junto a los cambios cutáneos que hayan podido observarse (sobre los cuales hemos realizado comentarios precedentemente).

La exploración del pezón y la areola debe realizarse al final de la exploración, descartando o confirmando retracciones o umbilicaciones así como la presencia o ausencia de nódulos retroareolares o desviaciones persistentes del mismo. Igualmente se hará constancia de la presencia de áreas eczematosas por la relación existente entre éstas con la enfermedad de Paget. En el caso de

secreciones por el pezón deberá dejarse constancia si se producen uniorificialmente o por distintos orificios así como si es espontánea o provocada y la lateralidad de ella referida a la exploración por cuadrantes.

La exploración clínica se completará con la palpación de los territorios linfáticos de la mama, esto es: la cadena ganglionar axilar y las fosas supraclaviculares. Cada una de ellas requiere una posición distinta de las anteriormente expuestas de tal forma que para el caso de las cadenas ganglionares axilares el explorador se situará frente al paciente examinando la axila contralateral maniobrando con la otra mano el brazo del paciente para conseguir la mayor relajación posible del bloque muscular, procediendo a palpar desde el vértice axilar hasta la base desplazando suavemente los dedos sobre la parrilla costal y buscando especialmente completar la exploración de las cuatro paredes de que consta el hueco axilar.

Para la exploración de las fosas supraclaviculares, el explorador deberá situarse a espaldas de la paciente dominando de esta forma ambas fosas supraclaviculares y las cadenas yugulares.

En cualquier caso esta exploración deberá dejar constancia de la ausencia o presencia de adenopatías que aparecerán como nodulaciones que resaltan al tacto. En este último caso se consignará en la historia clínica el número de ellas, el tamaño, la consistencia, la sensibilidad y el grado de fijación a los tejidos constituyentes de la axila o las fosas supraclaviculares.

La segunda forma de exploración mamaria, es decir la autoexploración es aquella que realiza la mujer o el varón a sí mismo, debiendo hacer constancia de que aquellas la desarrollan con una determinada frecuencia en tanto que éstos prácticamente no la realizan o lo hacen esporádicamente por la baja concienciación que poseen de padecer enfermedades mamarias y lo inusual e infrecuente que resulta la presencia de un cáncer de mama en el varón. De los beneficios o baja importancia de ella pueden obtenerse múltiples opiniones si se refieren a supervivencia final en el tratamiento del cáncer de mama, sin embargo es cierto que la autoexploración puede ayudar a que los pacientes consulten sobre algún tipo de supuesta patología lo que pondrá en marcha un proceso diagnóstico para descartar esta o confirmarla con la indudable ventaja de un diagnóstico mas temprano de la misma y por consiguiente un tratamiento mas precoz que si se realizara él mismo en el contexto general de un programa de screening, mucho mas acentuada nuestra afirmación si se trata de pacientes que por edad aún no han sido integrados/as en los mismos.

La primera fase de la misma será la inspección que se realiza frente a un espejo con los mismos movimientos, partiendo de una posición inicial de brazos apoyados en las caderas, que describimos anteriormente en relación al desplazamiento de los mismos. La palpación, enseñada a los pacientes no se debe diferenciar básicamente de la descrita para la exploración clínica por parte del médico, aún cuando se puede realizar alternativamente a la de seguimiento por cuadrantes, de forma radial y convergente hacia el complejo areola-pezones, o en líneas paralelas unas con otras verticales que comenzarán por un borde de la mama externo o interno hasta llegar al contrario. La palpación podría completarse con el/la paciente en decúbito supino con el brazo homolateral de la mama a

explorar bajo la cabeza realizándose la palpación con la mano contralateral.

El inconveniente de la autoexploración es que en pacientes con cierto grado de inestabilidad emocional puede provocar estados de ansiedad ante el supuesto hallazgo de patología que las más de las veces no se llegan a confirmar por parte del médico.

Nuestros comentarios podrían terminar haciendo referencia a Halsted ¹⁰² - a quien debe la cirugía el inicio científico del tratamiento del cáncer mamario – que decía que en sus diagnósticos clínicos se equivocaba sólo en un 15%, tanto en sentido positivo como negativo. Como es conocido en sus tiempos no se podía contar con técnicas instrumentales y el diagnóstico era básicamente clínico, basándose en gran medida en la inspección y la palpación, dependiendo en gran parte de la experiencia del propio cirujano. Hoy en día, podría afirmarse que el resultado es el mismo, si nos atenemos al trabajo realizado por la Universidad de Göteborg (Suecia) ¹⁰³. En él, durante ocho años, un grupo de radiólogos, cirujanos, patólogos e internistas estudiaron un total de 1.300 mujeres con procesos mamarios; y otro grupo de 400 aparentemente sanas. Todas ellas fueron exploradas con métodos clínicos, radiográficos, termográficos, xerorradiográficos y citológicos. Al concluir el estudio advirtieron todos los especialistas que lo realizaron que el examen clínico, por sí sólo, fue suficiente para diagnosticar con certeza tanto los tumores benignos como los malignos, en una proporción entre el 80% y el 85% de los casos explorados lo que puede correlacionarse con los resultados de los screening de población actuales salvando el hecho de que estos se realizan sobre poblaciones de riesgo en los que el factor de definición principal es la edad, estando en debate hoy en si

dichos estudios deberían no solo abarcar a las pacientes de 50 años hacia adelante o debería empezar el corte en pacientes de mas de 40 años en función del costo/beneficio en relación a la supervivencia de los grupos a análisis siendo claramente partidarios de ello Ellwood¹⁰⁴, Bjurstam¹⁰⁵, Anderson¹⁰⁶.

Con toda seguridad, con la generalización de los programas de cribado de poblaciones de riesgo, en poco tiempo podremos tener cifras fiables para poder cotejar estos datos en relación a la propia población española y así obtener nuestros propios datos habida cuenta de nuestra especial idiosincrasia.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS EN PATOLOGÍA MAMARIA

Determinaciones analíticas

En este apartado deberemos realizar tres grandes grupos de posibles determinaciones analíticas, algunas directamente relacionadas con la patología neoplásica de la mama y otras racionalmente realizables en el comienzo de los estudios de los pacientes cuyos fines estarán encaminados bien a la preparación del acto quirúrgico planteable tras el diagnóstico o bien al conocimiento y diagnóstico de otras patologías coexistentes con la lesión mamaria. De esta forma, las dividiremos en:

- Determinaciones analíticas generales
- Determinaciones hormonales
- Marcadores tumorales y determinaciones inmunohistoquímicas

de las que nos ocuparemos seguidamente mostrando mayor detenimiento en aquellas que resulten de interés especial al tema que nos ocupa.

- Determinaciones analíticas generales.

Dentro de la rutina de estudio de cualquier paciente está la realización estandarizada de un conjunto de determinaciones cuya misión primaria es obtener una información general que permita detectar otros procesos distintos al principal o colaborar en alguna forma al estudio de la propia patología. En la mayoría de los casos esta inicial batería suele dar paso a nuevas determinaciones más específicas que permitan hacer un estudio exhaustivo del paciente. En general en relación con la patología mamaria los criterios que determinan la indicación de estas determinaciones de las mismas son los siguientes:

- * Descartar algún trastorno sistémico

- * Descartar procesos infecciosos

- Hemograma
- Recuento leucocitario y fórmula
- Cultivo (si procede de la zona potencialmente infectada con asociación de antibiograma)

- * Determinaciones preoperatorias

- Hemograma
- Estudio de coagulación y determinación de grupo sanguíneo
- Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)
- Valores bioquímicos en sangre (Glucemia, Urea, Sodio, Potasio, Calcio, Proteínas totales, Albúmina, Trasferasas y

otras enzimas hepáticas, Colinesterasa, Estudio de Lípidos, Bilirrubina total y directa, Creatinina)

* Valoración de repercusiones del tratamiento coadyuvante

- Hemograma
- Recuento y Fórmula leucocitaria
- Valores hepáticos (bilirrubina, enzimas citadas anteriormente)
- Urea y pruebas de función renal

* En seguimiento de pacientes intervenidas de cáncer de mama

- Determinaciones hormonales.

La mayor parte de las veces no guardarán relación con la presencia de un cáncer de mama y si con patología mamaria benigna. Aun a pesar de que se aparta genéricamente de nuestros planteamientos, parece útil dejar constancia de ellas por cuanto de alguna forma pueden ser relacionadas con alteraciones previas que hayan intervenido en la génesis del cáncer o se encuentren relacionadas con ella tal como exponíamos en la parte precedente de nuestro trabajo.

Enfocándolo desde el punto de vista de la patología que se origina en la alteración de las distintas secreciones hormonales, estas podrían agruparse en cuatro apartados:

- Galactorrea (en general deben determinarse la PRL y hormonas tiroideas (TSH y T4 libre) , FSH , LH y GH)
- Presencia de vello periareolar y de la función de las glándulas sebáceas (DHEAS: Estradiol tanto su fracción folicular como lútea, y Testosterona)

- Sospecha de ciclos anovulatorios (FSH, LH, PRL, Testosterona, DHEAS, Progesterona, Estradiol, TSH y T4 libre).
- En Ginecomastias (LH, FSH, PRL, DHEAS, Testosterona, Estradiol, TSH y T4 libre). Debemos recordar en este apartado la importancia de determinaciones ligadas a patología hepática.

(DHEAS: Sulfato-dehidroepiandrosterona. FSH: hormona folículo-estimulante. GH: hormona de crecimiento. LH: hormona luteinizante. PRL: Prolactina. TSH: hormona estimulante del tiroides. T4: tiroxina)

- Marcadores tumorales y determinaciones inmuno-histoquímicas

Corresponden a este apartado un conjunto de moléculas que se encuentran claramente relacionadas con los fenómenos de señalización, división, diferenciación y muerte celular. Por tanto en última instancia pueden aportar información sobre la proliferación celular, la pérdida de regulación de genes supresores, angiogénesis e invasión o metastatización. Esto, que podría concebir un panorama muy esperanzador, hoy en día tienen una utilidad limitada en función de su propio rendimiento lo que implica la necesidad de investigar en este campo con ellos y otros marcadores que puedan ser reconocidos como de mayor utilidad en un futuro. Haremos mención a los distintos parámetros que son hoy de utilidad clínica.

* Marcadores de Secreción.

En este apartado deben contemplarse el CEA (antígeno carcinoembrionario, el CA 15.3 y el Antígeno Polipeptídico Tisular (TPA). De ellos nos ocuparemos individualizadamente.

El CEA se encuentra elevado en el 20 % de los pacientes portadores de un cáncer de mama, pero su sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de esta patología es sumamente escasa ya que puede presentarse en otros tumores sólidos como pudiera ser en los casos de cánceres gástricos y colorrectales al igual que en otras patologías no tumorales tales como hepatopatías, neuropatías, etc... No obstante sí es de utilidad para el control de seguimiento postoperatorio valorando la respuesta al tratamiento complementario y en relación con la aparición de metástasis y/o recidivas tumorales.

El CA. 15.3 igualmente no es especialmente útil para el diagnóstico, pues al igual que en el CEA, su valor puede estar elevado en patologías benignas de la propia mama, en hepatopatías y también en enfermedades autoinmunes o en los casos de sarcoidosis, tuberculosis. Igualmente se eleva ante la presencia de cánceres de pulmón, hígado y ovarios. En los estadios III y IV del cáncer de mama se eleva significativamente pero estos estadios están claramente relacionados con una larga evolución del cáncer mamario como sabemos.

Sin embargo, sí representa una ayuda eficaz en el seguimiento de los pacientes relacionados con la presencia de metástasis a distancia (en la que suele elevarse entre 4 y 12 meses antes de la aparición de clínica derivada de ellas) y para la valoración del tratamiento tras la recidiva tumoral salvo en el caso de recidiva local, estando su sensibilidad muy por encima de la que proporciona el CEA.

El Antígeno Polipeptídico Tisular (PTA) que se ha intentado relacionar con el diagnóstico y seguimiento del cáncer de mama tiene

los mismos problemas que los anteriores pero tiene una menor sensibilidad y especificidad en relación a los citados anteriormente.

* Marcadores de Hormonodependencia.

Genéricamente este grupo lo integran cuatro compuestos: el receptor estrogénico, el receptor de progesterona, el pS2 y las proteínas de choque térmico, de los que expondremos sus características.

.. El receptor de progesterona (RE) es una fosfoproteína de 62,2 Kda que una vez activado por su ligando, el estradiol, actúa como un factor de transcripción nuclear. Del mismo se conocen en la actualidad tres isoformas. La *alfa* se encuentra codificada por un gen que se localiza en el cromosoma 6q24-q27, la *beta* se encuentra en el cromosoma 14q22-24 y la isoforma relacionada con RE-alfa se encuentra en el cromosoma 11q12-q13. En general se muestra positivo en relación con los carcinomas ductales infiltrantes siendo proporcional al grado de diferenciación celular y al tipo histológico, determinándose mejor supervivencia a 5 años para pacientes con RE positivo portadores de este tipo de tumores, sin embargo Fuqua y col¹⁰⁷ no encuentran diferencias significativas cuando el periodo de tiempo evolutivo se prolonga más de los cinco años.

Se ha relacionado el RE con la posibilidad de predecir las posibles recidivas en este tipo de tumores e igualmente para valorar la indicación de terapia hormonal en estos pacientes lo que parece muy indicado, no obstante el 10% de los pacientes con RE negativo también responden a la terapia antiestrogénica o a medidas ablativas hormonales. De otro lado, los pacientes con RE positivo suelen

metastatizar con más frecuencia en huesos en tanto que los RE negativos lo hacen preferentemente en vísceras obedeciendo mejor al tratamiento de las mismas aquellos pacientes que son portadores de RE positivo.

.. El Receptor de Progesterona se codifica por un gen localizado en el cromosoma 11q22-q29, presentando positividad entre el 40 y el 70 % de los casos. Como cita Ruibal ¹⁰⁸ y depende en gran medida del estado del ciclo menstrual en la mujer, siendo más frecuentemente esta positividad en pacientes (mujeres) premenopáusicas. A la hora de su valoración parece que es más fiable para el pronóstico la positividad del Rpg que la del RE por cuanto los pacientes afectos de su positividad muestran un intervalo libre de enfermedad y una mayor supervivencia que los demás pacientes. De otro lado, la negatividad en relación con el RPg se ha demostrado relacionado con un mayor tamaño tumoral y mayor afectación de ganglios axilares.

.. La proteína pS2 inducida por estrógenos y factores de crecimiento es codificada por un gen localizado en el cromosoma 21. Se encuentra integrada y forma parte de una serie de péptidos con características similares al factor de crecimiento, esto es con TFF-1, TFF-2 y TFF-3 y con el factor de crecimiento insulínico. (Fuqua ¹⁰⁷). Su positividad se sitúa entre el 46 y el 77%, aún cuando no se ha determinado claramente su valor como factor pronóstico, no obstante los pacientes con positividad de pS2 responden bien a la terapia hormonal aún cuando los cánceres hayan presentado débil negatividad a RE.

.. El grupo de las Proteínas de Choque Térmico (HSP) está constituido por seis familias agrupadas según su peso molecular y su

composición de aminoácidos es decir son las Hsp 100, Hsp 70, hsp 60, hsp 27, hsp 16 y hsp 5. En presencia de cáncer de mama con RE positivos. Su expresión se detecta entre el 40 y el 70 % de los casos, no estando muy clara su potencialidad pronóstica aún cuando la hsp27 parece más relacionada con estadios avanzados en los que hay presencia de invasión vascular, lo que determina una menor supervivencia y un intervalo libre de enfermedad mas corto.

* Receptores de Factores de Crecimiento. (EGFR)

Es una glicoproteína que se codifica por un gen situado en el cromosoma 7, que pertenece a la familia de los receptores tipo I. Puede alcanzar positividad entre el 14 y el 93 % de los casos y en la inmensa mayoría coincide con un RE negativo por lo que se ha formulado la posibilidad de que existiese una relación recíproca entre ambas vías de señalización. En cualquier caso, no existe una clara correlación de su positividad con una mayor supervivencia ni un mejor resultado de la terapia hormonal, aun cuando se ha observado en los casos positivos un mayor grado de invasión linfática con afectación ganglionar axilar, una sobreexpresión paralela de c- erb-B2 (también denominado ERBB-2), elevadas tasas de proliferación celular (Ki-67) y peor diferenciación histológica, lo que justifica el mayor grado de agresividad del tumor, mostrando menor respuesta a los tratamientos con citostáticos.

* Oncogenes

También se integran en este apartado un conjunto de genes cuya relación con la presencia de tumores es muy variable y cuya determinación aporta datos muy distintos unos de otros.

.. c-erB-B₂ (ERBB-2)

Es un oncogén que se encuentra localizado en el cromosoma 17q21-q22 y codifica una glicoproteína de la membrana celular de 185kDa con semejanza en sus dominios extra e intracelular al EGFR. Su sobreexpresión es posible determinarlas por diversos medios, bien analizando el contenido de RNAm o mediante determinación con técnicas de inmunohistoquímica, inmunoenzimáticas o de hibridación in situ con inmunofluorescencia (FISH), siendo posible medir las concentraciones del dominio extracelular de c-erb-B2 en sangre y orina.

Su sobreexpresión se ha relacionado con una mayor agresividad del tumor específicamente el cáncer de mama, que puede traducirse en una mayor actividad mitótica, estadios clínicos avanzados, mayor afectación ganglionar, ausencia de expresión de RE y RPg, alteraciones en p53 (Haerslev y col. ¹⁰⁹) y disminución de Bcl-2 lo que determina unos claros descensos en el intervalo libre de enfermedad y supervivencia en los pacientes portadores de esta sobreexpresión. A su vez, se relaciona con una disminución en la calidad de la respuesta a tratamientos con citostáticos y/o endocrinos (Thor y cols. ¹¹⁰).

.. Genes supresores de tumores: (p53)

Es una fosfoproteína codificada por un gen localizado en el brazo corto del cromosoma 17p13 que actúa como un factor de transcripción con múltiples funciones ya que intervine en el control de la progresión del ciclo celular, en la regulación de los factores de transcripción, en el mantenimiento de la integridad del DNA y en la supervivencia de células expuestas a agentes que causen daño al DNA permitiendo su reparación o su apoptosis en casos irreparables (Haerslev ¹⁰⁹).

Su sobreexpresión se relaciona directamente con la presentación de tumores muy agresivos y de mayor tamaño lo que define un peor pronóstico al acompañarse de índices elevados de proliferación celular (Isola y cols. ¹¹¹), aneuploidia, altos grados histológicos y nucleares, ausencia de receptores hormonales y sobreexpresión de c-erb-B₂ lo que determina un índice de supervivencia menor (Haerslev ¹⁰⁹ y Fresno y cols. ¹¹²).

* Antígenos de Nucleares de Proliferación Celular

.. PCNA

Es una proteína necesaria para la actividad de la DNA polimerasa estando el gen que la codifica en el cromosoma 20p12. Su utilidad en relación con el cáncer de mama está ligada a los índices de proliferación celular y es positiva entre el 10 y el 18 % de las determinaciones. Debe relacionarse con el grado de aneuploidia, invasión vascular y linfática y necrosis tumoral. Su valor clínico en los casos de cáncer de mama es menor que el obtenido por las determinaciones de Ki-67.

.. Ki-67

Es un anticuerpo monoclonal que es capaz de reconocer un antígeno que actúa como biofactor en la síntesis de RNA (ribosoma). El gen que lo codifica se encuentra en el cromosoma 10q25. Es por tanto útil para estimar la cinética celular de tal forma que su elevación permite definir en los casos de cáncer de mama un elevado índice de mitosis y fase S y a su vez aneuploidia.

La elevación de sus índices se ha relacionado con un incremento en relación a la presencia de recidivas locales y /o metástasis, lo que ocasiona una clara disminución en la tasa de supervivencia de los pacientes lo que permitiría relacionarlo y valorarlo en el cómputo general de indicadores de pronóstico.

Puede estar elevado entre el 0 y el 4 % en lesiones benignas de la glándula mamaria lo que carece de significación.

* Marcadores relacionados con Grados de Invasión y Metástasis (Catepsina D)

La Catepsina D activada, que se localiza en el cromosoma 11p15, es una glicoproteína con capacidad de degradar las membranas celulares, la matriz extracelular y los proteoglicanos lo que favorecería y facilitaría la migración celular y en este caso la migración de células neoplásicas. Entre sus propiedades la catepsina D favorece la biodisponibilidad de factores de crecimiento siendo probablemente mitógena y de otra parte podría evitar la apoptosis. El conjunto de todas sus funciones favorecería la diseminación neoplásica en el cáncer de mama y otros tumores.

Existe discusión sobre el valor pronóstico de la Catepsina D determinable mediante técnicas inmunohistoquímicas, o bien por medios inmunoenzimáticos o inmunorradiométricos. Así Foekens ¹¹³, la asocia cuando se presentan índices elevados a una disminución en el intervalo libre de enfermedad y por lo tanto una disminución de la tasa de supervivencia que es independiente del tamaño tumoral y el grado de afectación ganglionar. En cualquier caso, los trabajos de Tetu y cols ¹¹⁴ definen que una elevada expresión de Catepsina D en

el componente estromal de un cáncer de mama se relaciona directamente con una peor evolución en el curso clínico (supervivencia).

* Marcador Tumoral de Resistencia a Drogas Citotóxicas (Glicoproteína P)

Es codificada por un gen que se localiza en el cromosoma 7q21.1 y pertenece a un grupo de proteínas de membranas ATP dependientes que se especializa en el transporte de sustancias a través de la membrana celular. Su sobreexpresión se ha relacionado con una elevada proliferación celular, altos grados histológicos, sobreexpresión asociada de c-erb-B₂ y de CD44, enfermedad metastásica y clara disminución de la supervivencia con una baja respuesta a la quimioterapia adyuvante. En cualquier caso es útil como indicador de efectividad en tratamientos complementarios.

Diagnóstico por imagen

La exploración radiológica de la mama presenta una importancia capital, contribuyendo a la detección precoz del cáncer de mama con el consiguiente beneficio en cuanto a supervivencia y resultados estéticos, habida cuenta que esta detección más temprana permite la realización de tratamientos locales efectivos menos mutilantes.

Los principales métodos de exploración radiológica empleados en patología mamaria los podemos clasificar de la siguiente forma:

- Métodos no invasivos

- Mamografía convencional

- Mamografía digital
- Estudios complementarios a la mamografía
 - Proyecciones adicionales
 - Galactografías
 - Neumoquistorradiografía
- Ecografía
- Ecografía Doppler
- Termografía computerizada
- Resonancia Magnética (RM)
- Tomografía por emisión de positrones (PET)
- Gammagrafía con Tecnecio 99m metoxi-isobutil-isonitrilo (MIBI)
- Técnica del ganglio centinela

- Técnicas invasivas

- Biopsia quirúrgica dirigida (arpón)
- Punción-aspiración con aguja fina (PAAF)
- Neumoquistografía
- Biopsia con aguja gruesa
 - con guía estereotáctica
 - con guía ecográfica
- Biopsia asistida por vacío (mamotomo)
- Galactografía
- Galactoscopia

Comentaremos algunos puntos que creemos importantes sobre las distintas técnicas que hemos enunciado.

- Mamografía.

En la actualidad, los adelantos en la técnica mamográfica (foco fino, nuevos sistemas de compresión, métodos de localización y ampliación directa, sistemas de registro más sensibles, dispositivos estereotáxicos para biopsia, etc.) hacen que la mamografía constituya un método seguro, sensible y rentable de exploración mamaria, que permite la detección de cánceres subclínicos que escapan a otros métodos diagnósticos. En cualquier caso, es importante reseñar que el radiólogo debe recibir en todos los casos aquellos datos más significativos de la historia clínica del paciente lográndose en principio de esta forma una más correcta orientación de cada caso y por tanto una mayor eficacia en la consecución de un correcto diagnóstico.

Uno de los inconvenientes que se han relacionado con la práctica de las mamografías convencionales es la posibilidad de que puedan generar efectos secundarios en base a la exposición de los pacientes a las radiaciones ionizantes. Este problema podría ser aceptado como punto de controversia en la consideración del uso de los antiguos equipos de radiología. En la actualidad los equipos utilizados minimizan este riesgo al utilizar los elementos que inducen una dosis de radiación ionizante mínima (0,25 a 29 Gy). Estos son:

- Generadores de alta frecuencia
- Tubos de molibdeno
- Foco fino (0,1 – 0,3 mm)
- Filtros y colimadores de radiación
- Parrillas antidifusoras de carbón
- Compresores de distintos tamaños y formas

- Dispositivos de magnificación

Con estos equipos, el contraste que permite apreciar diferencias de densidad óptica dependerá de la calidad de la radiación, el procesado (condiciones del cuarto oscuro, tiempo y temperatura del revelado, y la calidad de los compuestos químicos utilizados), de la radiación secundaria (que dependerá directamente de las parrillas utilizadas) y del uso de películas de alto contraste con emulsión por un solo lado.

Todavía para minimizar sus efectos, sobre todo ante la realización de una mamografía ocasional, el radiólogo debe poseer información de la fecha del último control radiológico realizado, o de si la/el paciente está bajo el control de programas de screening o incluso si realiza revisiones mas o menos periódicas y la frecuencia de ellas. Ello lleva a la consideración de la mamografía como técnica a aplicar a pacientes asintomáticos (el que acude a revisiones periódicas sin presentar ningún síntoma) y las sintomáticas (bien por presentar clínica que requiere un diagnóstico complementario, bien porque el médico ha detectado alguna patología que justifica la realización de esta exploración).

Entre las primeras puede estar indicada la realización de una mamografía, siguiendo las especificaciones (evidentemente para el sexo femenino por las razones esgrimidas con anterioridad) de la Sociedad Española de Diagnóstico por Imagen (SEDIM) que recoge Fernández y cols.¹¹⁵ en las siguientes circunstancias:

- Mujeres comprendidas entre los 40 y los 75 años.

- Mujeres con antecedentes familiares directos de cáncer de mama, a partir de los 35 años con periodicidad anual.
- Mujeres con otros factores considerados de riesgo para cáncer de mama (ejemplo: portadores de alteraciones en BRACA1/2).
- Mujeres sometidas a tratamiento hormonal sustitutivo a cualquier edad.
- Mujeres candidatas a trasplante de algún órgano.
- Mujeres que van a ser sometidas a una mamoplastia de reducción o aumento.

Siguiendo la misma guía en relación a las indicaciones para la práctica de una mamografía en lo que hemos definido como mujeres sintomáticas, estas se deben realizar en los siguientes casos:

- Pacientes a partir de los 30 años con sintomatología mamaria no aclarada mediante valoración clínica.
- Pacientes menores de 30 años con sintomatología mamaria no aclarada con la valoración clínica y ecografía mamaria. En estos casos la mamografía debe realizarse únicamente del lado afecto.
- Pacientes de cualquier edad a las que se les ha diagnosticado un cáncer de mama por otros medios diagnósticos y no disponga de mamografía como estudio basal de referencia.
- Paciente de cualquier edad, con enfermedad metastásica demostrada, sin tumor primario conocido.

- Pacientes con antecedentes personales de cáncer de mama, a las que se les realizará la mamografía con periodicidad anual.

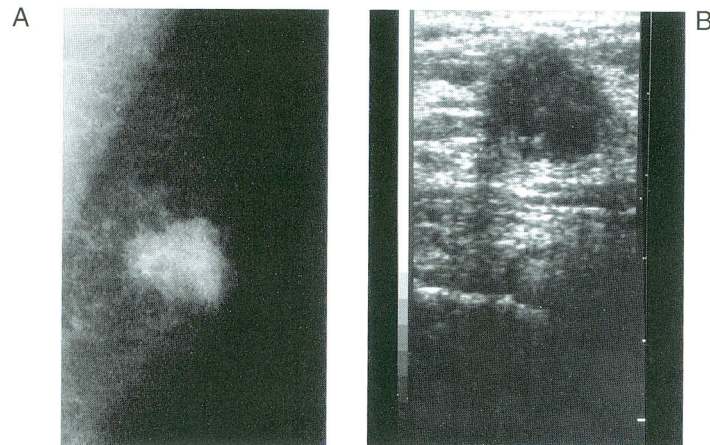


Fig. 8. Carcinoma de mama en varón.

A: Rx masa irregular en un varón con microcalcificaciones irregulares.

B: Eco, masa sólida con contornos mal definidos.

Tomado de Pedrosa.

En el varón se recomienda la realización de una ecografía como primer estudio y referencia comparativa basal en aquellos pacientes portadores de una ginecomastia o sospechosos de un cáncer de mama. En la Figura 8A que corresponde a una mamografía, se observan hallazgos similares al cáncer de mama de la mujer: en general, una masa de contornos irregulares, especulados o poco definidos, con microcalcificaciones asociadas. En la Figura 8B que es una ecografía mamaria, se observa un nódulo sólido con características sospechosas de carcinoma de mama en varón. En la Figura 9 apreciamos el diagnóstico de ginecomastia a través de los signos típicos que se observan en la mamografía.

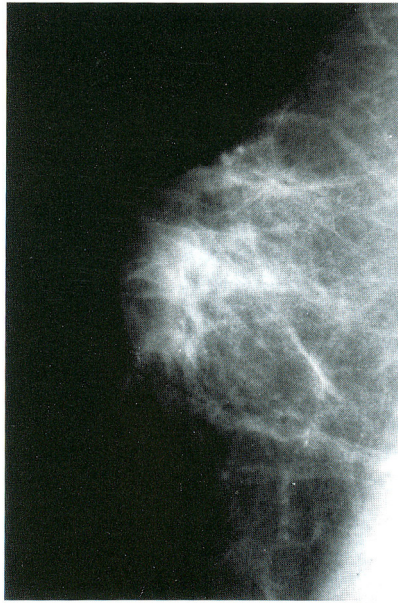


Fig. 9. Mamografía que muestra una densidad retroareolar de forma triangular (generalmente asimétrica respecto a la mama opuesta). Ginecomastia. Tomado de Pedrosa

La mamografía en las situaciones enunciadas en cualquiera de los grupos, debe preceder a cualquier técnica invasiva por cuanto que puede ser artefactada como consecuencia de la realización de biopsias quirúrgicas (aspiración, vacío, etc...). En el mismo plano, es recomendable realizar el estudio mamográfico los días siguientes a la finalización del ciclo menstrual, minimizando de esta forma los cambios estructurales del parénquima glandular.

Las proyecciones necesarias para un correcto diagnóstico son dos: una primera oblicua medio lateral (OML) y una segunda craneocaudal (CC), consiguiendo de esta forma apreciar en casi todos los casos la mayor parte de la glándula mamaria, aún reconociendo que pueden quedar áreas ciegas que suelen corresponder a zonas muy periféricas (lo que requerirá el complemento de proyecciones especiales y/o la utilización de otros medios diagnósticos). El debate, que continua abierto es si en los programas de screening de población debe realizarse una única proyección (la craneocaudal) o ser complementada con la oblicua medio lateral (OML). La realidad

es que ambas son complementarias y que aún a pesar de ello, una parte del tejido mamario glandular no es abarcable totalmente. Sobre esa base y contando con este riesgo, algunos autores (Anderson ¹⁰⁶) plantean las ventajas de realizar una única proyección en base a la rentabilidad diagnóstica, la reducción del costo, la menor dosis de radiación y el menor tiempo de realización e interpretación.

Al contrario, podrían ser considerados como inconvenientes a la realización de una sola proyección el aumento de rellamadas a pacientes con dudas razonables, el ocasionamiento de desplazamientos reiterados y los cuadros de ansiedad que pueden ser inducidos en los pacientes. Locker ¹¹⁶ ha realizado un estudio comparativo entre ambas opciones concluyendo que indudablemente es mejor la realización de entrada de las dos proyecciones citadas por cuanto se obtiene un 24% mas de diagnósticos de cáncer de mama que con la técnica de una sola proyección y que disminuyen en un 15% las rellamadas a los pacientes, incrementándose los costos solo en el 0,3%. Aún sobre la base de estas cifras debe entenderse que la realización de un correcto diagnóstico es una cuestión primaria sobre el concepto coste económico.

Aún con la doble proyección, la mamografía no es una técnica infalible, aún cuando hoy en día se le reconozcan sus grandes ventajas y sus grandes posibilidades en relación a la caracterización de lesiones mamaria. Puede reconocerse que tiene un margen de error comprendido entre el 10 y el 35% lo que estaría generalmente en relación bien con inadecuadas condiciones técnicas, fallo en la interpretación de las imágenes por parte del radiólogo y la imposibilidad de detectar tumores invisibles a la propia mamografía.

Es evidente que dos de ellos podrán ser corregidos en busca de una mejor optimización de resultados (aspectos técnicos y formación de los radiólogos).

- Mamografía Digital

Se realiza también mediante el uso de radiaciones ionizantes y por tanto, los comentarios realizados anteriormente referentes a este punto son también de aplicación a esta técnica. La diferencia está en el modo de adquirir las imágenes, que en este caso se realiza mediante receptores digitales lo que permite su procesado por ordenador, lo que permite no solo su tratamiento informático que elimine artefactos que pudieran aparecer en las mamografías convencionales sino también su almacenamiento informático, su envío por correo electrónico a los centros hospitalarios o a los profesionales (Gabbay y col. ¹¹⁷), lo que repercute en un menor tiempo de atención al paciente.

Ventajas adicionales de la mamografía digital es la posibilidad de que mediante el diseño de programas informáticos puedan realizarse lecturas informatizadas de las mismas que corroboren el informe del radiólogo, disminuyendo de esta forma posibles errores de interpretación. Los grandes inconvenientes de ellas son el alto coste actual de los equipos y los altos requerimientos en relación a espacios para la visualización de imágenes junto a los problemas que puedan surgir de su almacenamiento, cada vez mas minimizados gracias a la evolución tecnológica. Su rendimiento diagnóstico es superponible al que se consigue mediante la mamografía convencional.

- Ecografía

Es una de las técnicas de uso habitual para el diagnóstico y caracterización de la patología mamaria en la actualidad y su uso rutinario está indicada en el control evolutivo de pacientes menores de 30 años que posean factores de riesgo con las salvedades de las indicaciones hechas para los estudios mamográficos. Inicialmente se incorpora con la indicación de diferenciar masas sólidas y quísticas en la patología mamaria, sin embargo este criterio inicial ha sido ampliamente superado, aún cuando se reconoce que no es un procedimiento útil para la diferenciación entre lesiones sólidas benignas o malignas por cuanto hay características semiológicas radiológicas superponibles entre ambas (Stavros y cols. ¹¹⁸). No obstante existen dos factores que indudablemente influyen en el rendimiento de esta prueba: la calidad de los equipos (utilización de sondas de alta frecuencia de 7 MHz incluso hasta de 10 MHz, preferentemente de tipo lineal ya sean mecánicos o electrónicos lo que permite una mejor definición en la prueba) y la experiencia del ecografista que interpretará las imágenes.

Una correcta ecografía debe comprender el estudio de todos los planos mamarios, esto es: la piel, el tejido celular subcutáneo, la propia glándula, el plano graso retromamario y el plano pectoral o muscular. En el caso de la detección de un nódulo mamario deben consignarse sobre él los siguientes datos:

- Tamaño y ubicación
- Bordes o límites
- Ecoestructura
- Estado de los tejidos vecinos y planos afectados

- Coincidencia con cicatrices previas
- Modificaciones con la compresión
- Desplazamiento o no con las maniobras realizadas
- Alteración de conductos glandulares

Como en la anterior prueba se encuentran perfectamente sistematizados los criterios de indicación para la realización de una exploración ecográfica. Estos pueden ser enunciados (referidos claramente a mujeres) como exponemos:

- Hallazgos clínico-palpatorios no aclarados con la valoración clínica en mujeres menores de 30 años, en embarazadas y durante la lactancia, como primer examen.
- Hallazgos clínico-palpatorios no aclarados con la valoración clínica no visibles o no descritos tras la realización de una mamografía convencional, especialmente en mamas de gran densidad radiológica o si los hallazgos se encuentran ubicados en zonas muy periféricas que tal vez no sean abarcables con la mamografía.
- Hallazgos mamográficos no concluyentes de tipo nodular o pseudonodular o focos asimétricos de tamaño preferentemente superior a 1 cm.
- Control periódico de lesiones detectadas mediante ecografías como único método útil previo de diagnóstico

- Evaluación de posibles complicaciones relacionadas con el implante de prótesis mamarias.
- Control preferente de procedimientos intervencionistas sobre lesiones visibles con ecografías.
- Ante sospecha clínica de la presencia de una mastitis o absceso (como primera exploración).
- Control y seguimiento de mamas intervenidas e irradiadas.
- Evaluación del tamaño tumoral como respuesta a tratamiento.
- En pacientes no operables.

La ecografía es también útil para el estudio no solo de la glándula mamaria sino también de la región axilar, en la que puede ser visualizado el tejido celuloadiposo y los vasos axilares. Los ganglios normales pueden apreciarse como nodulaciones bien definidas e hipoeoicos que pueden tener mayor ecogenicidad en el centro y en la región del hilio, diferentes de aquellos metastásicos que suelen ser más redondeados y homogéneos y en general confluyentes cuando son múltiples.

Serán contraindicaciones para la práctica de una ecografía, al menos de entrada:

- Mujeres asintomáticas como único medio de revisión periódica
- Mujeres asintomáticas como único medio de revisión periódica practicado alternativamente con la realización de una mamografía convencional.

- Ecografía Doppler

Se justifica bajo el claro hecho del incremento de vascularización en las áreas donde asientan procesos malignos y de esta forma poder diferenciar los nódulos sólidos benignos de los malignos. Lo cierto es que no se consigue en la mayoría de las ocasiones por la superposición de los hallazgos, no mejorando actualmente el rendimiento obtenido con la ecografía mamaria a pesar de que existen técnicas que asocian la administración de un contraste intravenoso para reforzar la señal.

Una posible indicación, según Jackson ¹¹⁹ de este tipo de pruebas es el seguimiento de pacientes a las que se les ha realizado tratamiento quimioterápico por la imposibilidad de ser intervenidas. En estos casos, la disminución del tamaño del tumor y la desaparición de la señal vascular son signos que pueden poner en evidencia el resultado favorable del tratamiento.

- Tomografía Axial Computerizada (TAC)

Su única desventaja es que utiliza radiaciones ionizantes y su gran inconveniente es su bajo rendimiento a la hora de caracterizar las lesiones detectadas en su transcurso lo que redunda en un insuficiente potencial diagnóstico en el área referida al cáncer de mama. Sin embargo puede ser de utilidad para el estudio de lesiones de tipo inflamatorio y únicamente debería indicarse para el marcaje

de lesiones no palpables y que únicamente pueden ser puestas de manifiesto mediante esta técnica. Aún a pesar de nuestros comentarios, la TAC tiene indicaciones precisas para el control de seguimiento de posibles focos metastásicos en el curso evolutivo post-quirúrgico de pacientes intervenidos de un cáncer mamario.

- Resonancia Magnética (RM)

Como sabemos, la Resonancia Magnética obtiene imágenes a partir de las ondas de radiofrecuencia emitidas en el contexto de un campo magnético, por tanto no utiliza radiaciones ionizantes lo que elimina el potencial riesgo de ellas. Para ello es necesario utilizar equipos de alto campo dotados de antenas y bobinas específicas para el estudio de las mamas. Es fundamental asociar al estudio la administración de un contraste intravenoso específicamente gadolinio que se administra a una dosis de entre 0,1 y 0,2 mmol/kg de peso que unido a la técnica en tres dimensiones y a cortes de 2-4 mm permite la obtención de imágenes muy útiles para el diagnóstico de lesiones superiores a 3 mm.

Básicamente lo que detecta es la objetivación de alteraciones vasculares (incremento de la misma) que concentran el gadolinio en las áreas tumorales lo que las diferencian de las áreas no neoplásicas (patrones dinámicos) siendo esto más apreciable en los momentos de la sístole cardiaca. Junto a ello asocia la presencia de un patrón morfológico de similares características diagnósticas al obtenido con los estudios convencionales con ecografías o mamografías.

Sus indicaciones actuales, siguiendo a Iribar ¹²⁰ pueden resumirse en los siguientes casos:

- Estudio de extensión local del cáncer de mama cuando se plantea un tratamiento quirúrgico conservador, ya que la Resonancia Magnética permite una estimación muy exacta del tamaño tumoral, así como la localización de focos neoplásicos no detectados con técnicas convencionales. No es excesivamente útil para el diagnóstico de afectación ganglionar (únicamente aprecia el tamaño de las adenopatías).
- Estudio y seguimiento del cáncer de mama tratado con cirugía conservadora en aquellos casos en los que la duda que se puede plantear es si se está ante una recidiva local o una cicatriz evolutiva. En estos casos debe esperarse hasta 6 meses desde la intervención siendo de 18 meses cuando el/la paciente ha sufrido radioterapia local.
- Despistaje de un cáncer de mama no diagnosticable por otras técnicas convencionales ni por la exploración clínica.
- Control y seguimiento del tratamiento quimioterápico neoadyuvante para evaluar su eficacia y la lesión mamaria residual para plantear nuevas posibilidades de rescate quirúrgico.

Sin llegar a ser contraindicaciones claramente definidas para la indicación de una Resonancia Magnética podríamos, estando en los medios radiológicos aún en debate, los siguientes casos pueden plantear dudas sobre una indicación justificada:

- Caracterización morfológica de las lesiones obtenidas por una mamografía o una ecografía mamaria, incluidas microcalcificaciones (estas últimas no visibles con RM)
- Como método de revisión en pacientes con mamas densas que son difícilmente evaluables mediante mamografía convencional o ecografía.

- Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

Básicamente es un método gammagráfico que utiliza un radiofármaco (2-F18fluoro-2-desoí-D-glucosa) que permite la localización de áreas en las que exista un alto consumo de glucosa tal como acontece en las zonas afectadas por un tumor maligno. Por tanto determina imágenes mediante un patrón dinámico ya que se basa en alteraciones vasculares ligadas al flujo sanguíneo.

Algunos autores como Kopans ¹²¹ consideraron años atrás (1995) escaso el papel que podría desempeñar en el futuro actual la PET en su relación con el cáncer de mama. Hoy en día es una técnica con indicación específica para aquellas lesiones no detectables mediante métodos convencionales y muy útiles para el seguimiento y detección de cuadros metastásicos en el curso evolutivo tras la realización de tratamientos desarrollados con intención curativa.

- Gammagrafía con Tecnecio 99m Metoxi-Isobutil-Isonitrilo (MIBI)

Es una técnica de uso excepcional que se basa en la afinidad de las mitocondrias de las células tumorales por el tecnecio 99. Su problema es la falta de clarificación morfológica de las lesiones por lo cual no es

útil para el diagnóstico morfológico de las lesiones neoplásicas de la mama.

Sin embargo sí pudiera ser útil para evaluar el estado de las cadenas ganglionares aún cuando sus resultados podrían superponerse a los que se obtienen utilizando la Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

- Biopsia quirúrgica dirigida (arpon)

El problema surge, justificando la utilización de este método, cuando estamos ante patología sospechosa de malignidad pero la lesión no es palpable clínicamente y por tanto debe ser tributaria de una biopsia quirúrgica para su estudio. En estos casos la ayuda que representa localizar físicamente la lesión mediante un método que permita al cirujano acceder a la zona a estudio con buenas garantías en cuanto a su resección completa, mediante la utilización de una guía es realmente importante. Es bien cierto que su campo de aplicación estará más en consonancia con pacientes con mamas voluminosas (mujeres) cuya exploración clínica resulta muchas veces más dificultades que en el hombre aún en la consideración de la ginecomastia como patología de base.

Las guías a las que hemos hecho referencia, comúnmente llamadas arpones un tanto por su similitud a éstos, son de tipo metálico, que pueden ser implantados con el auxilio de técnicas radiológicas o ecográficas.

Para la primera se utiliza un mamógrafo convencional que utiliza un compresor fenestrado con referencias alfanuméricas que

proporcionarán la situación exacta de la zona sospechosa. Tras la implantación correcta del arpón (comprobación mediante mamografía lateral y craneocaudal) el paciente será trasladado al quirófano para la práctica de la biopsia quirúrgica. Tras ella se deberá realizar una radiografía de control del bloque biopsico extraído que confirme la ablación de la lesión. Su indicación más específica se encuentra directamente ligada a la presencia de microcalcificaciones.

Para el segundo tipo se realizará el mismo procedimiento que el anterior pero ayudados de un ecógrafo. Esta técnica, cuya ventaja inicial es que no usa radiaciones ionizantes y es más confortable para el paciente, está más indicada en aquellos procesos que previamente, con otros medios complementarios, les han detectadas masas sospechosas de malignidad.

El único inconveniente que se le puede plantear a esta técnica es el número importante de resultados negativos que se derivan del conjunto de exploraciones realizadas, lo que es inherente al criterio de su indicación, pero este es un dato sobre el cual debe aducirse mas un exceso de indicaciones por parte del médico (tal vez en base a la confianza que en ella deposita) que fallos en el resultado de la aplicación de la técnica.

- Punción – Aspiración con Aguja Fina (PAAF)

La PAAF es una técnica que se desarrolla en la práctica clínica desde hace décadas, lo cual justifica en cualquier caso su baja complejidad y su grado de fiabilidad en manos expertas. Su grado de

sensibilidad y especificidad ronda el 90 % incluyéndose en el conjunto lesiones palpables y no palpables en patología mamaria.

La técnica puede desarrollarse sin control guía cuando se trate de masas claramente palpables mediante exploración manual, o guiada generalmente por ecografías (con la misma sistemática que hemos descrito para los arpones) en aquellos casos de difícil palpación o impalpables.

Para su desarrollo se deberán utilizar agujas de entre 20 y 25 G unidas a jeringas de 10 a 20 cm. que pueden ser alojadas en un portajeringas que invierte el mecanismo de succión, lo que facilita la fase de aspiración. En el transcurso de ella es importante realizar numerosos (entre 10 y 15) pases por la lesión a estudio, aunque en la práctica diaria generalmente se detiene la exploración cuando se ha obtenido en principio material suficiente, debiendo concluirse la aspiración antes de retirar la aguja para evitar contaminación de la muestra con otros especímenes que no sean específicamente los de la lesión a estudio. Tras ello, deberá extenderse la muestra aspirada fijándola en alcohol para su estudio citológico en Anatomía Patológica.

De esta forma debe entenderse que el rendimiento de la prueba radica en dos pilares fundamentales, de un lado al médico que obtiene la muestra (evitar que muestras insuficientes, aleatorias o erróneamente tomadas impidan el diagnóstico), y de otro lado el estudio de las mismas por un patólogo experimentado.

En cualquier circunstancia, el informe definitivo deberá quedar encuadrado en cualquiera de los siguientes cinco apartados:

- Benigno
- Atípico /indeterminado
- Sospechoso / Probablemente maligno
- Maligno
- Insuficiente

Debemos no obstante hacer una puntualización importante en relación a los datos obtenidos por medio de la PAAF. Su interpretación clínica definitiva debe realizarse conjugando los informes anatomopatológicos (eje central del diagnóstico) y los obtenidos por el examen clínico y la mamografía o ecografía realizada en lo que habitualmente en clínica se denomina “Triple Test”.

Independientemente de los casos citados anteriormente, la PAAF es una técnica útil para el diagnóstico (neumoquistografía) de los quistes de la mama.

- Neumoquistografía

Para el estudio morfológico y citológico de las lesiones quísticas de la mama, la técnica mas indicada es la neumoquistografía, que en realidad, al menos en su inicio no es mas que una mamografía a la que se le asocia una PAAF.

La neumoquistografía consiste en, tras la localización de la lesión mediante una mamografía, la mayoría de las veces, y la confirmación por ecografía de su contenido líquido, asociar una PAAF que es guiada mediante ecografía que en un primer tiempo evacuará el contenido del quiste que deberá ser remitido a los laboratorios de Anatomía Patológica para su estudio citológico mediante técnicas de centrifugación, extensión y fijación. Posteriormente y a través del mismo procedimiento se introducirá aire en un volumen igual a los 2/3 del volumen extraído de líquido previamente, tras lo cual se repetirá la mamografía en la que por lo general se obtienen imágenes muy nítidas de las paredes del quiste.

La técnica se completa con la extracción del aire introducido anteriormente procurando dejar vacía la totalidad de la lesión lo cual, en los casos de procesos benignos favorece su colapso no siendo frecuente la recidiva del mismo, salvo que la lesión origen de la misma tenga un perfil analítico, citopatológico de tipo apocrino.

Esta prueba en sí aporta dos grandes ventajas cara al diagnóstico definitivo, de un lado la imagen radiológica de la lesión tanto en su contorno periférico (mamografía) como interno (neumoquistografía), como el resultado anatomopatológico (citología) que permiten confrontarlos con los datos clínicos obtenidos del paciente.

- Biopsia con Aguja Gruesa (BAG)

Uno de los inconvenientes que se pudieran asociar al desarrollo de la PAAF es la posibilidad de que su estudio anatomopatológico no permita hacer una necesaria aproximación diagnóstica las mas de las veces relacionadas con la presencia de material insuficiente. Ello ha

servido para que paulatinamente se tienda a implantar la utilización de la BAG en un intento de minimizar estos problemas. En cualquier caso, ambas técnicas tienen muy aproximada sensibilidad y especificidad cuando su realización es satisfactoria.

En realidad planteamos una técnica que sustancialmente tiene la misma base que la PAAF diferenciándose de ella en el sistema que utiliza, que en este caso es un dispositivo automático tipo TruCut portador de una aguja de calibre 14G lo que representa 2,1 mm de sección. Ello permitirá la obtención de especímenes suficientes para realizar un diagnóstico anatomopatológico con mayor fiabilidad que en los determinados casos que hemos comentado en relación con la PAAF.

Se comienza con una anestesia local de la zona, pudiéndose asociar la ayuda de un ecógrafo o la definición estereotáxica de la lesión mediante la realización de dos mamografías tomadas con angulación entre las mismas. La ayuda de un ordenador permite la localización exacta de la lesión. En los equipos modernos, la localización estereotáxica de las lesiones está perfectamente automatizada por lo que las molestias de los pacientes y el tiempo en el que se desarrolla la técnica son menores.

Las indicaciones principales de esta exploración son las masas sospechosas de lesión maligna, bien sean palpables o no palpables (Jackman ¹²²), existiendo un menor rendimiento en el caso de las microcalcificaciones en los que el rendimiento de la misma es inferior quedando dudas planteadas en alguno de ellos lo que obligará a la repetición de la técnica o la indicación de una biopsia quirúrgica las mas de las veces auxiliada por un arpón como guía.

Otra posibilidad es la utilización de un ecógrafo como ayuda a la localización de la lesión sospechosa siempre que ésta pueda ser observada mediante esta técnica. Las ventajas que aporta la técnica es que en todo el tiempo de realización se tiene control del paso de la aguja por la lesión al par que no se produce radiación en la mama. En relación con el resultado algunos autores como Liberman y cols.¹²³ citan una efectividad diagnóstica superior al 95 %.

- Biopsia asistida por vacío (mamotomo)

Es un procedimiento que ha hecho aparición en los últimos años y que tiene un fundamento similar a las sondas para la obtención de biopsias intestinales de biopsias perorales controladas por radioscopia. En realidad la variación se encuentra, en comparación con las técnicas anteriormente descritas, en la utilización de una aguja de mayor calibre (11G) que presenta una abertura lateral y una cuchilla giratoria en su interior que realizará el corte del tejido.

Mediante la succión de tejido sospechoso utilizando para ello una fuente externa bajo control ecográfico y auxiliado por la cuchilla giratoria se pueden obtener muestras sensiblemente mayores (5 veces) que con la PAAF y la BAG lo que minimiza los errores diagnósticos a los que nos hemos referido anteriormente y aporta seguridad al diagnóstico. En cualquier caso se requerirá un médico con experiencia en su manejo y un patólogo experimentado al igual que en las técnicas anteriormente descritas.

- Galactografía

La galactografía es una técnica mamográfica especial que consiste en la introducción de una sonda a través del pezón con canalización

subsiguiente del conducto sospechoso de la lesión, clínicamente determinado en la exploración física del paciente, procediéndose a la administración de contraste yodado hidrosoluble por vía intracanalicular para el estudio de secreciones por el pezón.

Se encuentra específicamente indicada en aquellos casos en los que se presenta secreción espontánea por el pezón, siendo ésta unilateral y uniorificial habitualmente de tipo sanguinolento, aspectos que hemos tratado ampliamente en el apartado correspondiente de este trabajo.

Se considera como galactografía anormal la presencia de defectos de repleción, obstrucción completa o incompleta y dilataciones de contornos irregulares de los galactóforos de la mama estudiados. Los hallazgos de la galactografía no muestran especificidad para la lesión maligna; además, la mayoría de las acciones que producen secreción (serosanguinolenta, acuosa o sanguinolenta) fuera del embarazo obedecen a procesos benignos (papilomas intraductales, ectasias quísticas y lesiones proliferativas intraductales papilares o adenomatosas). El valor real de la galactografía radica en poder facilitar la localización o seleccionar el área que ha de biopsiarse.

En cualquier circunstancia, la presencia de un stop o defecto de repleción intracanalicular implica, en base a lo comentado en relación a su especificidad anteriormente, obliga a la indicación quirúrgica encaminada al menos a la realización de una biopsia por cuanto la imagen proporcionada por la galactografía en presencia de un papiloma es indiferenciable a la de un carcinoma papilar, hecho que debe tenerse muy en cuenta. Para la realización de la misma deberemos utilizar algún tipo de marcador bien en forma de

colorante (azul de metileno) o la de una guía metálica similar a la utilizada por los oftalmólogos para la cateterización del conducto lacrimal.

- Galactoscopia / Ductoscopia

Es una técnica de máxima actualidad que se basa en el mismo procedimiento que la galactografía pero que sustituye la sonda de canalización y la inyección de contraste por la utilización de un extraordinariamente fino galactoscopio lo que se consigue tras la dilatación mínima del galactóforo. No existe suficiente respaldo bibliográfico que permita aseverar el grado de rendimiento de ésta técnica, aún cuando es obligado establecer que en función de diámetro del instrumento / diámetro del galactóforo su progresión está limitada a la parte proximal de ellos en relación a la areola.

En general, hemos expuesto en estos precedentes apartados el conjunto de exploraciones complementarias que ayudan a conseguir un diagnóstico de certeza ante lesiones sospechosas. Gran parte de ellas son de específica utilización en mujeres por cuanto el volumen mamario representa un inconveniente para la tipificación de la lesión, hecho que no se presenta la mayor parte de las veces en el varón. No obstante, en esta visión actual de las técnicas complementarias no nos hemos sustraído a su exposición por cuanto forman parte de los medios diagnósticos que hoy son aplicables a esta patología y que en algún caso determinado pudieran ser útiles para complementar el diagnóstico del cáncer en el varón, tema central de nuestro estudio.

- Biopsias Quirúrgicas

Es un hecho cierto que en la gran mayoría de los casos portadores de lesiones sospechosas de malignidad en la mama son diagnosticadas mediante las técnicas que hemos comentado con anterioridad cuyo nexo común en casi todas ellas es la utilización de métodos de imagen, pero también es cierto que a pesar de ellas en un número determinado de pacientes el diagnóstico definitivo no está respaldado por márgenes de certeza que permitan, respaldadamente, establecer una conducta abstencionista o indicar con absoluta resolución una indicación quirúrgica que en estos casos requerirá la realización de una biopsia intraoperatoria para confirmación diagnóstica.

Es pues en estos casos en los que estaría indicada la realización de una biopsia quirúrgica que permita la obtención de un diagnóstico de certeza y que de paso a un indicado tipo de tratamiento.

Conceptualmente las biopsias quirúrgicas deben clasificarse de la siguiente forma:

- Preoperatoria
 - Escisional
 - Incisional
- Perioperatorias
 - Escisional
 - Incisional
- Postoperatorias

Dos puntos debemos aclarar en relación a la clasificación que acabamos de exponer. El concepto escisional implica la resección del total de la lesión abarcando márgenes suficientes de seguridad lo que

la puede convertir en terapéutica entendida ésta dentro del concepto de la cirugía conservadora, capítulo éste que más adelante expondremos, en tanto que la biopsia incisional solo reseca una parte de ella con el objeto de confirmar el diagnóstico o descartarlo. Está claro que la escisional debe relacionarse con lesiones pequeñas con mayores dudas en relación a su conceptualización benigna en tanto que las incisionales tenderán a realizarse en caso de tumoraciones de mayor tamaño que requerirán probablemente una intervención resolutiva mas adelante tras la confirmación diagnóstica.

El segundo punto se refiere al concepto “biopsia quirúrgica postoperatoria”, que en realidad no es una biopsia en sí sino que engloba el estudio completo por parte del patólogo del espécimen obtenido tras el tratamiento quirúrgico del paciente e implica la emisión de un diagnóstico definitivo y completo.

Sus indicaciones mas precisas pueden encuadrarse en las siguientes que enunciamos:

- En aquellos casos en los que las técnicas percutáneas, por alguna determinada razón no estén técnicamente indicadas o no resultasen diagnósticas
- Cuando no existe correlación clínico-radiológica con el diagnóstico obtenido por medio de PAAF o BAG.
- Cuando en la citología se informa de atipia celular y se debe descartar la presencia de un carcinoma invasor.
- En el caso de tumores malignos utilizándose como medio diagnóstico y a su vez terapéutico

- En el caso de lesiones benignas que se desean resear (quistes, fibroadenomas, ...)
- En lesiones cutáneas o subcutáneas de la mama (nevus, queratosis,...).

Algunas consideraciones desde el punto de vista técnico deben hacerse a la hora de aplicar esta técnica. Nunca debe olvidarse que es una intervención de cirugía aunque esta sea de cirugía menor que pueda desarrollarse en el contexto de la cirugía ambulatoria (CMA) o de corta estancia en ingreso menor de 24 horas, por lo que se requerirá la utilización de un quirófano perfectamente dotado y con las necesarias medidas de asepsia habituales debiéndose prescribir una profilaxis antibiótica (monodosis) aún el considerando que es una cirugía limpia.

Por otro lado es necesario aplicar técnicas de anestesia local, asociada o no a sedación dependiendo de las características del paciente, tanto de la piel como del tejido subcutáneo lo que favorece el edema en la zona y por tanto puede dificultar la localización de la lesión en los casos en los que esta es pequeña.

La incisión estará condicionada a la presencia de guías tipo arpón, lo que obligará a realizarla en la zona de punción o electivamente escogiendo una incisión o vía que deje el menor estigma cicatrizal, recomendándose realizarlas semicirculares en relación a la areola (que sigue las líneas de Langer) o en algunos casos (cuadrantes inferiores) de tipo radial por cuanto están sometidas a menor tensión lográndose mejores resultados estéticos.

En cualquier caso, existen tres vías posibles, a distancia de la lesión que pueden utilizarse porque minimizan los efectos antiestéticos de la cicatriz. Estas son:

- Vía periareolar
- Vía Axilar
- Vía submamaria

Debiendo saber que en estos casos, aún cuando se acerquen a la lesión por proximidad, la dificultad suele ser mayor que si se accede directamente a la lesión desde el plano cutáneo más próximo a ella.

ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Tal vez sería conveniente definir que no deberíamos tomar ninguna decisión activa cara al tratamiento del cáncer de mama si no estamos en posesión de los datos necesarios y fiables del grado de extensión del proceso. Tal vez éste condicione el tipo de tratamiento en función de la modificación o no de los objetivos que deban plantearse en cada caso. Por tanto, tras el diagnóstico, con la mayor celeridad posible deben practicarse estudios de extensión que nos ofrezcan una visión específica del paciente y que en ningún caso deben retrasar el desarrollo del tratamiento quirúrgico.

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer de mama, antes de decidir la terapéutica a seguir, hay que realizar un completo estudio de extensión con el objeto de determinar el grado de afectación mamaria, la existencia o no de metástasis ganglionares y la presencia o no de metástasis a distancia, para así proceder a su clasificación y plantear la estrategia quirúrgica.

El estudio de extensión para la determinación de metástasis a distancia debe comprender: radiografía de tórax, analítica general y estudio de componentes bioquímicos especialmente los hepáticos y renales y los esenciales marcadores tumorales que hemos tratado con anterioridad, muy específicamente aquellos que se relacionan con los índices de proliferación celular, capacidad de invasión, o aquellos que valoran la capacidad de respuesta a tratamientos complementarios y neoadyuvantes.

La gammagrafía ósea se reserva para los casos de riesgo, como la existencia de metástasis axilares, carcinoma inflamatorio T3 y T 4 o alteración de la analítica o sospecha clínica de afectación ósea. Como bien sabemos, la ecografía hepática puede colaborar en el diagnóstico pero es siempre preferible, si es posible, realizar un TAC tóraco-abdominal que descarte lesiones viscerales.

10. TRATAMIENTO DE LOS PROCESOS MAMARIOS EN EL VARÓN

Es habitual que exista un largo retraso diagnóstico, mayor al del cáncer femenino, justificado en base a su escasa frecuencia, junto al reducido conocimiento que en general se tiene de esta afección e incluso el desinterés del varón hacia sus mamas. Son estos factores pues los que hacen que tanto los pacientes como los mismos médicos piensen poco en la posibilidad de este cáncer y, por lo tanto, una de las razones de su mal pronóstico sea precisamente el estadio tan avanzado en que suele encontrarse cuando se diagnostica.

El hecho de que la mama en el hombre sea tan pequeña, hace que el cáncer desarrollado en ella entre en contacto con la areola y piel tempranamente invadiéndolas y originando adenopatías axilares positivas con relativa rapidez. Muchas veces el no pensar en la existencia de esta enfermedad es una de las causas de que se diagnostique en estadios avanzados.

Todos estos datos hacen del cáncer de mama del varón una enfermedad de pronóstico grave. El éxito del tratamiento va a depender fundamentalmente de un diagnóstico temprano y un tratamiento precoz.

En relación con su específico tratamiento quirúrgico, Axeolson⁷ ha preconizado una cirugía radical con amplia exéresis de la piel que luego sería sustituida por un injerto, la mayoría de las veces pediculado, si es necesario. Haagensen³⁹ ya defendió sobre este punto que muchas de las recidivas se debían precisamente a una exéresis demasiado económica de la piel. Hoy ya no se discute sobre la amplitud de la exéresis dermoepidérmica que deberá ser la necesaria y adecuada al paciente y al tumor que presenta, ya que los medios actuales permiten una reparación del defecto de pared con efectividad, son partidarios de una exéresis dérmica amplia.

El tratamiento quirúrgico general en el cáncer de mama ha sido durante tiempo la mastectomía radical teniendo como fundamento y justificación la habitual situación retroareolar del tumor, y su proximidad a los músculos pectorales y a la pared torácica. Hoy en día se recomienda hacer una mastectomía radical modificada en la práctica totalidad de los cánceres de mama del varón. Únicamente no

se incluirán en este apartado el carcinoma ductal “in situ” que será tributario de mastectomía simple sin tratamientos complementarios.

La cirugía conservadora en el cáncer de mama en el varón no tiene justificación ni planteamiento dadas las características morfológicas diferenciales existentes entre varón / mujer y las limitaciones que presenta la región en el varón para el desarrollo de este tipo de tratamientos quirúrgicos.

Con anterioridad a los nuevos enfoques de detección del ganglio centinela, se indicó la necesidad de realizar linfadenectomías axilares lo que facilita el estadiaje y con ello se precisa el diagnóstico, y se establece, inicialmente al menos, un pronóstico, lo que podrá facilitar el planteamiento terapéutico neoadyuvante con los medios complementarios precisos lo que habitualmente será necesario en casi todos los casos de cáncer de mama del varón.

El tratamiento adyuvante sistémico no difiere en el hombre portador de cáncer de mama de la mujer afecta por esta patología. El inconveniente para valorar los resultados de esta terapia en el varón radica en las dos razones que hemos esgrimido varias veces a lo largo del trabajo, diagnóstico tardío (justamente lo contrario que actualmente sucede con el cáncer de mama de la mujer) y escasas series largas para valoración comparativa de sus resultados (iguales comentarios que para el dato anterior).

En relación con la terapia hormonal, es necesario recordar que durante mucho tiempo se ha utilizado para el control evolutivo de los procesos neoplásicos en el varón, la realización de orquidectomía

que muchas veces se siguió de adrenalectomía e hipofisectomía bien quirúrgica o actínica. Los trabajos de Kinne y col. ¹²⁴ demostraron una clara disminución del tumor primario localmente avanzado y recalcificación de las metástasis óseas bien caracterizadas por su osteolisis. Con posterioridad vieron su nacimiento los tratamientos con estrógenos y progesterona a la que siguieron años después tratamientos con Tamoxifeno (moduladores selectivos de los receptores estrogénicos) propuesto por Farrow y col. ¹²⁵ con clara indicación para los pacientes con receptores estrogénicos positivos (Jaiyesimi ¹²⁶). Un paso más ha sido la utilización de Buserelin propuesto por Doberauer y cols. ¹²⁷ un antagonista del LH-RH en un nuevo intento de reducir la función testicular.

Los efectos colaterales que pueden inducir en mayor o menor grado la totalidad de estos compuestos pasan por rash de calor en crisis frecuentes, incrementos ponderales progresivos, disminución de la libido e impotencia.

Son complicaciones específicamente de las mujeres sometidas a tratamientos hormonales las que se refieren principalmente a alteraciones en relación con el ciclo menstrual (supresión del mismo, rash calóricos, menstruaciones irregulares, metrorragia, depresión) en general secundarias a la administración de Tamoxifeno., así como la presencia incrementada de cáncer de endometrio (riesgo de 1'7 a 2'2 %) también asociadas a tratamiento con este fármaco en ciclos prolongados (hasta 5 años)

Se han descrito fenómenos de tromboembolismo pulmonar (1%) no siempre relacionables con la hormonoterapia que potencialmente pueden afectar a los dos sexos junto a otras complicaciones

sumamente infrecuentes tales como cataratas, trombopenia o leucopenia.

Junto al tratamiento sistémico mediante a los fármacos referidos con anterioridad, en aquellos casos en los que existe afectación ganglionar se debe asociar tratamientos quimioterápicos sistémicos que no diferirán en ningún caso de las indicaciones pautadas para el cáncer de mama en mujeres y que estarán compuestos por asociaciones farmacológicas de las que la inicialmente considerada es la triple terapia de CMF (ciclofosfamida, Metotrexate y Fluoruracilo) que puede administrarse por vía intravenosa cada tres semanas o cada cuatro semanas con la ingesta por vía oral de la ciclofosfamida.

Con posterioridad, la revisión de Oxford de 1.998 detectó en un metaanálisis que los regímenes que contenían antraciclinas ofrecían una ligera mejoría en relación a la supervivencia cifrada en un 3% sobre todo en pacientes con afectación ganglionar axilar. Así, la combinación Acx4 (Adriamicina y Ciclofosfamida) sería equivalente al CMF en seis ciclos aún cuando presentaron problemas (no mejoría en las tasas de supervivencia) en pacientes con mas de tres ganglios afectados en la axila, proponiéndose para estos pacientes tratamientos mas prolongados o con distintos regímenes tales como cuatro dosis de Adriamicina seguidos de un periodo de 8 ciclos de CMF, o bien como alternativa, con intensificación de la dosis, la posibilidad de combinar Ciclofosfamida vía oral, Epirrubicina IV y 5-fluorouracilo (5FU) vía IV, o incluso algún otro que indica la misma combinación anteriormente citada con cambios en la dosis y o la frecuencia de los ciclos de cada fármaco.

Más recientemente se ha utilizado el Taxol (taxanos) en cuatro ciclos en pacientes con ganglios positivos que ya habían recibido tratamiento con Adriamicina y Ciclofosfamida previamente, lo cual obtenía beneficio en cuanto a supervivencia e intervalo libre de enfermedad al menos en periodos cortos de seguimiento lo que deberá ser confirmado en revisiones más amplias.

Nuevos fármacos quimioterápicos se han incorporado al arsenal quimioterápico del tratamiento del cáncer de mama tales como gemcitabina, vinorelbina, trastuzumab... cuyos resultados deberán ser analizados en el transcurso de los años próximos con una mayor amplitud del periodo de seguimiento de estos pacientes.

Un mínimo comentario a la indicación de terapia intensiva, sobre la cual Gianni y cols.¹²⁸ indicaron buenos resultados inicialmente. La realidad es que el alto coste y los negativos efectos en relación a las complicaciones por citotoxicidad hacen que esta técnica se encuentre abandonada en la práctica clínica actual.

En relación a la toxicidad derivada de la aplicación de quimioterapia, creemos necesario reseñar las siguientes:

- Aguda: que se cifran entre un 0'6 y un 0'9 guardan relación con la presentación de cuadros de sepsis neutropénica
- Otras: Náuseas, vómitos, neutropenia, incremento ponderal, astenia y anorexia (en estas dos últimas generalmente con carácter leve)

- Crónicas: Entre las que destacan la pérdida de la función ovárica (específicamente en mujeres), disminución de la masa ósea tratable mediante bifosfonatos, y alteraciones cardiovasculares (miocardiopatías secundarias a la administración de antraciclinas presentes entre el 4 y el 6 % en pacientes que recibieron tratamientos prolongados), leucemias y síndromes mielodisplásicos mas en relación con tratamientos con Melfalan y antraciclinas (cuya incidencia se sitúa entre el 1'5 y el 0'7 %).

El tratamiento complementario en el cáncer de mama, tanto en el varón como en la mujer se completa con la indicación en los casos necesarios de radioterapia. Así, deberá administrarse en pacientes tras la realización de la mastectomía que son portadoras de riesgo elevado (pacientes con cuatro o más ganglios axilares positivos, extensión extracapsular, tumores de gran tamaño con márgenes de resección invadidos o con mínimos libres de enfermedad), sobre la pared torácica (lecho de la mastectomía y zonas de drenajes) y áreas ganglionares regionales (supraclaviculares, axilar y mamaria interna) lo que en su conjunto descende el índice de recidivas locorregionales (aún cuando hayan recibido tratamiento con quimioterapia). En cualquier circunstancia este tipo de tratamiento no debe retrasarse más de 16 semanas tras la intervención quirúrgica.

Las complicaciones derivadas del tratamiento radioterápico podrán ser en primer lugar en la piel, que aparecerán de forma precoz y que generalmente se detienen en la presencia de un eritema de carácter transitorio y / o descamación. En algunos casos puede aparecer epitelitis húmeda que requerirá tratamiento específico con corticoterapia y antibioterapia locales.

Otra complicación secundaria a la radioterapia es la posibilidad de aparición de Neumonía actínica que tiene relación con la utilización de campos tangenciales (con una frecuencia del 3% que puede incrementarse si coetánea con la radioterapia se administra quimioterapia hasta el 8%). Igualmente se han descrito toxicidades cardiacas en general tras tratamiento de cánceres del lado izquierdo generalmente en relación con cuadros de miocardioesclerosis.

Otras complicaciones que pueden tener relación con la radioterapia postoperatoria serían la plexopatía del braquial, la aparición de linfedema braquial (entre un 13 y un 18 %) a cuya aparición colabora la disección quirúrgica de la axila y la aparición de tumores radioinducidos (sarcomas o cáncer de pulmón, estos últimos en relación con pacientes fumadores).

11. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Constituye esta patología una enfermedad claramente infrecuente, no sólo en nuestro país, sino en el resto de los países que aportan documentación de su seguimiento, lo que es comprobable si se consultan las publicaciones especializadas en ella. La escasa frecuencia hace que este cáncer en el varón ocupe una incidencia que oscila entre el 0,38 y el 0,90 de los cánceres masculinos en su totalidad y aproximadamente un 1% de todos los cánceres de mama de mujer y de varón van a corresponder a este último, como hemos podido comprobar repetidamente en el desarrollo de nuestra introducción.

Precisamente esta escasa frecuencia, junto con el reducido conocimiento que en general de esta afección se tiene, son los factores

que hacen que tanto los pacientes como, tal vez, los mismos médicos piensen poco en la posibilidad de la presencia de este cáncer y por lo tanto, una de las razones de su mal pronóstico sea precisamente el estadio tan avanzado en que suele encontrarse cuando se diagnostica y por lo tanto se trata.

Causa sorpresa entre la población general esta afección tan infrecuente y sería necesario ser más reconocida sobre todo por el propio paciente, hecho éste que en la actualidad, a pesar de las múltiples campañas de información, no sucede. Así pues, de no ser así habitualmente, el paciente acudiría antes a su médico de atención primaria y éste a su vez con una buena concienciación de la existencia de esta patología enviaría preferente a dicho paciente al servicio de cirugía correspondiente. Suele ocurrir a veces, que tanto el paciente como el propio médico de atención primaria demoran el estudio de este cáncer prestando escasa importancia a su gravedad y posterior evolución.

Este hecho no sucede en la mujer o es más excepcional que ocurra (lo que únicamente podría justificarse por el temor a la enfermedad y el desconocimiento de las opciones reales de su tratamiento actual), debido a su mayor concienciación y conocimiento de esta patología, en gran medida debido a la múltiple y cuantiosa información sanitaria que sobre el cáncer de mama se realiza en todos los niveles sociales, lo que la lleva a acudir antes al médico, incluso alarmada por afecciones mamarias que la mayoría de las veces no resultan ser cáncer.

Las diferencias de comportamiento del cáncer mamario en ambos sexos no se relaciona con una sospechada mayor agresividad tumoral sino con otros factores. Dichos factores son:

- La mayor edad de aparición del cáncer masculino, aproximadamente diez años más mayor que en la mujer.
- La escasa cantidad de glándula mamaria del varón, debida a su escaso desarrollo, lo cual hace que el tumor infiltre rápidamente y se fije a la piel suprayacente; pezón y areola y también a la pared torácica situada bajo él.
- Su localización central, como Handley ¹²⁹ expone, la invasión de la cadena mamaria interna está mucho más frecuentemente afectada.

La detección precoz supone un pronóstico excelente, pues éste está relacionado significativamente con el estadio de la enfermedad, pero no es lo habitual. La supervivencia en estadios precoces es mayor en la mujer y más corta en los estadios avanzados en el hombre como hemos podido comprobar cuando exponíamos estos aspectos en el capítulo precedente.

Todo lo anterior es lo que nos ha movido a planear un estudio retrospectivo de recogida de datos de la provincia de Sevilla, intentando aportar, en la medida de nuestras posibilidades, un mayor conocimiento de esta patología junto a una actualización en sus datos etiológicos, clínicos, diagnósticos y pronósticos.

A la hora de afrontar nuestro estudio, básicamente en una revisión retrospectiva de los casos presentados en el periodo de tiempo seleccionado en los hospitales de Sevilla surgieron dos problemas básicos:

- La escasa casuística encontrada, ya sea porque realmente no existen más casos o porque los ya existentes no se encontraban bien registrados o habían sido destruidos por inundaciones en los respectivos archivos, pérdidas o deterioros.
- La escasa bibliografía al respecto tanto de revistas médicas, como libros, publicaciones, bases de datos informatizadas etc., aspecto éste que hemos intentado suplir con nuestro esfuerzo y tesón personal.

Partiendo de las anteriores premisas creímos conveniente marcar como objetivos de nuestro trabajo hacer un estudio retrospectivo de una patología tan poco frecuente como es el cáncer de mama en el varón, pero de tal trascendencia clínica que puede llevar al paciente a un rápido desenlace si no se ponen los medios de diagnóstico y tratamiento adecuados. Por todo ello, nos hemos marcado una serie de puntos que hemos creído importantes a la hora de revisar la casuística a estudio.

12. OBJETIVOS DEL TRABAJO

- Estudiar la incidencia del cáncer de mama masculino desde Diciembre de 1.981 hasta Diciembre de 1.996, ambas fechas

inclusive, en los distintos hospitales o centros de la ciudad de Sevilla y su provincia.

- Analizar la forma de presentación y la sintomatología que refieren estos pacientes, así como la semiología que han mostrado los diferentes casos.
- Analizar cual ha sido la evolución y el rendimiento de los distintos procedimientos diagnósticos que tienen utilidad en el estudio del cáncer de mama en el varón.
- Investigar las posibles patologías asociadas y la posible relación con factores profesionales o ambientales que guarden relación con la aparición del cáncer de mama masculino.
- Analizar los diferentes tratamientos empleados, así como las complicaciones encontradas con más frecuencia.
- Valorar la evolución clínica y las tasas de supervivencia en función del estadiaje y de los tratamientos aplicados.
- Estudiar la posible existencia de factores que nos permitan llegar a un diagnóstico precoz en este tipo de tumores lo que facilitará la terapia de los mismos.

II) MATERIAL Y MÉTODO

1. PLANTEAMIENTO

Con anterioridad a describir nuestro material y método, debemos definir que el trabajo que presentamos es de carácter descriptivo pues trata de definir las características que reúnen los pacientes que han sido estudiados y tratados en una determinada área geográfica (Sevilla capital y las áreas tributarias de sus respectivos hospitales).

Por tanto, no es la finalidad del trabajo el cotejar los resultados obtenidos del estudio de la casuística de los distintos centros a estudio, sino valorar individualmente (cada centro) y de forma colectiva subsiguientemente (la totalidad de los hospitales) los datos motivos de la revisión que nos hemos propuesto hacer, cotejándolos con los estudios que sobre el tema aporta la bibliografía nacional e internacional con el objetivo de establecer concordancias o disonancias sobre cada uno de los puntos tratados.

2. MATERIAL

Hemos revisado un total de 32 protocolos clínicos correspondientes los Servicios de Cirugía y /o Oncología de los centros siguientes:

- Hospital Universitario Virgen Macarena (10 pacientes)
- Hospitales Universitarios Virgen del Rocío (15 pacientes)
- Hospital Universitario Virgen de Valme (7 pacientes)

de acuerdo con un cuestionario de referencia que comentaremos mas adelante al objeto de evaluar todos aquellos parámetros que pudieran aportar la necesaria caracterización de los pacientes en estudio.

Conjuntamente con ellos, y para mayor garantía en la obtención de los datos y la cumplimentación de la casuística, hemos consultado en el Registro Civil de Sevilla los datos sobre fallecimientos habidos por el proceso “Cáncer de mama” como causa inicial del fallecimiento. No obstante no hemos podido incorporar nuevos casos a los ya obtenidos en el estudio realizado en los archivos documentales de los Centro citados anteriormente.

De la misma forma cumplimentamos los datos obtenidos de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío consultando los archivos documentales del Hospital Oncológico (actualmente Hospital Duque del Infantado) que depende orgánicamente del mismo centro citado en el que conseguimos 2 protocolos que se han incorporado a los 15 que se obtuvieron en el centro de referencia.

En cualquier circunstancia queremos dejar constancia de nuestro agradecimiento tanto a los responsables de los Servicios mencionados, como al personal de archivo de los distintos centros por haber facilitado nuestra labor de investigación que se exponen en el presente estudio. Igualmente debemos dejar constancia de la enorme dificultad en el estudio específico de cada uno de los protocolos por la diversidad de documentación, no unificada, las distintas escalas o matices utilizados en cada centro para la definición de los distintos parámetros a estudio y la puntual falta de datos específicos que hemos querido recoger y analizar en nuestro estudio.

3. MÉTODO

Como hemos comentado en nuestro preámbulo, hemos seguido en nuestro trabajo de búsqueda de datos un protocolo / encuesta de datos fruto de un preanálisis de un amplio conjunto de puntos que inicialmente planteamos. Creemos que los seleccionados son todos aquellos que de forma substancial inciden y caracterizan a esta particular patología.

La totalidad de los datos los hemos agrupado de la siguiente forma buscando co ello una mayor facilidad de comprensión y exposición. Estas agrupaciones son las siguientes:

A – Datos de Filiación:

- Edad
- Procedencia
- Profesión

B – Datos Clínicos

- Antecedentes Familiares
- Antecedentes Personales
- Localización de la mama
- Cuadrante mamario
- Primer Síntoma
- Tiempo transcurrido desde primer síntoma hasta consulta
- Demora desde el diagnóstico hasta el tratamiento
- Exploración Clínica
- Afectación ganglionar

C- Pruebas Complementarias Diagnósticas

- Datos de laboratorio
- Pruebas Complementarias realizadas
- PAAF y Receptores hormonales
- Marcadores tumorales
- Anatomía Patológica

D- Tratamiento

- Tratamiento Quirúrgico
- Tratamiento complementario
- Quimio y Hormonoterapia
- Asociación Quimio / Radioterapia

E- Evolución Post-operatoria

- Recidivas locales
- Supervivencia

Como debemos entender sobre nuestra descripción del estudio, no se ha realizado intencionadamente un estudio estadístico que marcara en su desarrollo puntos diferenciales entre las tres series estudiadas, no obstante se han reflejado enunciativamente desde el punto de vista matemático los valores obtenidos en cada una de ellas y en la serie global general, cubriéndose de esta forma nuestros objetivos y expectativas.

III) RESULTADOS

En el presente capítulo de este trabajo, expondremos los resultados obtenidos en nuestro estudio, realizándolo en primer lugar de forma expositiva sobre los datos obtenidos en el Hospital Universitario Virgen de Valme, y posterior e igualmente aquellos otros obtenidos de los protocolos estudiados en el Hospital Universitario Virgen del Rocío y Hospital Universitario Virgen Macarena.

Para ello, agruparemos por secciones definidas el conjunto de datos que han sido motivo de análisis en el presente estudio y que ya definíamos en el capítulo de Material y Método.

1. RESULTADOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE VALME

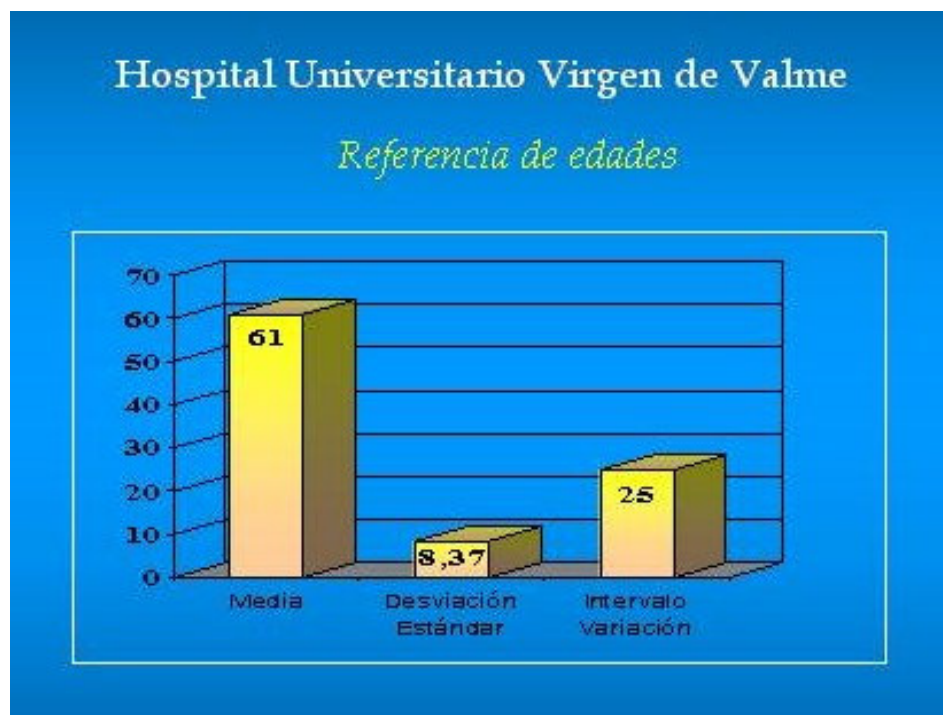
A. DATOS DE FILIACIÓN

Analizaremos en este apartado, los datos referentes a la edad de los 7 pacientes que integraron este subgrupo, así como aquellos que nos indiquen su procedencia o hábitat habitual y la profesión ejercida por los mismos

1.- Edad

En relación con la edad de los 7 pacientes, podemos definir que la serie mostró un IV (intervalo de variación) establecido entre 47 años como extremo inferior y de 72 años como extremo superior del

mismo, siendo su rango o recorrido de 25 años. Tras su cálculo, la edad media de la serie se estableció en 61 años determinándose una Desviación Standard (DS) de +/- 8,37 años. Podemos apreciar, coincidiendo con los datos que se exponen en la Gráfica 1, y con los valores de la media estadística comentada, que existe una agrupación de pacientes que se encuentran comprendidos entre 60 y 69 años, compuesta por 4 (4 vs. 7) (57,4%) lo que, al menos en el subgrupo a estudio determina una mayor incidencia de casos de cáncer de mama en esta franja de edad que comentamos.

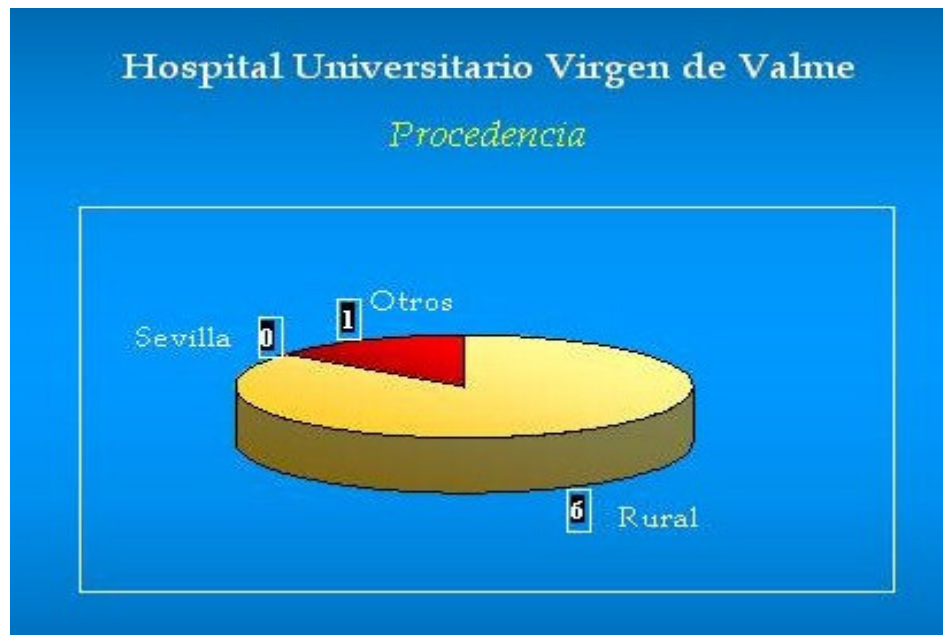


Gráfica 1

2.- Procedencia

La casi totalidad de los pacientes que integran el subgrupo, proceden de ambiente rural. De esta forma 6 de los 7 pacientes (85,7%) fueron enviados a este centro desde pueblos de la provincia de Sevilla tributarios del área sanitaria que tiene asignado el mismo,

proviniedo el restante (14,3%) de Huelva capital, lo que queda reflejado en la Gráfica 2



Gráfica 2

No debe sorprender el hecho de que ningún paciente proviniese de Sevilla capital, si tenemos en cuenta la asignación al hospital de su área sanitaria, que en Sevilla capital se encuentra repartida entre los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío y Virgen Macarena.

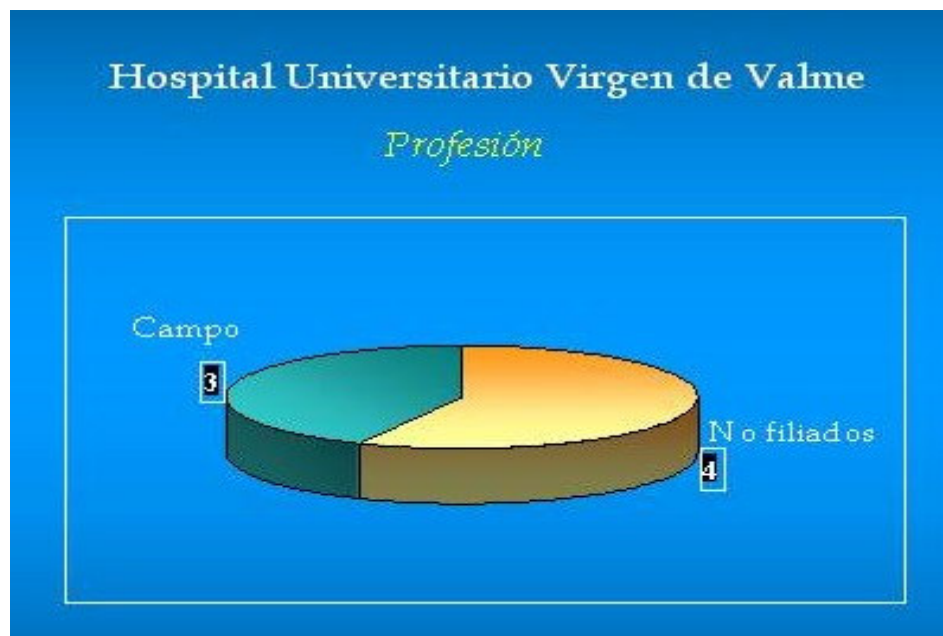
Específicamente los puntos de origen de los mismos son los siguientes:

- Morón de la Frontera
- Marchena
- Alcalá de Guadaira
- Mairena del Alcor
- El Viso del Alcor
- Huelva (capital)

3.- Profesión

De los siete pacientes investigados, únicamente en tres de ellos (42,85%), pudimos constatar en su protocolo clínico su profesión habitual. En los cuatro restantes (57,15%) no constaba este dato ni en la historia clínica ni en los datos del propio centro.

De ellos, 2 pacientes (66,6%) resultaron ser trabajadores agrícolas (recuérdese el lugar rural de procedencia de los mismos, que puede condicionar en algún modo este apartado), en tanto que el restante tenía antecedentes de trabajos agrícolas aunque en la actualidad trabajaba en la industria del vidrio. (Ver Gráfica 3)



Gráfica 3

B. DATOS CLÍNICOS

En este apartado se encuentran agrupados la totalidad de los datos clínicos que se encuentran descritos en los distintos protocolos y que hemos seleccionado para el presente estudio y que caracterizan específica y completamente a cada uno de los casos que configuran la serie de este hospital universitario.

4.- Antecedentes Familiares

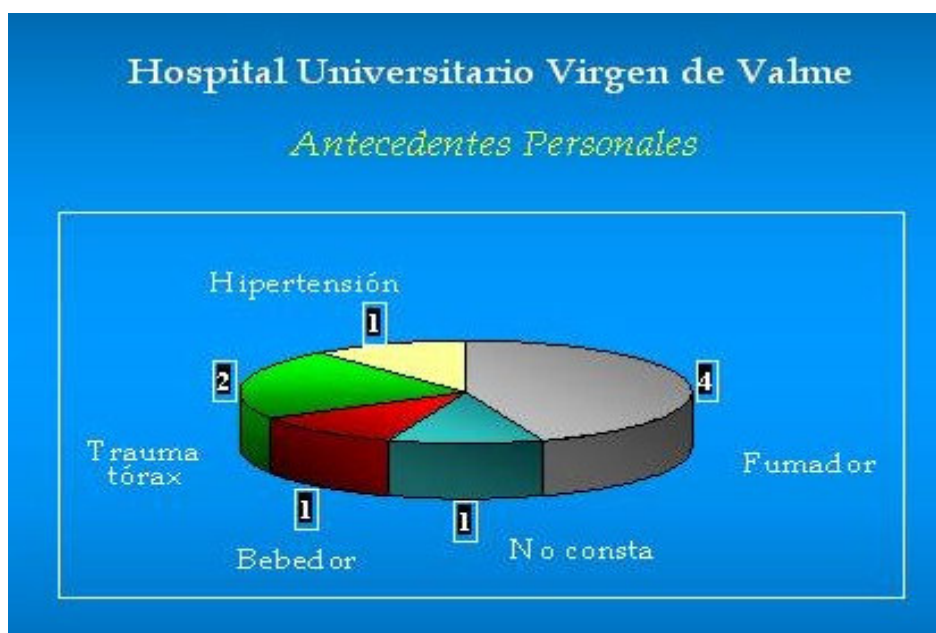
En general, encontramos que de los 7 pacientes del estudio sólo uno de ellos (14,3%) presenta antecedentes familiares de interés, en este caso es cáncer de mama en una hermana cuyo éxitus se debió a dicha causa. El resto de los casos (6 vs. 7) (85,7%) no presentan antecedentes familiares destacables como se aprecia en la Gráfica 4.



Gráfica 4

5.- Antecedentes Personales

Entre los antecedentes personales de los pacientes del Hospital de Valme hemos encontrado 4 fumadores (57,1%), de los cuales uno de ellos también es bebedor moderado (el único de la serie) y además cuenta con el antecedente de un traumatismo torácico (también el único traumatismo torácico que existe en el registro de este hospital) seis meses antes. Dos (50%) de los restantes fumadores padecen EPOC. Otro de los pacientes con el antecedente de fumador tiene asociada HTA (hipertensión arterial) leve. Existen en la serie 2 pacientes exfumadores desde hace 34 y 13 años respectivamente. Según la historia clínica en el primero de ellos no consta ningún otro antecedente personal, sin embargo el segundo tiene asociada HTA en la actualidad. Del total de los 7 casos del subgrupo, uno de ellos no refiere en su historia clínica ningún antecedente personal. Ver en la Gráfica 5.



Gráfica 5

6.- Localización de la mama

Respecto a la localización de la lesión tumoral en la mama encontramos que existen 4 casos de los 7 del subgrupo del Hospital de Valme (57,1%) que se presentan en la mama derecha, mientras que sólo en 3 pacientes (42,9%) se localiza en la mama izquierda, como se ve reflejado en la Gráfica 6.



Gráfica 6

7.- Cuadrante mamario

La localización de la lesión tumoral respecto al cuadrante mamario es más frecuente en el área retroareolar, encontrando 3 casos (42,9%), estando dos de ellos en la mama derecha y uno en la izquierda. Sin embargo, sólo se presenta un caso del total del subgrupo de los 7 del Hospital de Valme en el cuadrante supero-interno. En 3 de los casos del total (42,9%) nos encontramos sin referencias en sus historias clínicas en lo referente a la localización del

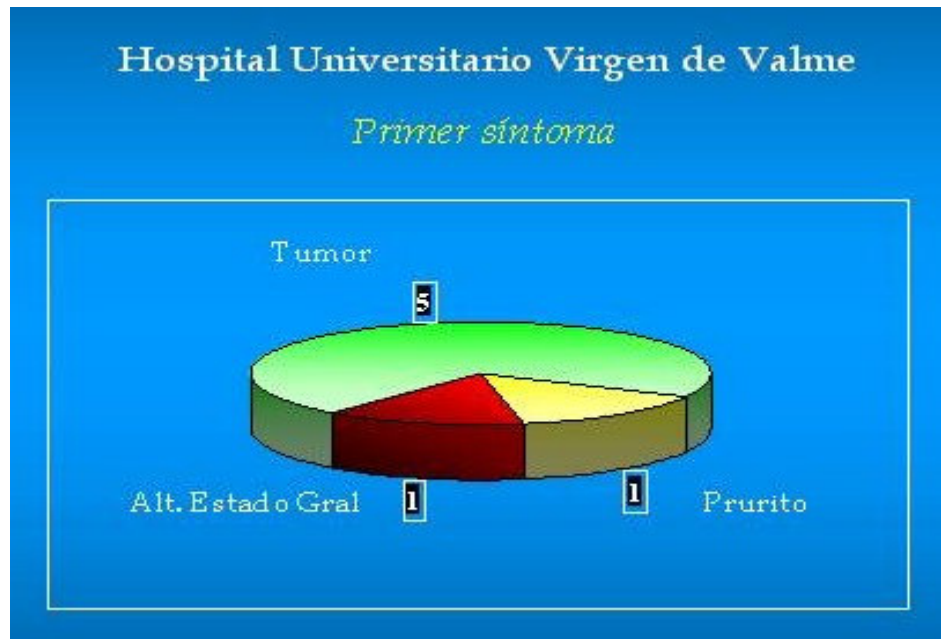
tumor en el cuadrante mamario, como se puede observar en la Gráfica 7.



Gráfica 7

8.- Primer síntoma

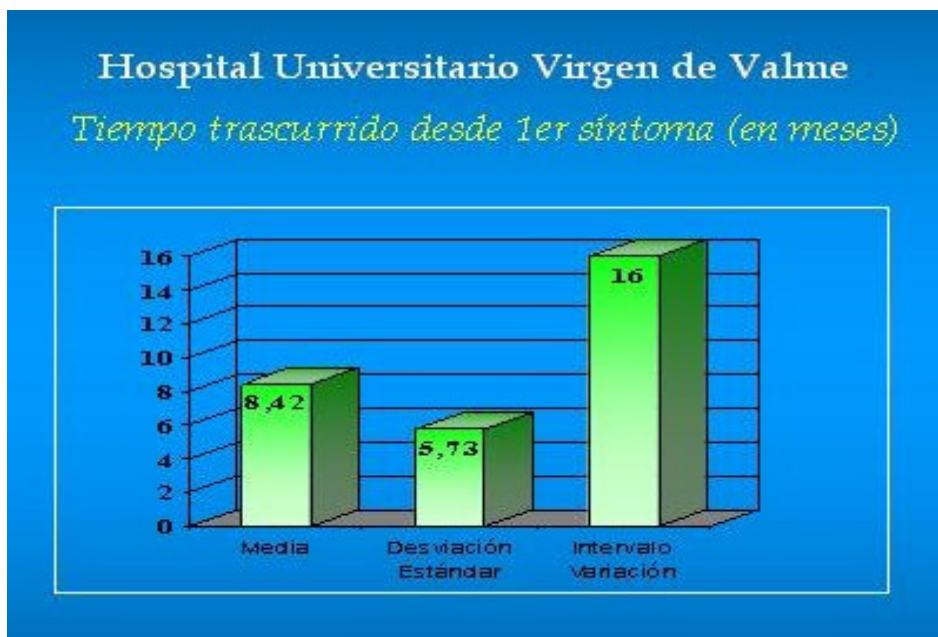
El inicio de los síntomas en estos pacientes estudiados es parecido entre ellos en cuanto que destaca la tumoración indolora como primera manifestación clínica y que varía en tamaño según los diferentes pacientes. Encontramos tumor en 5 de los 7 casos estudiados en el Hospital de Valme (71,4%), destacando en uno de estos pacientes el aumento concomitante del tamaño de dicha mama donde aparece la tumoración que en este caso es la derecha. Destacamos en un solo caso del total, la aparición de prurito en la mama afecta, en concreto en la izquierda como primera y única manifestación clínica. El último de los pacientes del subgrupo del Hospital de Valme (14,2%) presenta aisladamente un cuadro de malestar general que engloba astenia, disminución de peso, palidez de piel y mucosas, que podemos apreciar en la Gráfica 8.



Gráfica 8

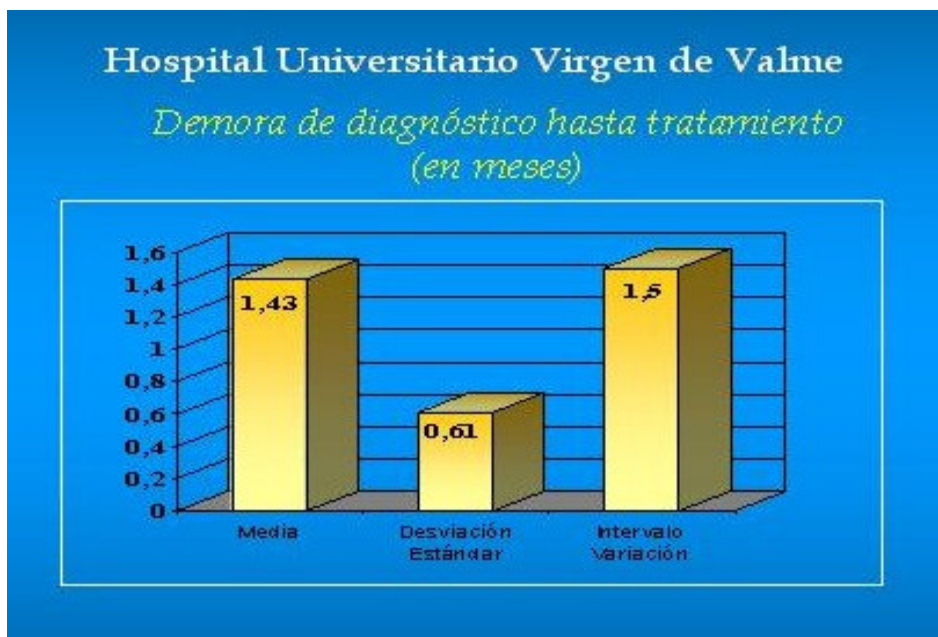
9.- Tiempo transcurrido desde el primer síntoma hasta consulta

En relación con el tiempo transcurrido, expresado en meses, desde la aparición del primer síntoma hasta que el paciente consulta, podemos destacar que la serie mostró un IV (Intervalo de variación) con rango de 16 meses, establecido entre 2 meses como extremo inferior del rango y 18 meses como extremo superior del rango, quedando excluido del citado IV y del resto de parámetros estadísticos uno de los casos del total (14,2%) que consideraba “varios años” al tiempo transcurrido desde la aparición del primer síntoma hasta la primera consulta, por ser indeterminado y no valorable para el cálculo estadístico. Podemos apreciar coincidiendo con la Gráfica 9, que la DS (Desviación Standard) es de 5,73 meses y la media aritmética del tiempo transcurrido hasta la primera consulta es de 8,42 meses, cabe destacar de la existencia de un subgrupo de 4 casos (4 vs. 7) (57,4%), que están comprendidos sus valores objeto de estudio en una franja de tiempo entre 2 y 8 meses.



Gráfica 9

10.- Demora desde el diagnóstico hasta el tratamiento



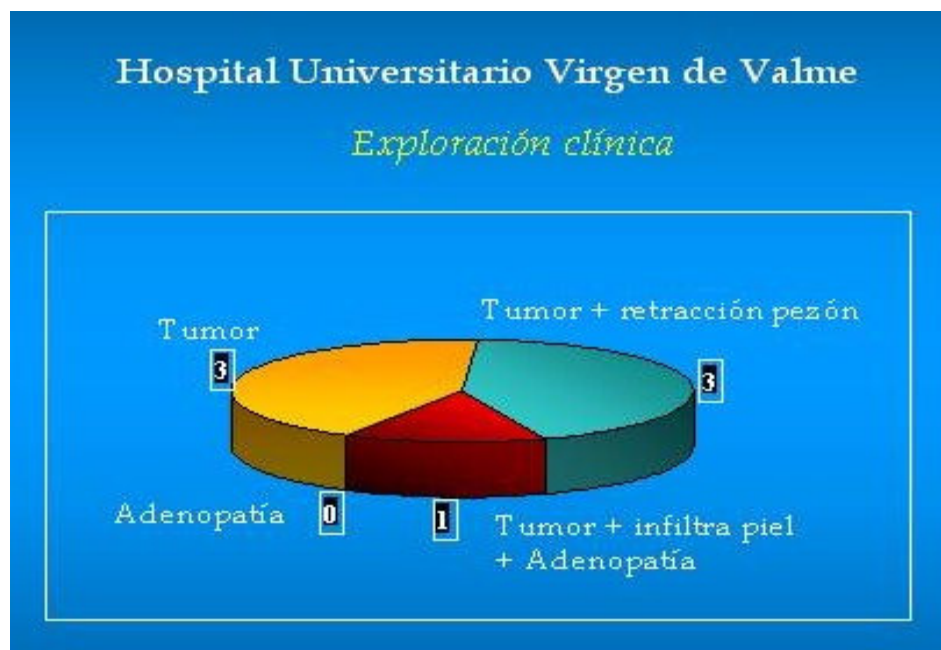
Gráfica 10

Respecto a la demora que existe entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento apropiado para el cáncer de mama encontramos una media aritmética de 1,43 meses, aproximadamente mes y medio, con

un IV (Intervalo de Variación) de rango 1,5, que oscila entre el extremo inferior de un mes y el superior del rango de 2,5 meses. La desviación Standard (DS) es de 0,61 mes (aproximadamente un poco más de medio mes), por lo que observa la celeridad en la que se empieza el tratamiento una vez confirmado el diagnóstico, como se ve en la Gráfica 10.

11.- Exploración clínica

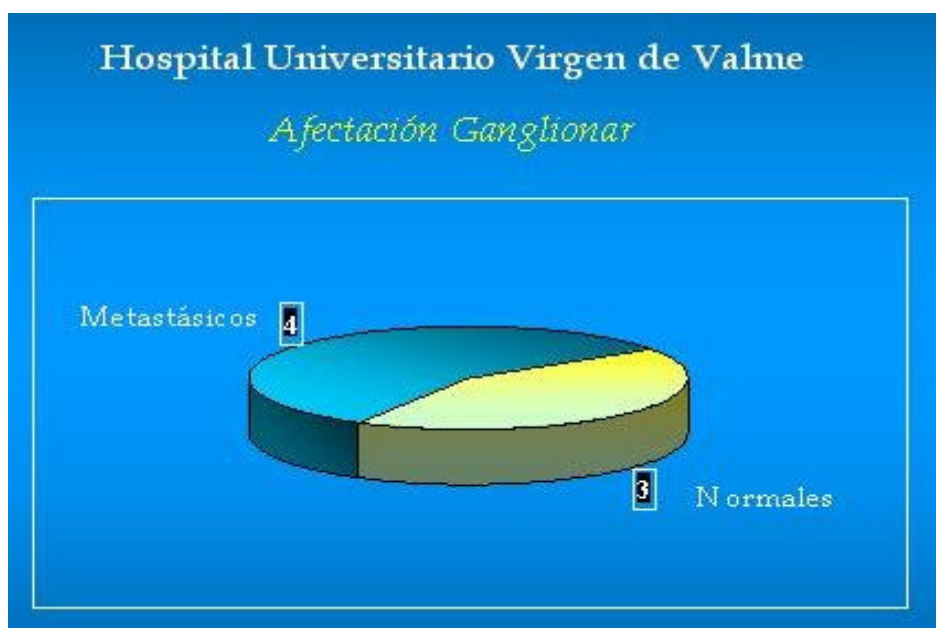
En la exploración clínica destaca la tumoración en la totalidad de los casos, de los cuales, uno de ellos (14,2%) se acompaña de infiltración de la piel y adenopatía axilar. Además encontramos 3 pacientes del total de los 7 del subgrupo del Hospital de Valme (42,8%), que presentan en la exploración clínica tumoración acompañada de retracción del pezón sin adenopatías, como se observa en la Gráfica 11. De toda la casuística del Hospital de Valme sólo se evidencian 3 casos (42,8%) cuya exploración clínica solamente revele tumoración como único hallazgo.



Gráfica 11

12.- Afectación ganglionar

Referente a la afectación de los ganglios linfáticos axilares, encontramos en la casuística de los 7 pacientes del subgrupo de Valme que 3 de ellos (42,8%), el resultado es negativo, sin embargo uno de éstos, presenta 15 ganglios con linfadenitis reactiva inespecífica, y en otra historia clínica se refiere que otro de los casos de este último grupo presenta 12 ganglios con Histiocitosis sinusal. En lo referente a los restantes 4 casos del total de 7 (4 vs. 7) (57,1%) la afectación ganglionar es positiva, lo cual indica la presencia de metástasis. El número de ganglios afectados en los casos estudiados en este subgrupo de Valme, oscila entre el intervalo [1,7], es decir, un mínimo de 1 ganglio y un máximo de 7 afectados, como se puede observar en la Gráfica 12.

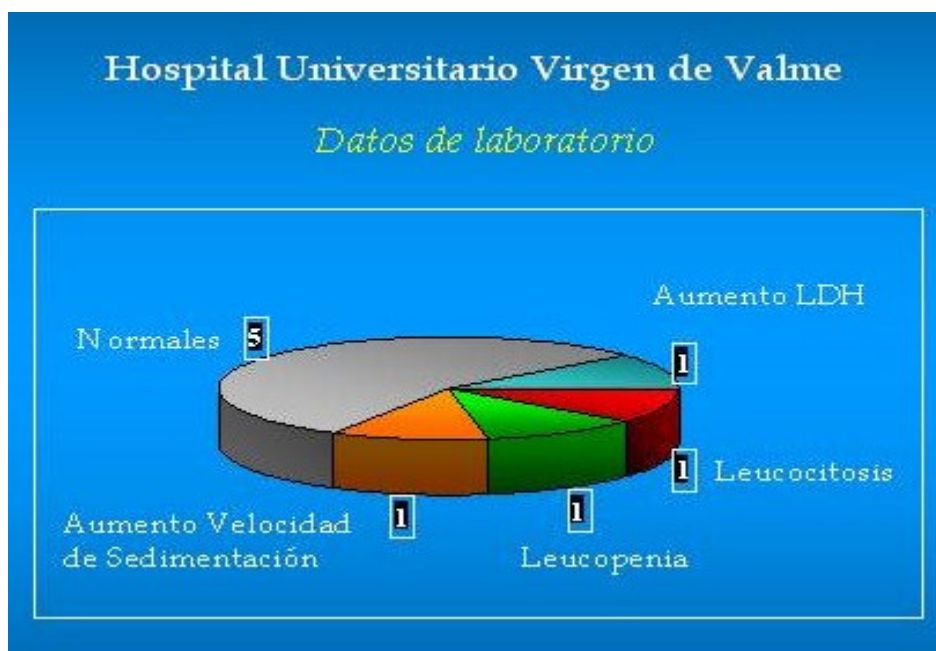


Gráfica 12

C. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DIAGNÓSTICAS

13.- Datos de laboratorio

De las pruebas de laboratorio obtenidas, detectamos que los resultados son normales en las pruebas habituales en 5 pacientes de los 7 (71,4%) del subgrupo del HUV Valme. Cabe destacar un caso del total de los 7 (14,28%) que presenta Leucopenia de forma aislada siendo el resto de las pruebas de laboratorio normales y en otro de los pacientes del total de este subgrupo (14,28%) encontramos como dato destacable Leucocitosis con aumento de la LDH y también de la Velocidad de Sedimentación Globular, como se observa en la Gráfica 13.



Gráfica 13

14.- Pruebas complementarias realizadas

Analizando este apartado destacamos que la radiografía de tórax se le ha practicado a seis de los siete pacientes (85,7%) totales del

HUV Valme, siendo el resultado negativo en la globalidad de los casos.

Por otro lado se ha observado la realización de Gammagrafía Ósea en tres historias clínicas con resultado de normalidad en 2 casos y con un aumento de la captación en la articulación sacro-ílica en el tercer caso.

Otra prueba realizada ha sido la Ecografía Abdominal en 4 de los 7 pacientes (57%) del subgrupo del HUV Valme, con resultado negativo en tres de ellos y de metástasis en hígado y riñones en el cuarto caso.



Gráfica 14

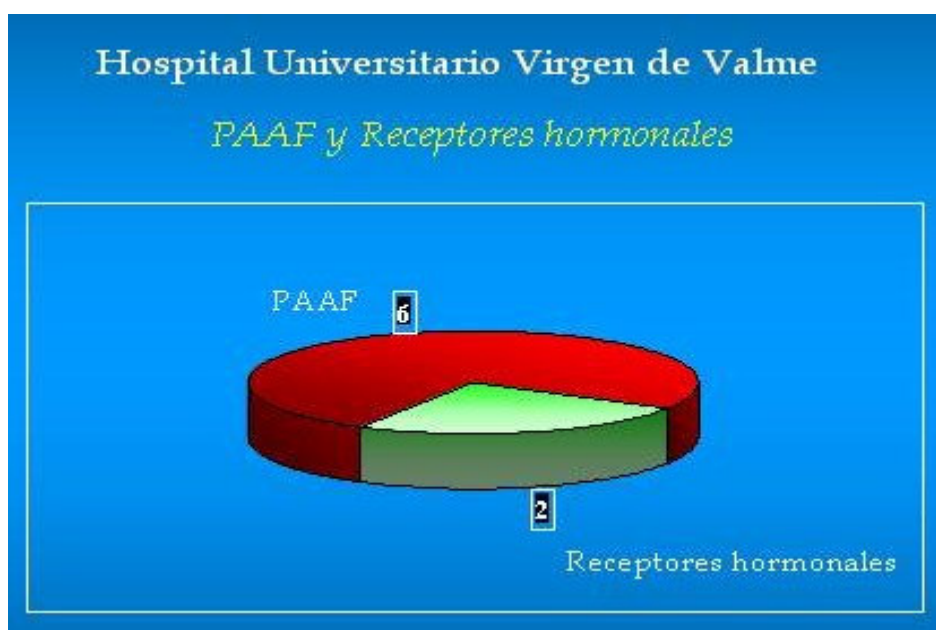
Además se le realizó una mamografía a un paciente siendo el resultado normal.

En el presente estudio se realizaron otras pruebas para la elaboración del diagnóstico como la Broncoscopia y el Broncoaspirado en un caso que finalmente dio un resultado negativo.

La TAC de tórax se practicó en una ocasión detectando adenopatías axilares derechas.

También se realizó Rectosigmoidoscopia y Enema Opaco a un paciente, en cuya historia se desconoce el resultado. A este último paciente se le realizó además una Ecografía de próstata. Como muestra la Gráfica 14.

15.- PAAF y Receptores Hormonales



Gráfica 15

En el presente análisis se observa la realización del estudio de PAAF a seis pacientes del total de los siete del subgrupo del HUV Valme y el resultado es positivo en todos los casos. Ver Gráfica 15.

A dos de dichos pacientes también se les practica un estudio sobre Receptores Hormonales siendo ambos resultados iguales como exponemos a continuación:

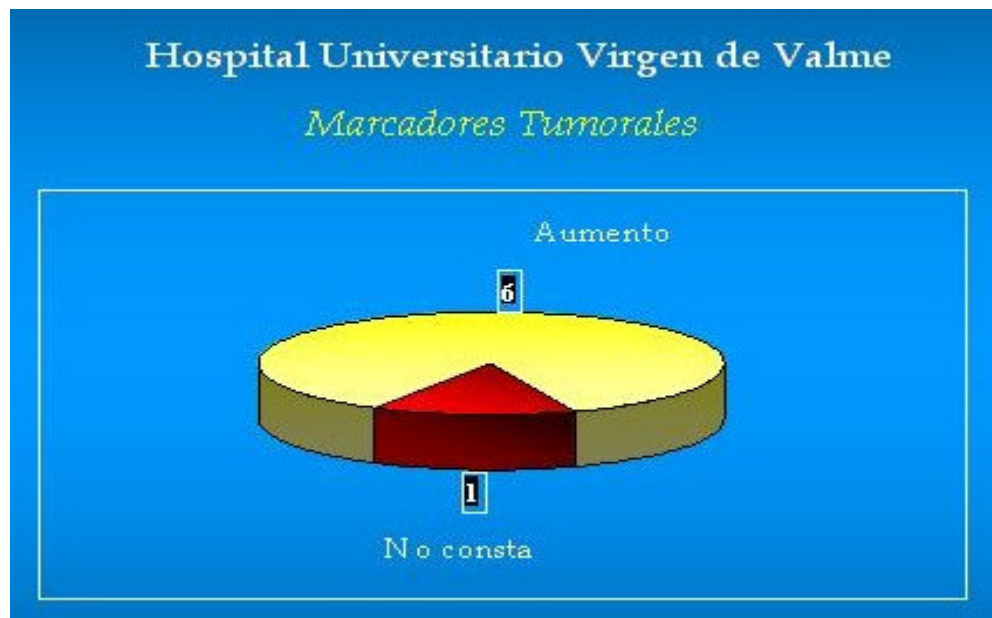
Estrógenos: positividad en células tumorales.

Progesterona: negativo.

16.- Marcadores Tumorales

Los marcadores tumorales, tenemos constancia de que se realizan a 6 pacientes del total (85,7%), obteniéndose un aumento de ellos en todos los casos analizados.

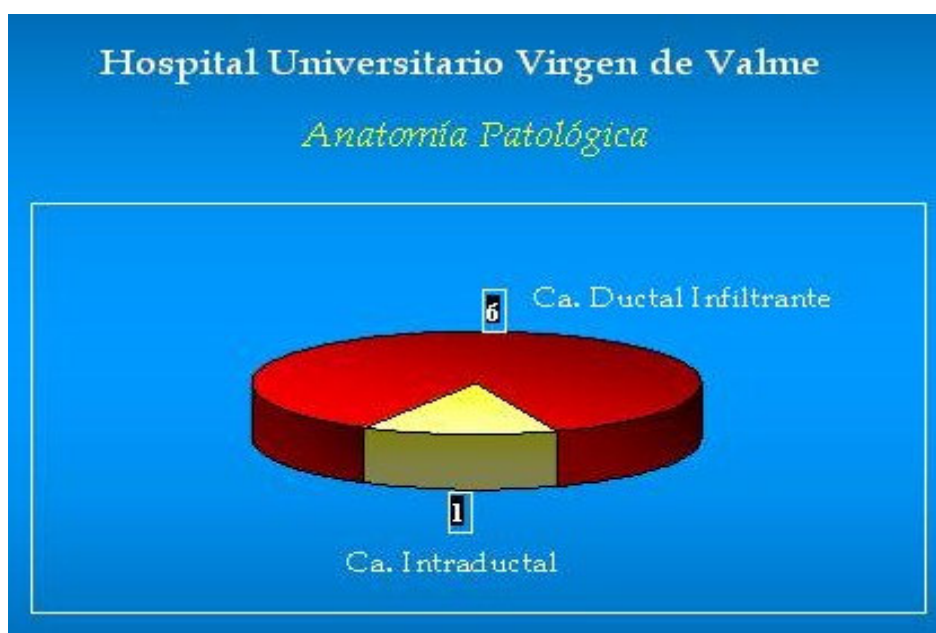
Sólo en un único caso (14,3%) no consta haberse practicado el análisis de los marcadores tumorales. Ver la Gráfica 16.



Gráfica 16

17.- Anatomía Patológica

El estudio anatomopatológico es el que nos ofrece el diagnóstico preciso sobre el tipo de lesión que estamos estudiando. Hemos encontrado en la casuística del total de siete pacientes del HUV Valme (85,7%) que en seis casos el resultado fue de Carcinoma Ductal Infiltrante y sólo uno de Carcinoma Intraductal. Ver Gráfica 17.



Gráfica 17

D. TRATAMIENTO

18.- Tratamiento quirúrgico

En relación al tratamiento practicado desde el punto de vista de la cirugía se observa que la Mastectomía tipo Patey es la más practicada en el global de los siete casos del HUV Valme ya que se realiza en cuatro pacientes. Sin embargo la Mastectomía tipo Madden solo se practica en dos casos. También encontramos en la casuística un

paciente que recibe tratamiento quirúrgico pero no se especifica el tipo de cirugía realizada. Observar en la Gráfica 18.



Gráfica 18

19.- Tratamiento complementario

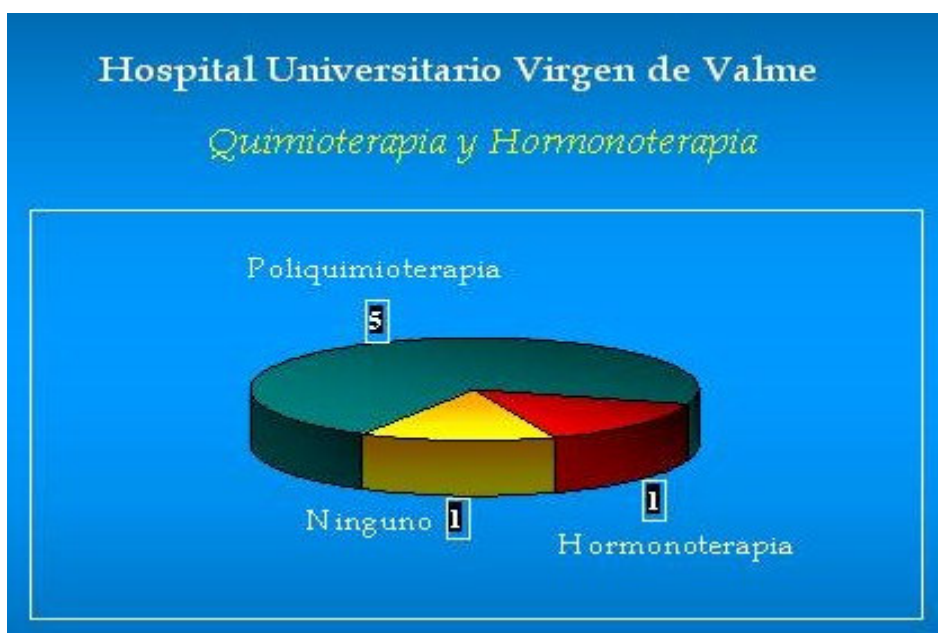
El tratamiento adyuvante se realiza con Radioterapia y/o Quimioterapia para el cáncer de mama. En nuestro estudio hemos detectado que la combinación de ambos tratamientos se lleva a cabo en tres pacientes del total de los siete del subgrupo del HUV Valme. Sin asociación se observan dos casos en los que exclusivamente se administra la Quimioterapia. Finalmente, hemos encontrado que en sólo dos de las siete historias clínicas estudiadas en esta serie no se administra ningún tratamiento complementario, no obstante sí han recibido ambas tratamiento quirúrgico. Ver la Gráfica 19.



Gráfica 19

20.- Quimioterapia y Hormonoterapia

Respecto al tipo de combinación de la Quimioterapia encontramos que de los siete pacientes del subgrupo del HUV Valme existen cinco que reciben poliquimioterapia, uno sólo hormonoterapia y un último caso que no consta ningún tipo de tratamiento quimioterápico ni hormonal. Como se observa en la Gráfica 20.



Gráfica 20

21.- Asociación Quimio/Radioterapia

La asociación del tratamiento quimio/radioterápico se da en tres casos del global de pacientes estudiados en el hospital de Valme. Según se observa, a dichos pacientes también se les practicó tratamiento quirúrgico. Sin embargo, detectamos que los cuatro casos restantes del global no recibieron como tratamiento la asociación de radio/quimioterapia independientemente de que recibieran o no tratamiento quirúrgico. Como se ve en la Gráfica 21.



Gráfica 21

E. EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA

22.- Recidivas locales

En este apartado vamos a valorar la aparición de metástasis en los casos del subgrupo del HUV Valme y encontramos que en 4 pacientes

sí aparecen (4 vs. 7), mientras que en los tres casos restantes no se aprecian recidivas locales (3 vs. 7). Ver la Gráfica 22.



Gráfica 22

23.- Supervivencia



Gráfica 23

En la casuística general hemos encontrado que la supervivencia en dos años de seguimiento de los pacientes es del 100%, con lo cual no cuantificamos ningún éxito. Ver Gráfica 23.

2. RESULTADOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO

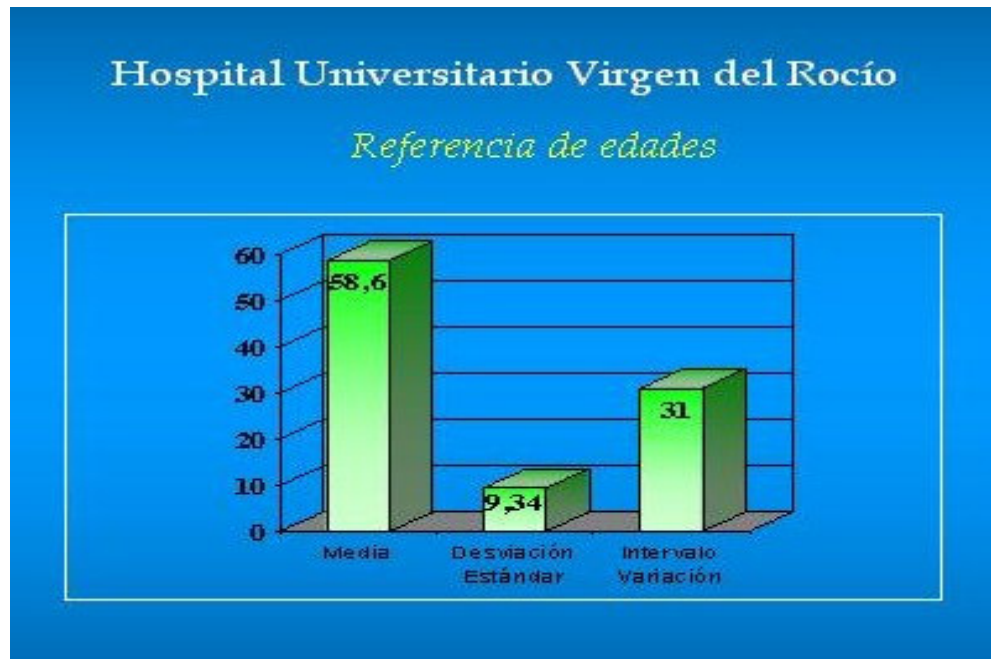
A. DATOS DE FILIACIÓN

Vamos a analizar en este apartado, los datos referentes a la edad de los 15 pacientes que integraron este subgrupo, así como aquellos que nos indiquen su procedencia o hábitat habitual y la profesión ejercida por los mismos

1.- Edad

En cuanto a la edad de los 15 pacientes, podemos definir que la serie mostró un IV (intervalo de variación) establecido entre 42 años como extremo inferior y de 73 años como extremo superior del mismo, siendo su rango o recorrido de 31 años. Tras su cálculo, la edad media de la serie se estableció en 58,6 años determinándose una Desviación Standard (DS) de +/- 9,34 años. Podemos apreciar, coincidiendo con los datos que se exponen en la Gráfica 24, y con los valores de la media estadística comentada, que existe una agrupación de pacientes que se encuentran comprendidos entre 53 y 57 años, compuesta por 7 (7 vs. 15) (46,7 %) lo que, al menos en el subgrupo a estudio determina una mayor incidencia de casos de cáncer de mama

en esta franja de edad que comentamos. Sólo 2 casos están por debajo de este intervalo y seis superándolo.



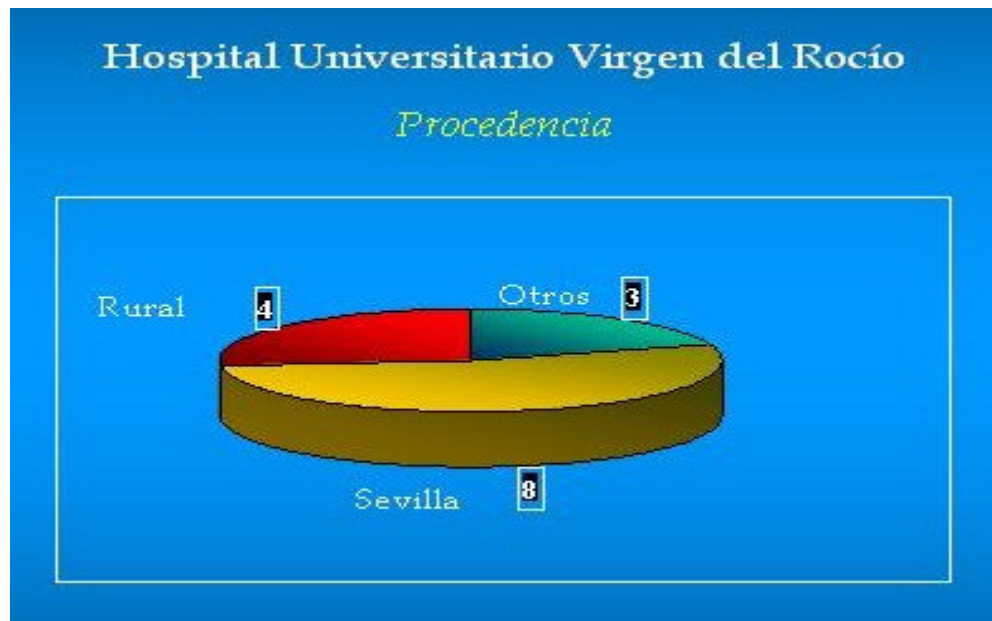
Gráfica 24

2.- Procedencia

El número destacable de 8 pacientes de los que integran el subgrupo de 15 del HUV Rocío (53,3 %), proceden de Sevilla capital. Por otro lado, cuatro de los 15 pacientes (26,7%) fueron enviados a este centro desde pueblos de la provincia de Sevilla tributarios del área sanitaria que tiene asignado el mismo, proviniendo el restante, 3 casos (20%) de Bonares e Hinojos (Huelva) y de Linares (Jaén), lo que queda reflejado en la Gráfica 25.

No sorprende el hecho de que la mayoría de los pacientes proviniesen de Sevilla capital, si tenemos en cuenta la asignación al hospital de su área sanitaria, ya que en Sevilla capital se encuentra

repartida entre los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío y Virgen Macarena.



Gráfica 25

3.- Profesión

La dedicación profesional es muy variada como se puede apreciar ya que encontramos como grupo discretamente destacable al de 6 pacientes de los 15 del subgrupo del HUV Rocío (40%) cuya dedicación es al trabajo manual como tejedor, Hilador de algodón, pintor, etc. Sólo dos del global de los pacientes poseen una profesión dedicada a la industria (13,3%). También pudimos constatar en tres casos en sus protocolos clínicos su profesión habitual de dedicación al campo, ya sea de tractorista o agricultor. En otro grupo englobamos a los tres pacientes con profesiones que requieren estudios (20%). Sólo se constata un caso (6,7%) cuyo dato no estaba ni en la historia clínica ni en los datos del propio centro. (Ver Gráfica 26)



Gráfica 26

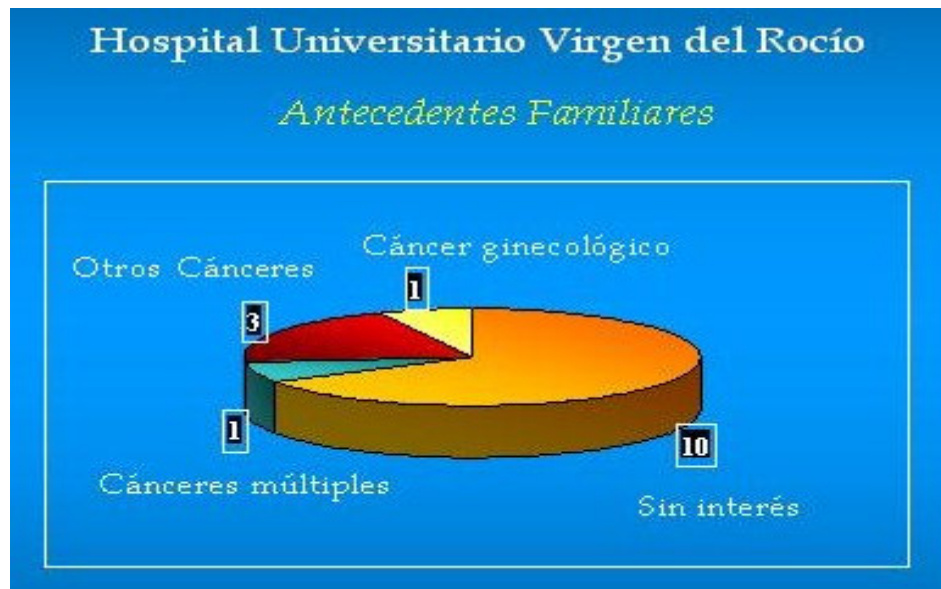
B. DATOS CLÍNICOS

En este apartado se encuentran agrupados la totalidad de los datos clínicos que se encuentran descritos en los distintos protocolos y que hemos seleccionado para el presente estudio y que caracterizan específica y completamente a cada uno de los casos que configuran la serie de este hospital universitario.

4.- Antecedentes Familiares

En general, encontramos escasos antecedentes familiares, aunque destacan 3 pacientes (20%) con familiares afectos de otros cánceres distintos al del presente estudio como son respectivamente Ca de vesícula, Ca renal y Ca de estómago. Sólo en una ocasión existe antecedente familiar de un cáncer ginecológico como es el de útero (6,7%). En la revisión de estas historias clínicas hemos detectado un sólo caso (6,7%) de un paciente con antecedente familiar de múltiples cánceres como son leucemia en su padre que le causó éxitus y Ca de

próstata en su abuelo de lo cual también falleció. El resto de los casos (10 vs. 15) (66,7%) no presentan antecedentes familiares destacables como se aprecia en la Gráfica 27.



Gráfica 27

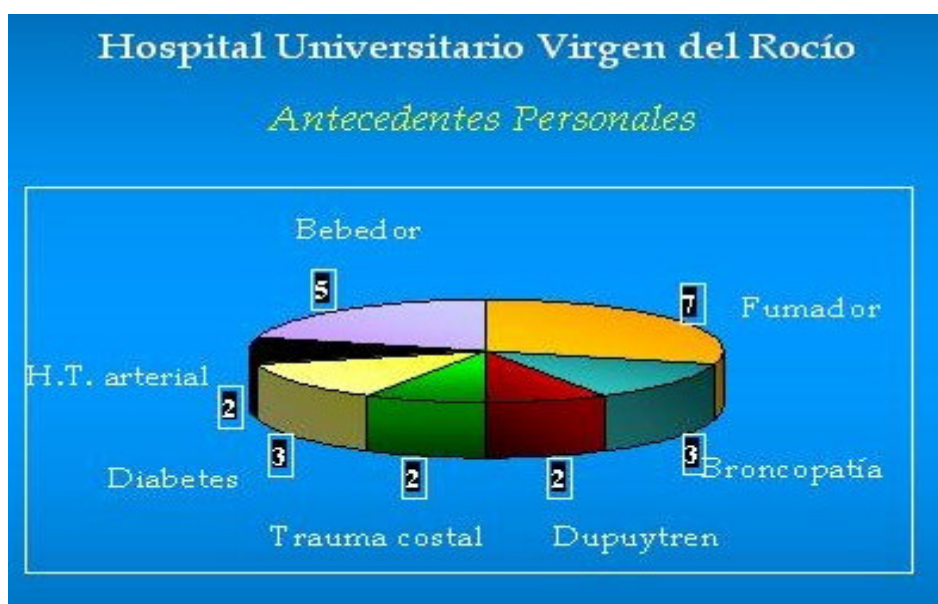
5.- Antecedentes Personales

Entre los antecedentes personales de los pacientes del Hospital Virgen del Rocío hemos encontrado 7 fumadores (46,7%), de los cuales 2 de ellos también son bebedores moderados (2 vs. 7) (26,6%). Otro de estos fumadores cuenta sólo con la Enfermedad de Dupuytren como antecedente acompañante. Sin embargo, encontramos a otro paciente del grupo de los fumadores que además padece EPOC y silicosis. Únicamente dos casos del total de fumadores (2 vs. 7) (26,6%) posee solo este antecedente personal.

Según la revisión de las historias clínicas observamos cinco pacientes del total del subgrupo del HUV Rocío (33,3%) con

antecedentes de bebedor, siendo moderado en cuatro casos (4 vs. 5) (80%) y excesivo habitual hasta hace seis años en el restante (20%).

Existe antecedentes de Diabetes mellitus tipo II en 3 pacientes, los cuales a su vez también compartían otros antecedentes como bebedor moderado e Hipertensión Arterial en un caso, HTA sola en el segundo y Ulcus gástrico en el último.



Gráfica 28

El trauma costal también podemos destacarlo como antecedente personal ya que aparece en dos pacientes (2 vs. 15) (13,3%), en uno de los casos como único antecedente acaecido años antes y en el segundo paciente aparece la fractura de costillas y clavícula izquierda un año antes unida a una Insuficiencia Venosa de miembros inferiores, HTA y Enfermedad de Dupuytren.

La Enfermedad de Dupuytren aparece en dos pacientes del total del subgrupo (2 vs. 15) (13,3%) concomitante con otros antecedentes personales como ya se ha hecho referencia con anterioridad.

Finalmente debemos destacar la Broncopatía en 3 casos (20%) que coincide con pacientes fumadores en dos casos. Ver la Gráfica 28.

6.- Localización de la mama

Respecto a la localización de la lesión tumoral en la mama encontramos que existen 11 casos de los 15 del subgrupo del Hospital Virgen del Rocío (73,3%) que se presentan en la mama izquierda, mientras que sólo en 4 pacientes (26,7%) se localiza en la mama derecha, como se ve reflejado en la Gráfica 29.

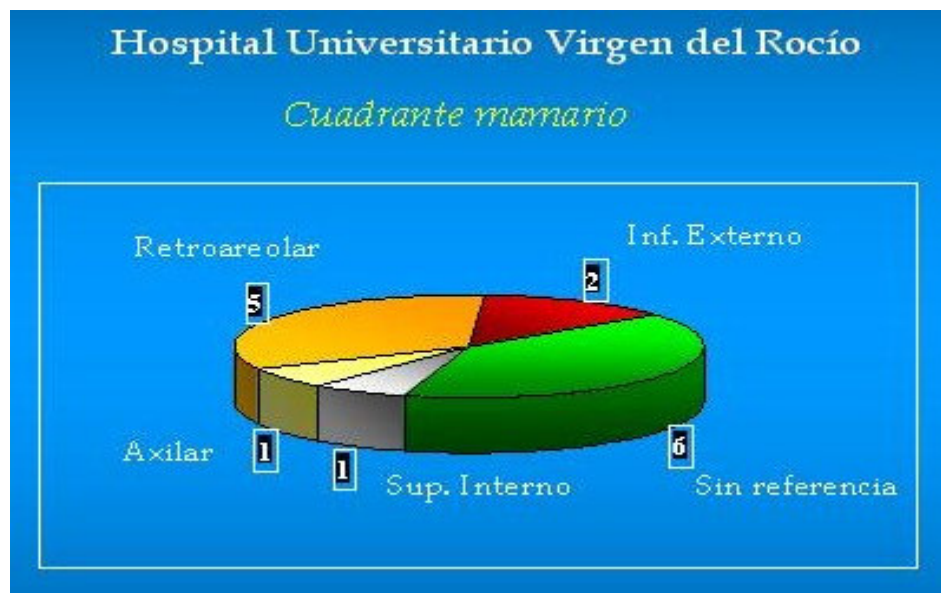


Gráfica 29

7.- Cuadrante mamario

La localización de la lesión tumoral respecto al cuadrante mamario es más frecuente en el área retroareolar, encontrando 5 casos (33,3%), estando tres de ellos en la mama izquierda y dos en la

derecha. En el cuadrante inferior externo hemos detectado dos casos (2 vs. 15) (13,3%) ambos situados en la mama izquierda. Sin embargo, sólo se presenta un caso del total del subgrupo de este Hospital (6,7%) en el cuadrante superointerno, localizado en la mama izquierda. Una (6,7%) de las historias clínicas estudiadas nos muestra que no habiendo tumor mamario, si se presenta este en la axila izquierda. En 6 de los casos del total (40%) nos encontramos sin referencias en sus historias clínicas en lo referente a la localización del tumor en el cuadrante mamario, como se puede observar en la Gráfica 30.

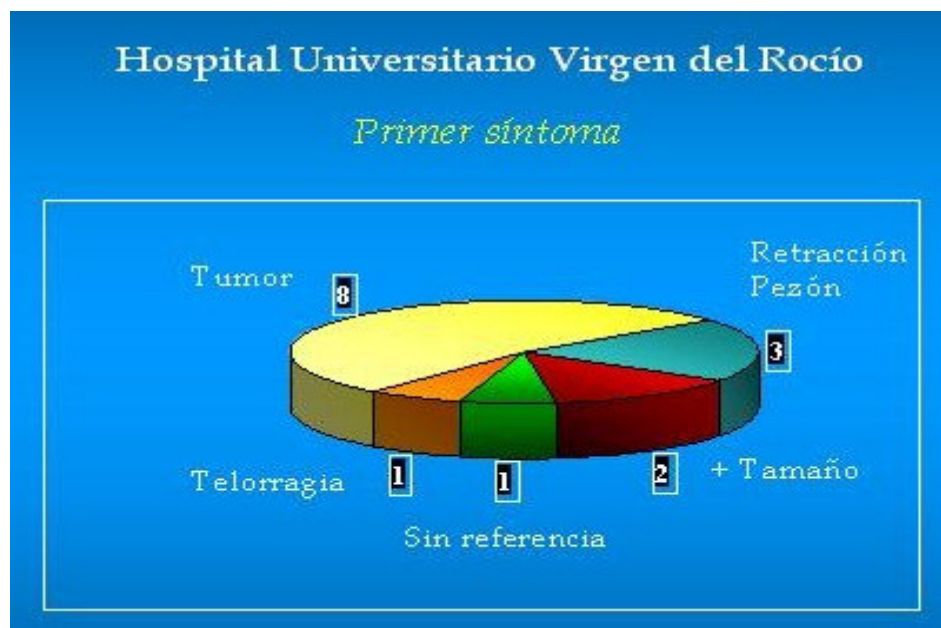


Gráfica 30

8.- Primer síntoma

El inicio de los síntomas en estos pacientes estudiados es parecido entre ellos en cuanto que destaca la tumoración indolora como primera manifestación clínica y que varía en tamaño según los diferentes pacientes. Encontramos tumor en 8 de los 15 casos estudiados en el HUV Rocío (53,3%), destacando en uno de estos

pacientes concomitantemente la retracción del pezón. En tres casos observamos retracción del pezón, siendo una de estas presentaciones unida a tumoración como acabamos de citar y en dos pacientes este síntoma es único (2 vs. 3) (66,7%). Destacamos en un solo caso del total (6,7%), la aparición de telorragia. Encontramos dos casos (2 vs. 15) (13,3%) de aumento de la mama en un paciente presentándose claramente como ginecomastia izquierda y en otro paciente con induración progresiva de la mama y acompañada de dolor esporádico. El último de los pacientes del subgrupo del Hospital de Virgen del Rocío (6,7%) no presenta referencias sobre la aparición del primer síntoma que podemos apreciar en la Gráfica 31.

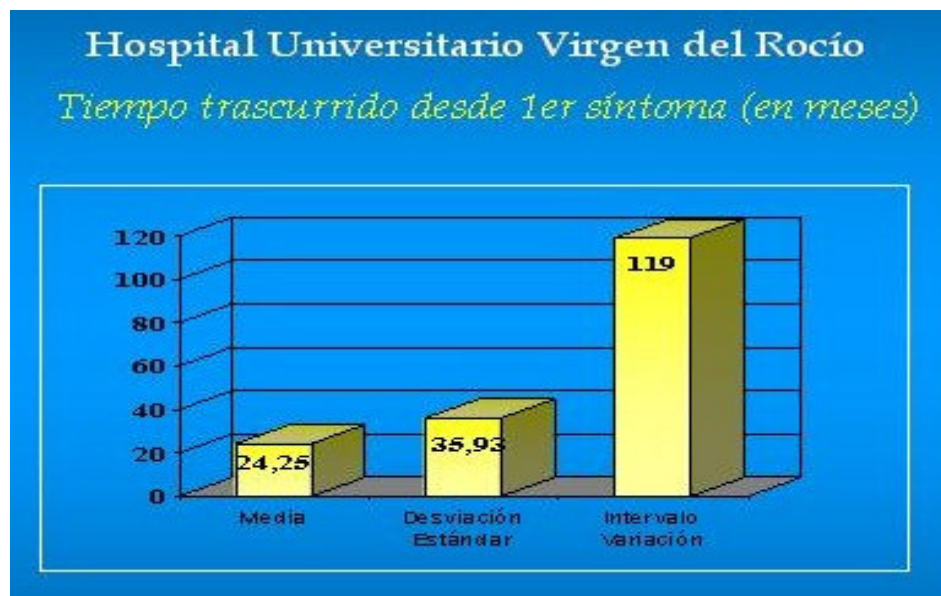


Gráfica 31

9.- Tiempo transcurrido desde el primer síntoma hasta consulta

En relación con el tiempo transcurrido, expresado en meses, desde la aparición del primer síntoma hasta que el paciente consulta, podemos destacar que la serie mostró un IV (Intervalo de variación)

con rango de 119 meses, establecido entre 1 mes como extremo inferior del rango y 120 meses como extremo superior del rango, quedando excluido del citado IV y del resto de parámetros estadísticos uno de los casos del total (6,7%) en el que no constaba ninguna referencia temporal y por lo tanto no ser valorable para el cálculo estadístico. Podemos apreciar coincidiendo con la Gráfica 32. que la DS (Desviación Standard) es de 35,93 meses y la media aritmética del tiempo transcurrido hasta la primera consulta es de 24,25 meses, cabe destacar de la existencia de un subgrupo de 2 casos (2 vs. 15) (13,3%), que están comprendidos sus valores objeto de estudio en una franja de tiempo entre 7 u 8 años y otro de 10 años que despuntan por un valor muy superior al resto de casos.

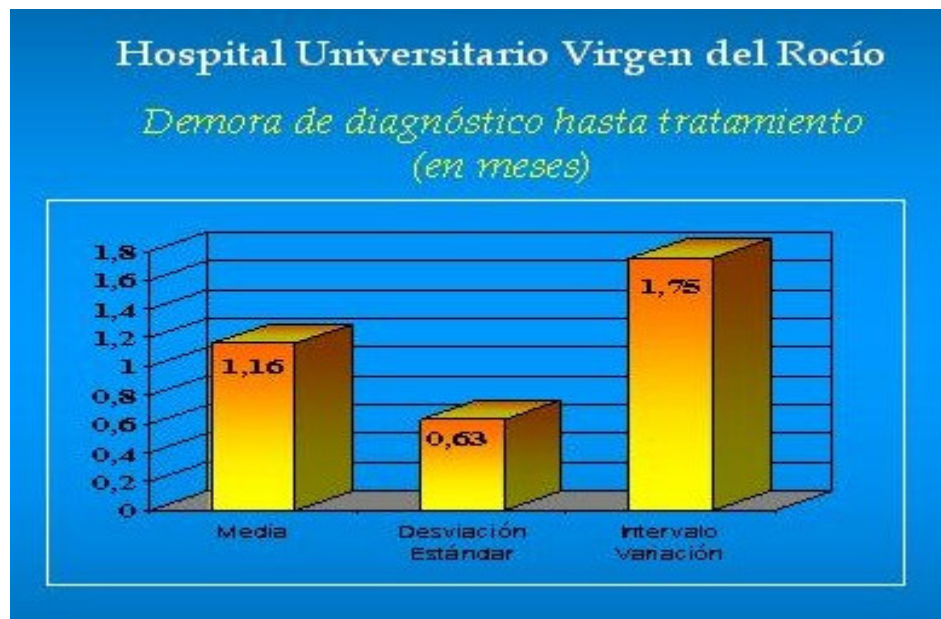


Gráfica 32

10.- Demora desde el diagnóstico hasta el tratamiento

La demora que existe entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento apropiado para el cáncer de mama encontramos una media aritmética de 1,16 meses, con un IV (Intervalo de Variación) de

rango 1,75, que oscila entre el extremo inferior de menos de un mes y el extremo superior del rango de menos de tres meses. La desviación Standard (DS) es de 0,63 mes (aproximadamente un poco más de medio mes), por lo que se observa la celeridad en la que se empieza el tratamiento una vez confirmado el diagnóstico. Existen 4 pacientes en los que no consta el tiempo de demora desde el diagnóstico hasta el tratamiento. Ver Gráfica 33.

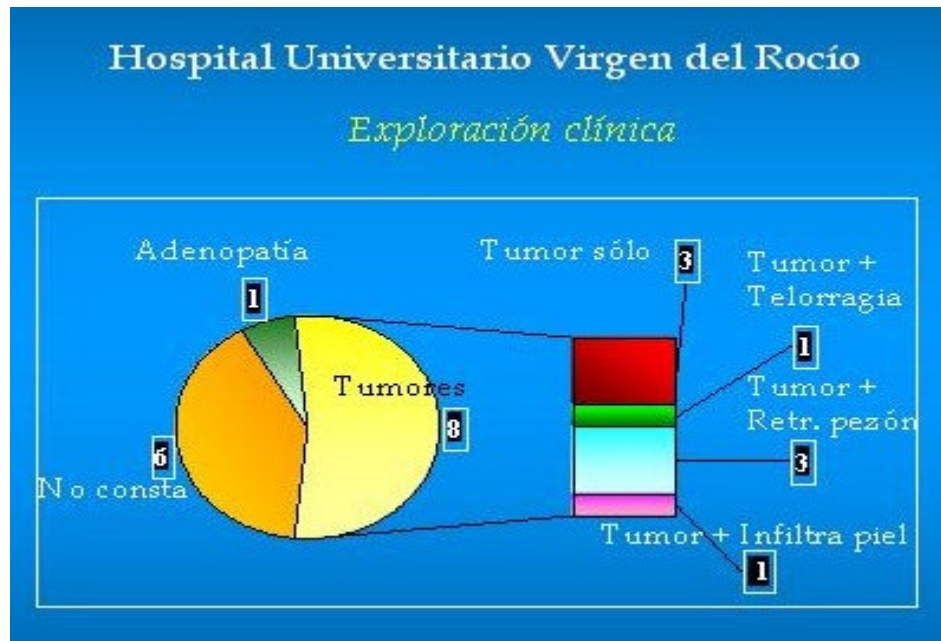


Gráfica 33

11.- Exploración clínica

En relación con la exploración clínica destaca la tumoración en 8 casos, (8 vs. 15) (53%) de los cuales sólo en 3 de ellos (37,5%) se presenta de forma aislada. Sin embargo, en 1 de estos 8 pacientes (12,5%) se acompaña la tumoración de telorragia. Además encontramos 3 pacientes del total de estos 8 (37,5%) en los que aparece también retracción del pezón. Existe un caso más de los 8 (12,5%) que presentan en la exploración clínica tumoración

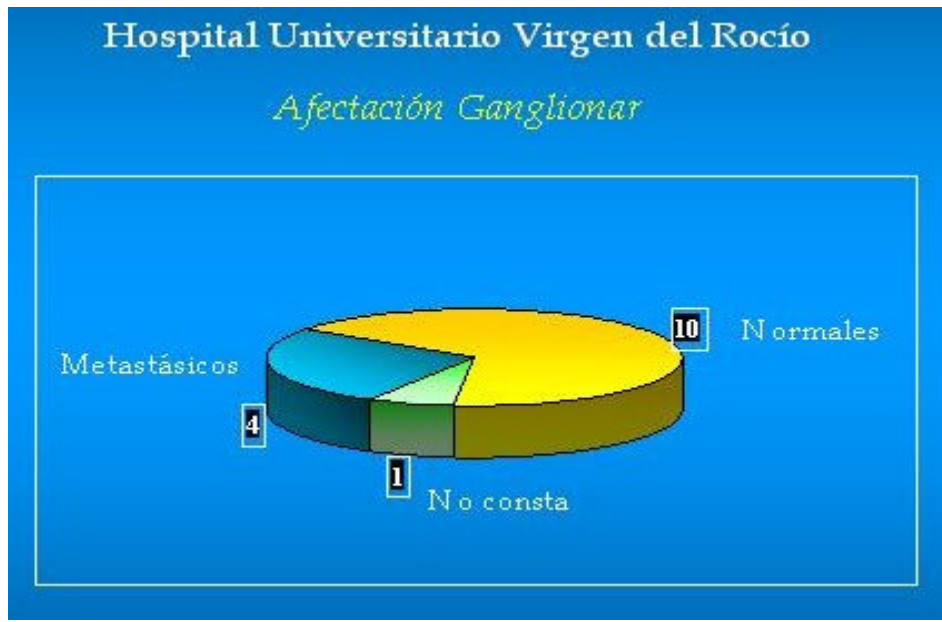
acompañada de infiltración de la piel, como se observa en la Gráfica 34. De toda la casuística del Hospital Virgen del Rocío, sólo se evidencia 1 caso (6,7%) cuya exploración clínica manifieste únicamente una adenopatía empastada en axila izquierda, dolorosa y adherida. En los 6 casos restantes (40%) del presente subgrupo, observamos que no constan datos sobre su exploración clínica.



Gráfica 34

12.- Afectación ganglionar

En este apartado vamos a estudiar la afectación de los ganglios linfáticos axilares, encontrando en la casuística de los 15 pacientes del subgrupo de H.U. Virgen del Rocío que 4 de ellos (27%) presentan afectación ganglionar. En 10 casos del total (67%) se observa que el resultado es negativo, sin embargo en 2 (20%) de estos casos se observa la aparición de linfadenitis reactiva inespecífica en 3 y 6 ganglios respectivamente. Queda 1 caso del total (6,7%) en el que no consta la afectación ganglionar. Ver Gráfica 35.

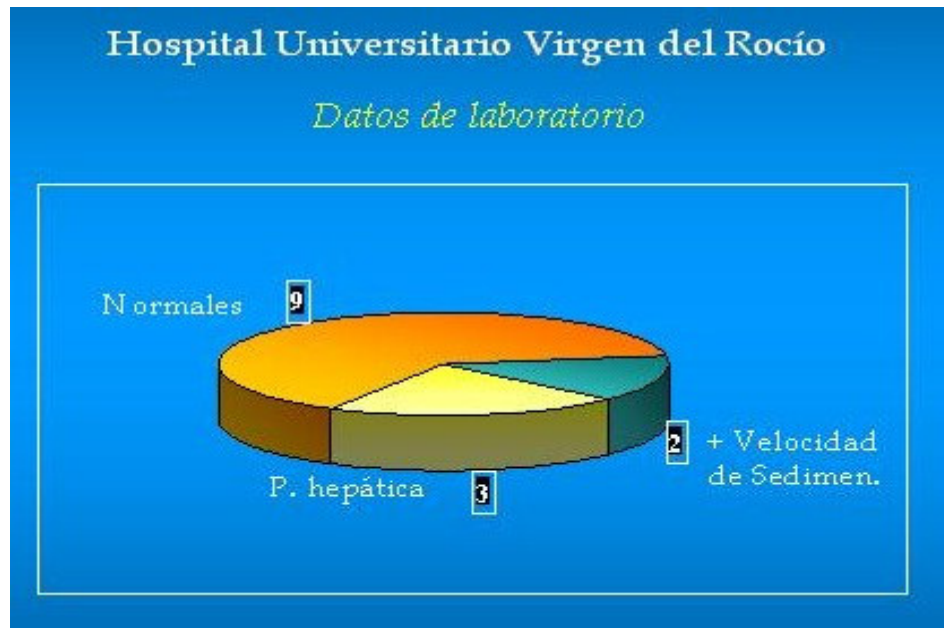


Gráfica 35

C. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DIAGNÓSTICAS

13.- Datos de laboratorio

El estudio de las pruebas de laboratorio nos revela que los resultados son normales en las pruebas habituales en 9 pacientes de los 15 (60%) del presente subgrupo. Cabe destacar 3 casos del total de los 15 (20%) que presenta alteraciones en las pruebas hepáticas como aumento de Gamma GT, TGP, etc. En uno de los pacientes que presenta las mencionadas alteraciones hepáticas también se manifiesta un aumento de la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG). En definitiva, encontramos 2 casos de los 15 (13,3%) que presentan aumento de la VSG, uno el anteriormente mencionado y otro que además asocia aumento de ácido úrico y triglicéridos como se observa en la Gráfica 36.



Gráfica 36

14.- Pruebas complementarias realizadas

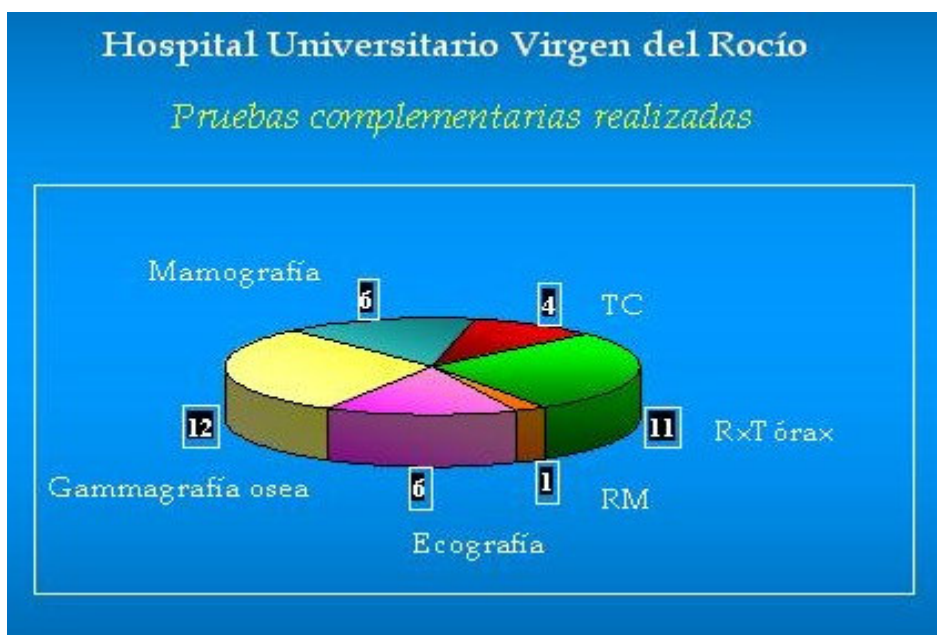
Analizando este apartado destacamos que la radiografía de tórax se le ha practicado a 11 de los 15 pacientes (73,3%) del HUV Rocío, siendo el resultado negativo en la mayoría de los casos y sólo manifiestan signos de EPOC en 4 pacientes y una imagen reticular micronodular en otro caso.

Por otro lado se ha observado la realización de Gammagrafía Ósea en 12 historias clínicas con resultado de normalidad en 7 casos (58,3%) y patológicas en 5 casos, siendo 3 de estos, indicadora de metástasis desde el primer momento, mientras en los 2 restantes hay aumento patológico de la captación ósea cuando se repite la prueba.

Otra prueba realizada ha sido la Ecografía Abdominal en 6 de los 15 pacientes (40%) del subgrupo, con resultado de normalidad en 5

de ellos (83,3%) y sólo manifestación de hepatomegalia en el caso restante (16,7%).

Además se realizaron mamografías a 6 pacientes (40%) siendo en un paciente practicada dos veces, manifestando la primera tres imágenes nodulares y la segunda ginecomastia. El resultado de las senografías dio imagen sospechosa de malignidad en 3 casos (50%). En otro caso de los 6 (16,7%) observamos claramente un resultado de tumoración retroareolar de 1 cm. Y finalmente en el último análisis de los resultados de las mamografías detectamos la ausencia de estos.



Gráfica 37

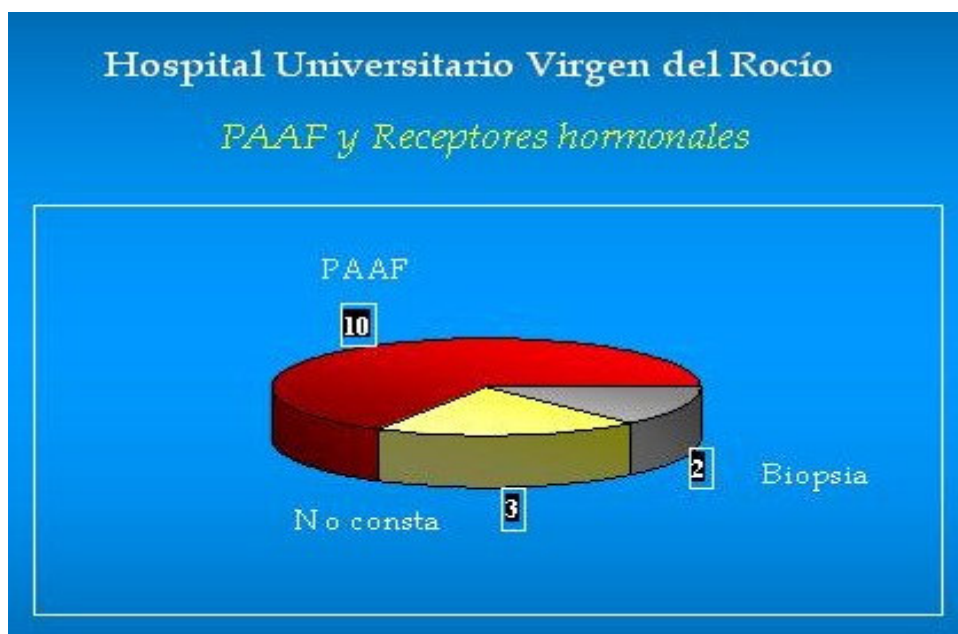
La TAC se practicó en 4 pacientes (26,7%) realizándose de tórax en tres casos, cuyos resultados fueron respectivamente de adenopatía axilar izquierda de 1 cm., infiltración metastásica y posible tuberculosis TBC. Se practicó también una TAC de abdomen al primer paciente citado que se le realizó la de tórax y cuyo resultado no consta. Finalmente se realizaron dos TAC craneales siendo el

resultado de ocupación del seno esfenoidal (sinusitis metastásica) en uno de ellos y sin aparecer el resultado en el segundo caso.

La última de las pruebas realizadas que vamos a exponer en este apartado es la Resonancia Magnética que se le practicó a un sólo paciente con resultado negativo. Ver Gráfica 37.

15.- PAAF y Receptores Hormonales

En el presente análisis se observa la realización del estudio de PAAF a 10 pacientes del total de los 15 (66,7%) del subgrupo del HUV Rocío y el resultado es positivo en todos los pacientes excepto en 2 casos. A varios pacientes se les practica más de una PAAF, ya sea de la mama restante, de axila, de nódulos de cicatriz o de nódulos cutáneos.



Gráfica 38

Se realizan dos biopsias (2 vs. 15) (13,3%), una ganglionar y otra intraoperatoria de mama con resultado positivo en ambos casos. A

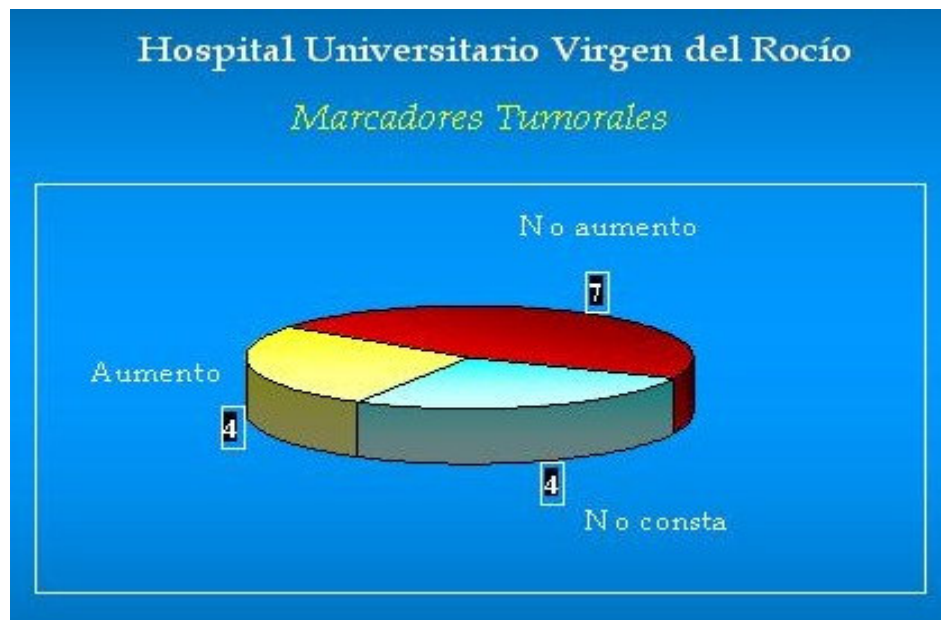
estos pacientes no se les había practicado PAAF previamente para saber el diagnóstico.

En 3 de las historias clínicas revisadas (20%) no se hace constancia de haberse realizado estas exploraciones específicas. Ver la Gráfica 38.

16.- Marcadores Tumorales

Los marcadores tumorales, tenemos constancia de que se realizan a 11 pacientes del total (73,3%), obteniéndose un aumento de ellos en 4 casos, (4 vs. 11) (36,4%) y los restantes 7, no muestran variación en el rango de normalidad.

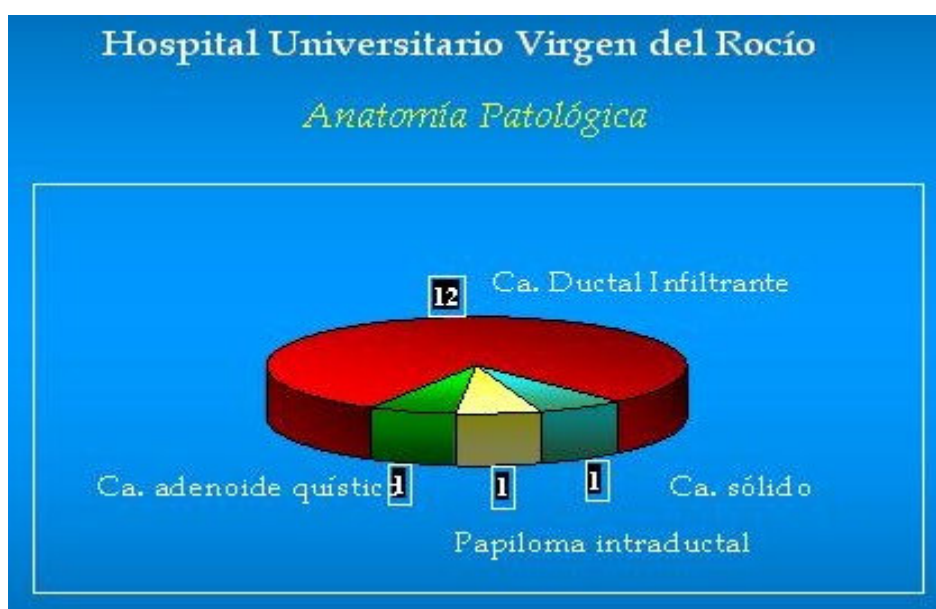
En los otros 4 pacientes (26,7%) no consta haberse practicado el análisis de los marcadores tumorales. Ver Gráfica 39.



Gráfica 39

17.- Anatomía Patológica

El estudio anatomopatológico es el que nos ofrece el diagnóstico preciso sobre el tipo de lesión que estamos estudiando. Hemos encontrado en la casuística del total de 15 pacientes del HUV Rocío que en 12 casos (80%) el resultado fue de Carcinoma Ductal Infiltrante, en otro caso (6,7%) Carcinoma Adenoide Quístico, uno es Papiloma Intraductal (6,7%) y finalmente uno de Carcinoma Sólido (6,7%). Ver Gráfica 40.



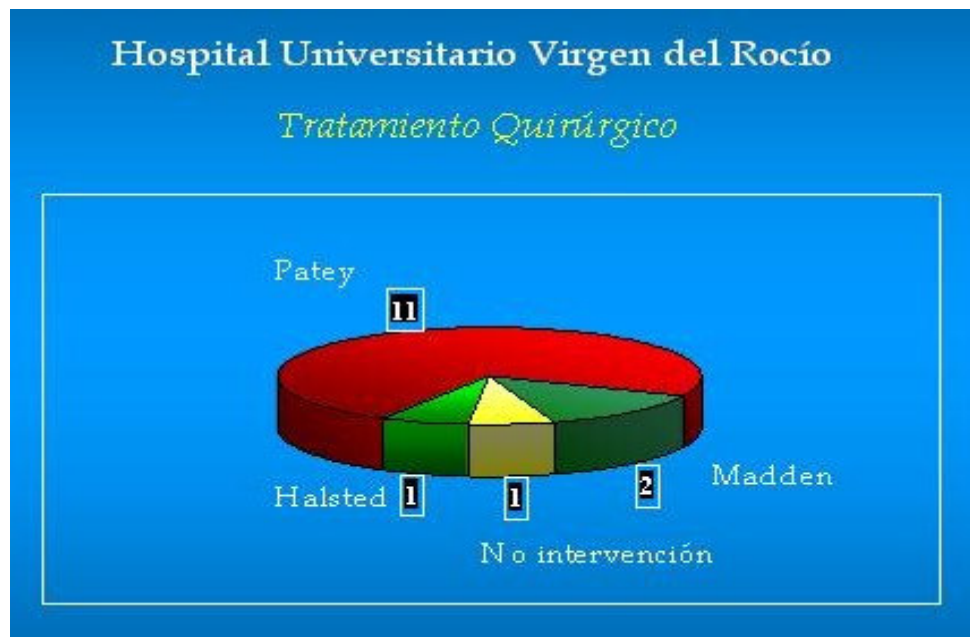
Gráfica 40

D. TRATAMIENTO

18.- Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico más practicado es la Mastectomía tipo Patey en el global de los 15 casos del HUV Rocío ya que se realiza a 11 pacientes (73,33 %). Sin embargo la Mastectomía tipo Madden sólo

se practica en 2 casos (13,3%). También encontramos en la casuística un paciente (6,7%) que recibe mastectomía radical Halsted. Para finalizar nombraremos un paciente (6,7%) al que no se le practica cirugía de mama sino una biopsia ganglionar axilar izquierda que trata de tomar la mayor cantidad del bloque adenopático. Esto es así, en este último paciente, porque no presenta sintomatología en las mamas. Ver Gráfica 41.



Gráfica 41

19.- Tratamiento complementario

El tratamiento adyuvante se realiza con Radioterapia y/o Quimioterapia para el cáncer de mama. En nuestro estudio hemos detectado que la combinación de ambos tratamientos se lleva a cabo en 5 pacientes del total de los 15 del subgrupo del HUV Rocío (33,3%).

Sin asociación se observan 7 casos (46,7%) de los cuales se les administra sólo la Quimioterapia a 4 pacientes (4 vs. 7) (57,1%) y exclusivamente radioterapia a 3 de ellos (3 vs. 7) (42,8%).

Finalmente, hemos encontrado que en solo 3 de las 15 historias clínicas (20%) estudiadas en esta serie no se administra ningún tratamiento complementario, no obstante si han recibido todos ellos tratamiento quirúrgico. Ver Gráfica 42.



Gráfica 42

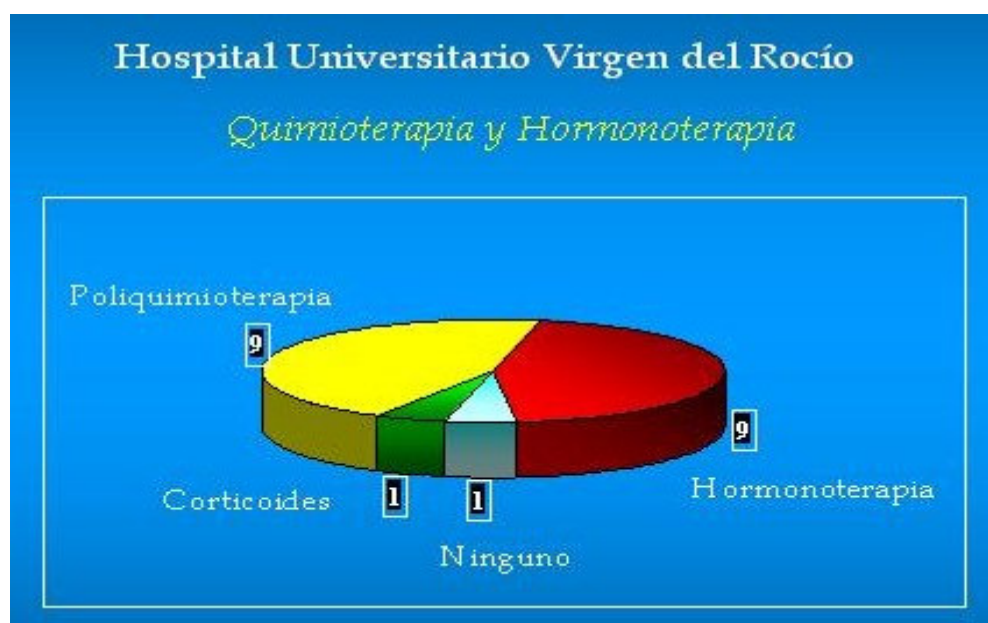
20.- Quimioterapia y Hormonoterapia

Respecto al tipo de combinación de la Quimioterapia encontramos que de los 15 pacientes del subgrupo del HUV Rocío existen 9 (60%) que reciben poliquimioterapia, estando recibiendo también hormonoterapia 4 de estos 9 casos (4 vs. 9) (44,4%). Sin embargo, existen en el estudio de esta serie 9 pacientes del total de este Hospital (60%) que reciben hormonoterapia, ya sea conjuntamente a

otros tratamientos como los 4 casos que se acaban de citar o de forma única en los restantes 5 pacientes (55,6%).

Por otro lado encontramos un paciente (6,67%) al que se le administran corticoides, coincidiendo con quimioterapia.

Existe un paciente que no recibe ningún tratamiento quimio/hormonoterápico. (6,67%). Ver Gráfica 43.

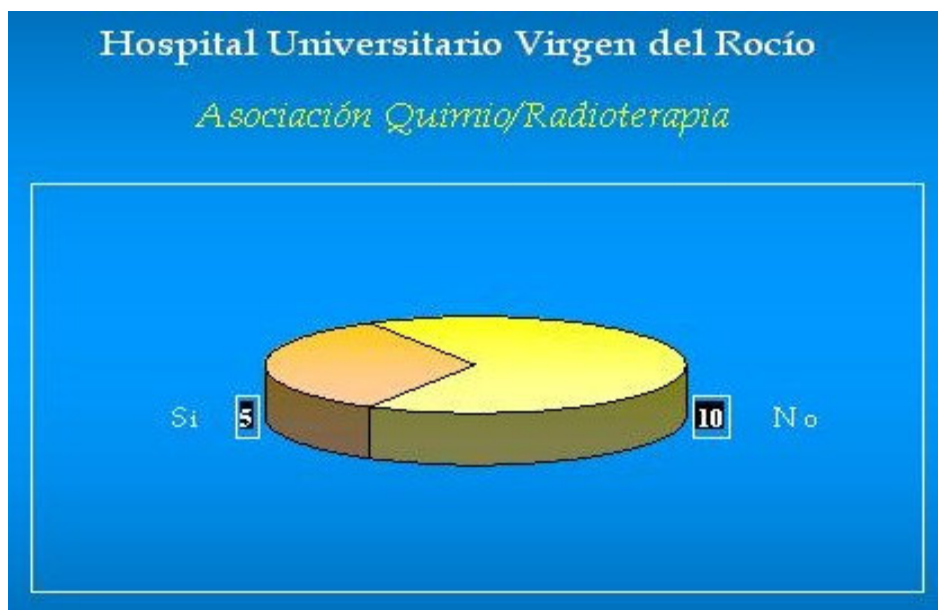


Gráfica 43

21.- Asociación Quimio/Radioterapia

La asociación del tratamiento quimio/radioterápico se da en 5 casos del global de pacientes estudiados en el HUV Rocío (33,3%). Observamos que todos ellos, excepto uno, reciben también tratamiento quirúrgico del tipo mastectomía. En el citado caso, no se practica cirugía de mama sino biopsia ganglionar que trata de tomar la mayor cantidad del bloque adenopático.

Por otro lado encontramos a 10 pacientes (66,7%) que no recibieron como tratamiento la asociación de radio/quimioterapia y si se les practicó a todos un tratamiento quirúrgico de la mama afecta y/o ganglios. Ver Gráfica 44.



Gráfica 44

E. EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA

22.- Recidivas locales

En este apartado vamos a valorar la aparición de metástasis en los casos del subgrupo del HUV Rocío y encontramos que en 8 pacientes sí aparecen (53,3%), mientras que en los 7 casos restantes no se aprecian recidivas locales (46,7%). Ver Gráfica 45.



Gráfica 45

23.- Supervivencia

Hemos encontrado en la casuística general que la supervivencia en dos años de seguimiento de los pacientes es del 73,3% (11 vs. 15). Mientras que por el contrario encontramos 4 pacientes con éxitus (4 vs. 15) (16,7%). Ver Gráfica 46.



Gráfica 46

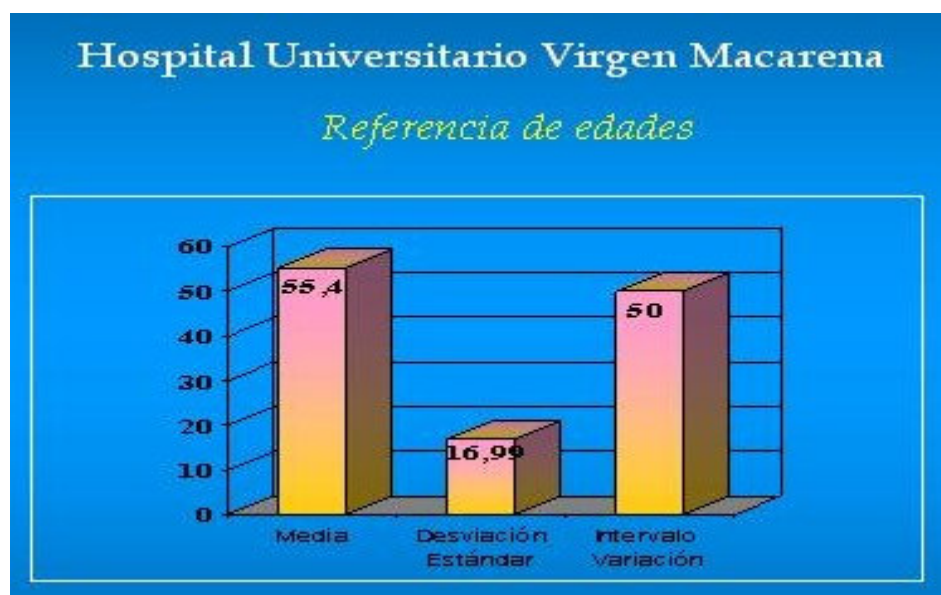
3. RESULTADOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA

A. DATOS DE FILIACIÓN

En este apartado vamos a analizar los datos referentes a la edad de los 10 pacientes que integraron este subgrupo, así como aquellos que nos indiquen su procedencia o hábitat habitual y la profesión ejercida por los mismos

1.- Edad

Referente a la edad de los 10 pacientes, podemos definir que la serie mostró un IV (intervalo de variación) establecido entre 27 años como extremo inferior y de 77 años como extremo superior del mismo, siendo su rango o recorrido de 50 años. Tras su cálculo, la edad media de la serie se estableció en 55,4 años determinándose una Desviación Standard (DS) de +/- 16,99 años.

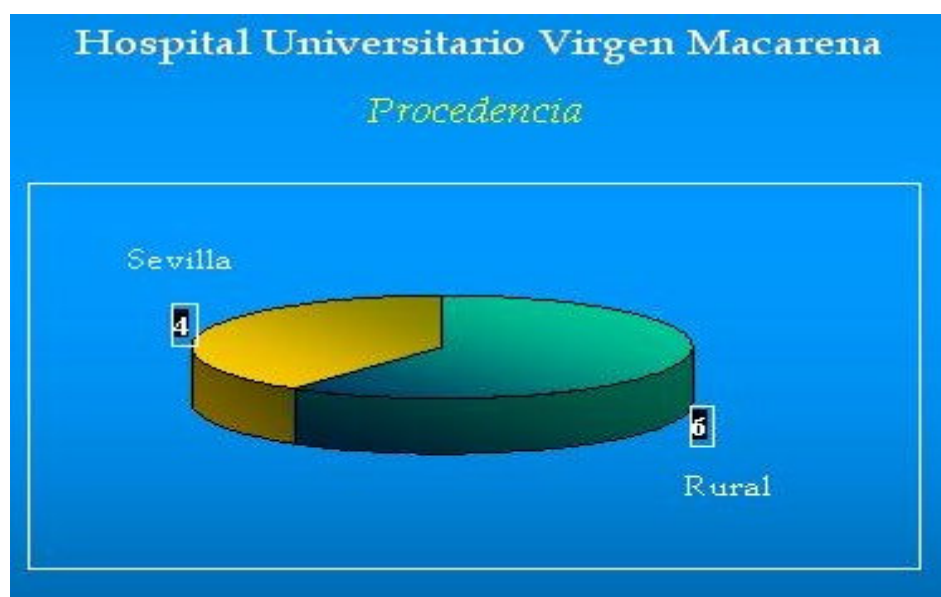


Gráfica 47

Podemos apreciar, coincidiendo con los datos que se exponen en la Gráfica 47, y con los valores de la media estadística comentada, que existe una gran dispersión de edades lo que, al menos en el subgrupo a estudio determina una variabilidad destacada sobre la mayor o menor incidencia de casos de cáncer de mama.

2.- Procedencia

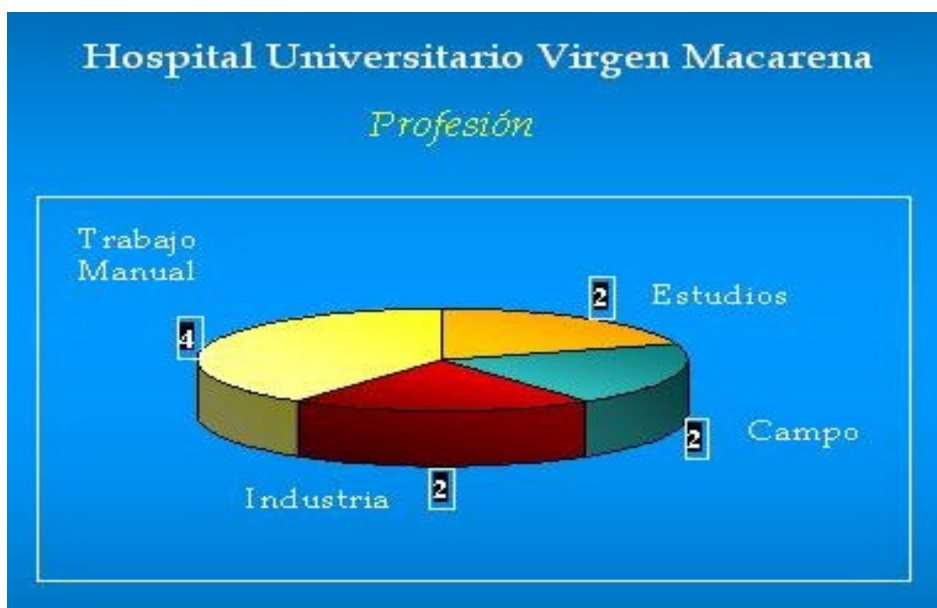
Existe gran igualdad entre el número de los pacientes que proceden de ambiente rural y los de Sevilla capital. De esta forma 6 de los 10 pacientes (60%) fueron enviados a este centro desde áreas rurales, encontrando 5 (5 vs. 6) procedentes de pueblos de la provincia de Sevilla tributarios del área sanitaria que tiene asignado el mismo y 1 (1 vs. 6) proviniendo de Fuentes de León que es un pueblo de la provincia de Badajoz. Por otro lado tenemos 4 pacientes (40%) que proceden de Sevilla capital, lo que queda reflejado en la Ver Gráfica 48.



Gráfica 48

3.- Profesión

De los 10 pacientes investigados, en 4 de ellos (40%), pudimos constatar en su protocolo clínico su profesión habitual como trabajador manual como es pintor, tonelero, camarero, etc. Existen 2 casos de profesionales con estudios (20%) como son periodista y administrativo como se ven reflejados en la Gráfica 49. En 2 pacientes más (20%) resultaron ser trabajadores agrícolas (recuérdese el lugar rural de procedencia de los mismos, que puede condicionar en algún modo este apartado), en tanto que los 2 restantes tenían antecedentes de trabajos en la industria.



Gráfica 49

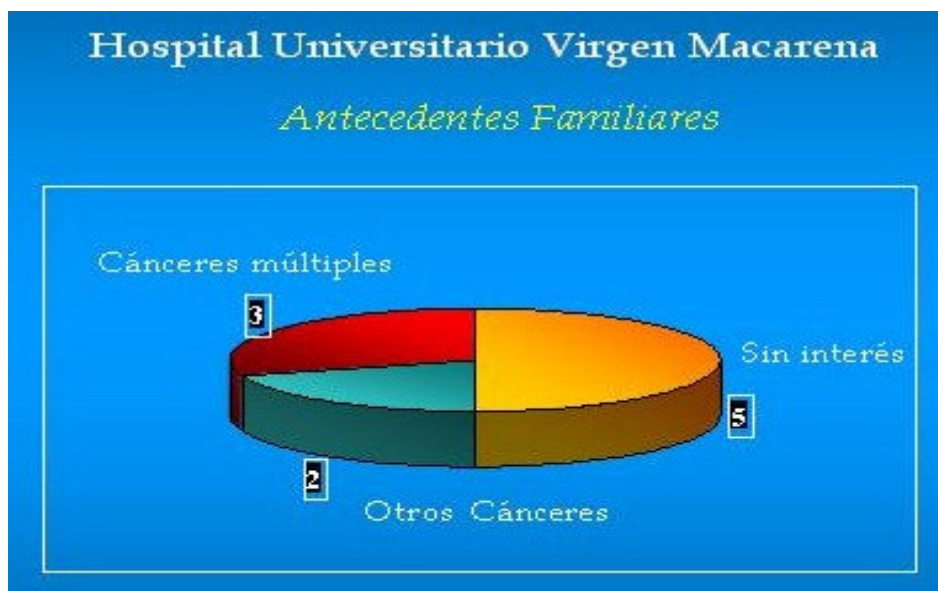
B. DATOS CLÍNICOS

En este apartado se encuentran agrupados la totalidad de los datos clínicos que se encuentran descritos en los distintos protocolos y que hemos seleccionado para el presente estudio y que caracterizan

específica y completamente a cada uno de los casos que configuran la serie de este hospital universitario.

4.- Antecedentes Familiares

En general, encontramos escasos antecedentes familiares, aunque destacan 3 pacientes (30%) con antecedentes familiar de múltiples cánceres. En uno de estos casos, el padre tuvo éxitus por carcinoma hepático, dos hermanos fallecieron por cáncer de lengua y por cáncer de pulmón respectivamente y en la actualidad permanece un hermano vivo con linfosarcoma de mesenterio. El segundo de los pacientes tiene un hermano con cáncer de laringe y otro fallecido por carcinoma de próstata. En el tercer caso, el paciente tenía el padre y el hermano fallecidos de carcinoma nasal y carcinoma gástrico respectivamente.



Gráfica 50

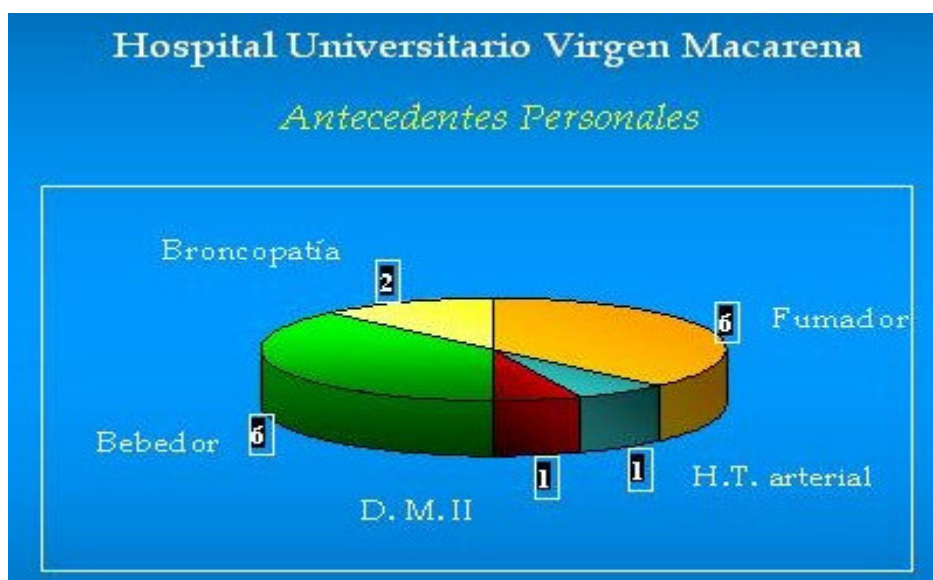
Un 20% de los pacientes de este subgrupo del HUV Macarena tiene antecedentes de familiares afectados de otros cánceres distintos al

del presente estudio como son respectivamente Ca de orofaringe y Ca esofágico.

En ningún caso se observa relación con cánceres mamarios ni otros ginecológicos. En general, en la revisión de estas historias clínicas en 5 casos (50%) no hemos detectado antecedentes familiares destacables de interés como se aprecia en la Gráfica 50.

5.- Antecedentes Personales

Entre los antecedentes personales de los pacientes del Hospital Virgen Macarena hemos encontrado 6 fumadores (60%), de los cuales todos son, a su vez, bebedores moderados (4 vs. 6) (66,7%) o excesivos habituales (2 vs. 6) (33,3%). No existe ningún bebedor que a su vez no sea fumador, luego coincide la cifra de bebedores con el 60%.



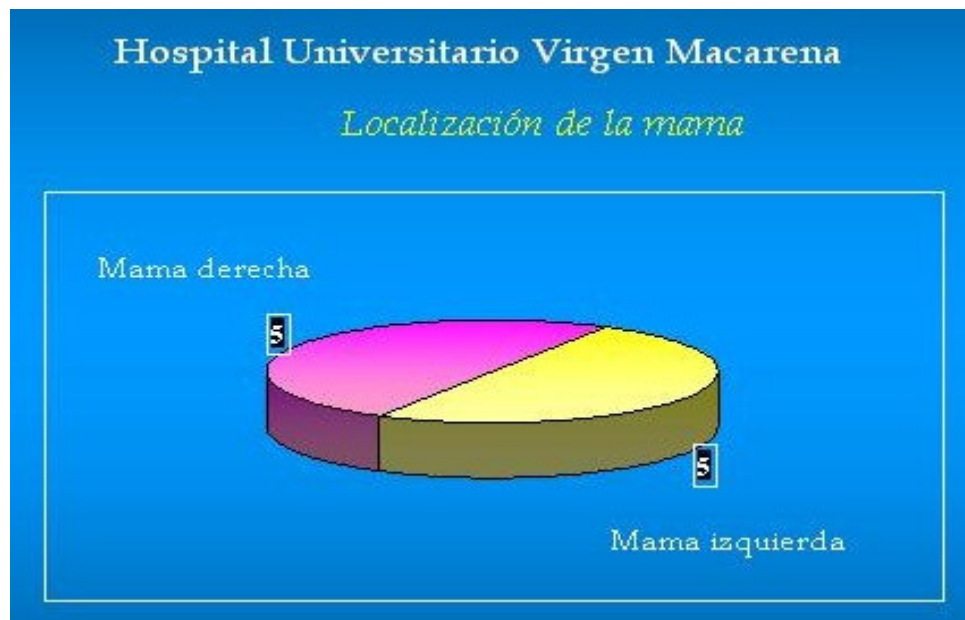
Gráfica 51

Según la revisión de las historias clínicas observamos 2 pacientes del total del subgrupo del HUV Macarena (20%) con antecedentes de broncopatía, siendo concomitante con fumador y bebedor moderado en 1 caso (1 vs. 2) (50%) y presentándose como bronquitis de repetición en el segundo caso como antecedente personal único.

Existe antecedentes de Diabetes mellitus tipo II en 1 paciente (10%), que a su vez es fumador, bebedor y posee antecedente de pleuritis con 18 años.

En la casuística encontramos 1 sólo caso (10%) de hipertensión arterial sin otros antecedentes personales destacables como se ve en la Gráfica 51.

6.- Localización de la mama

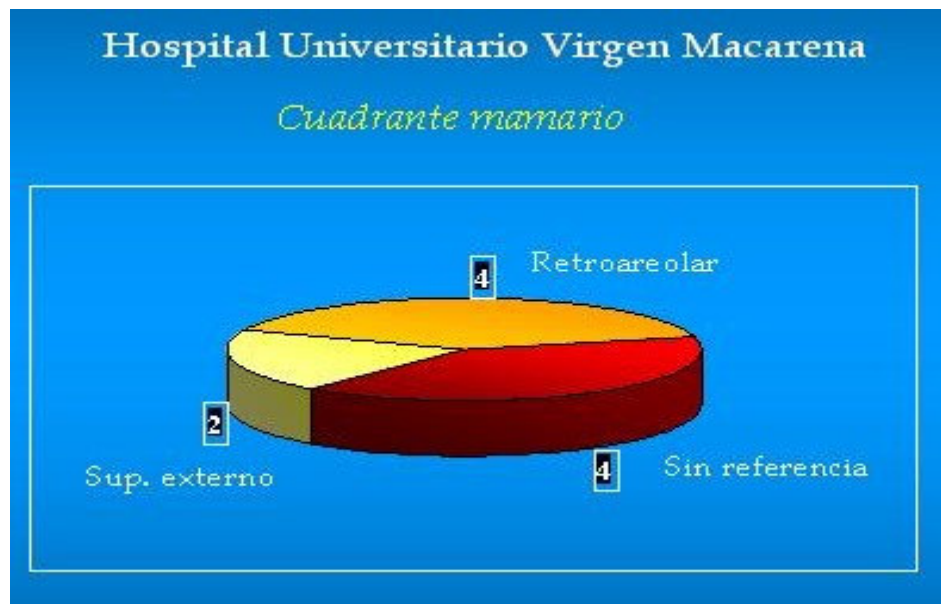


Gráfica 52

Respecto a la localización de la lesión tumoral en la mama encontramos que no existe diferenciación entre la derecha e izquierda, ya que observamos 5 casos de los 10 del subgrupo del Hospital Virgen Macarena (50%) se presentan en la mama izquierda, mientras que en el mismo número de pacientes (50%) se localiza en la mama derecha, como se ve reflejado en la Gráfica 52.

7.- Cuadrante mamario

La localización de la lesión tumoral respecto al cuadrante mamario es más frecuente en el área retroareolar, encontrando 4 casos (40%), estando 2 de ellos en la mama izquierda y 2 en la derecha, con lo cual no hay distinción entre ambas mamas según la localización del tumor.



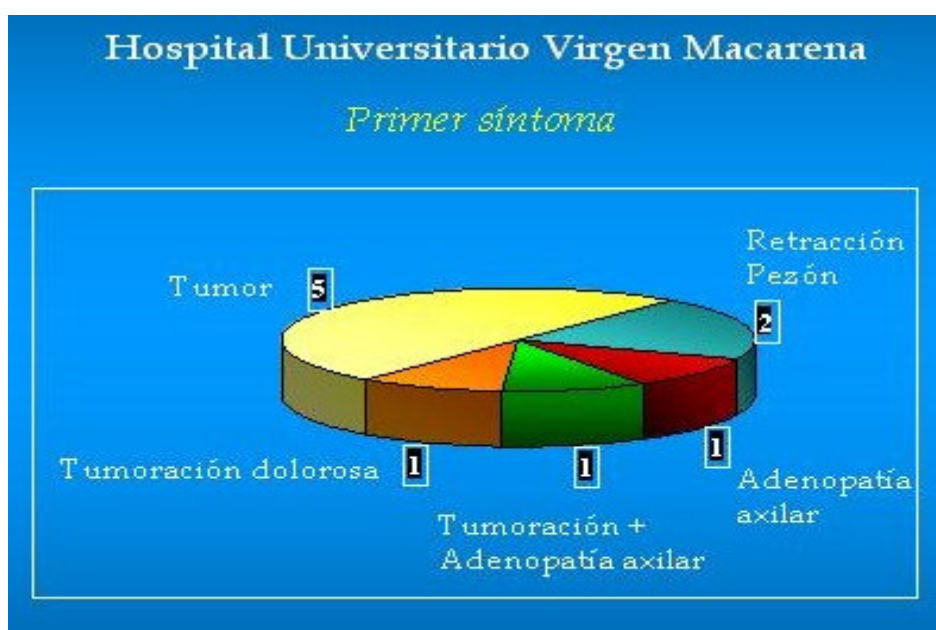
Gráfica 53

En el cuadrante supero-externo hemos detectado dos casos (2 vs. 10) (20%) ambos situados en la mama derecha.

Sin embargo, hemos detectado 4 historias clínicas (40%) en las cuales no hay referencia sobre el cuadrante mamario donde asienta el cáncer de mama, como se puede observar en la Gráfica 53.

8.- Primer síntoma

El inicio de los síntomas en estos pacientes estudiados es parecido entre ellos en cuanto que destaca la tumoración indolora como primera manifestación clínica y que varía en tamaño según los diferentes pacientes. Encontramos tumor como primer síntoma único en 5 de los 10 casos estudiados en el HUV Macarena (50%).



Gráfica 54

Además, existe una presentación de tumoración con carácter doloroso que representa al 10% de los casos.

La relación entre tumoración concomitante con adenopatía axilar aparece únicamente en el 10% de las historias clínicas estudiadas en

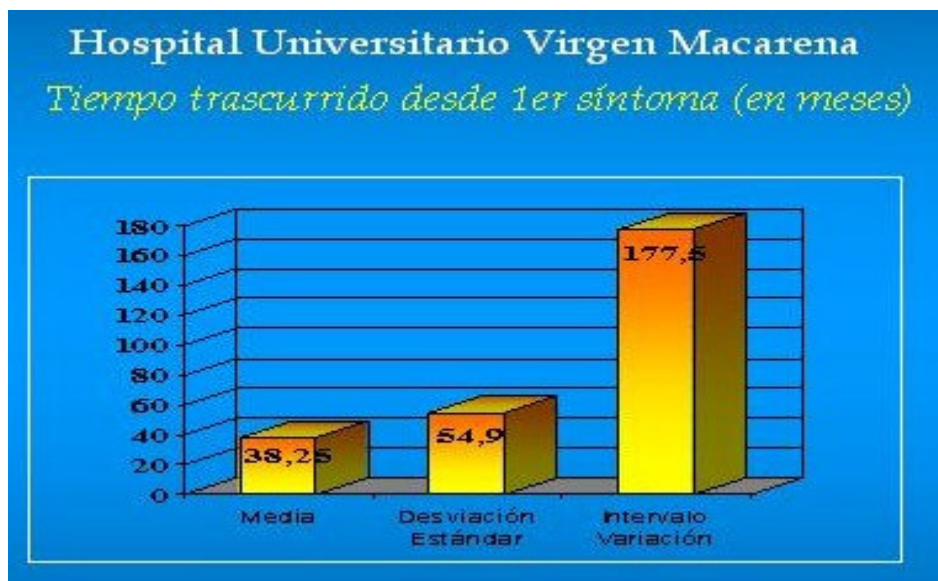
este subgrupo, cuyas características son tumoración retroareolar de mama izquierda con adenopatía axilar homolateral.

En 2 casos observamos retracción del pezón (20%) como única manifestación.

Destacamos en un solo caso del total (10%), la aparición de adenopatía axilar, que en este paciente es izquierda, dura y fija a planos profundos y superficiales que posteriormente se vuelven dolorosas. Ver Gráfica 54.

9.- Tiempo transcurrido desde el primer síntoma hasta consulta

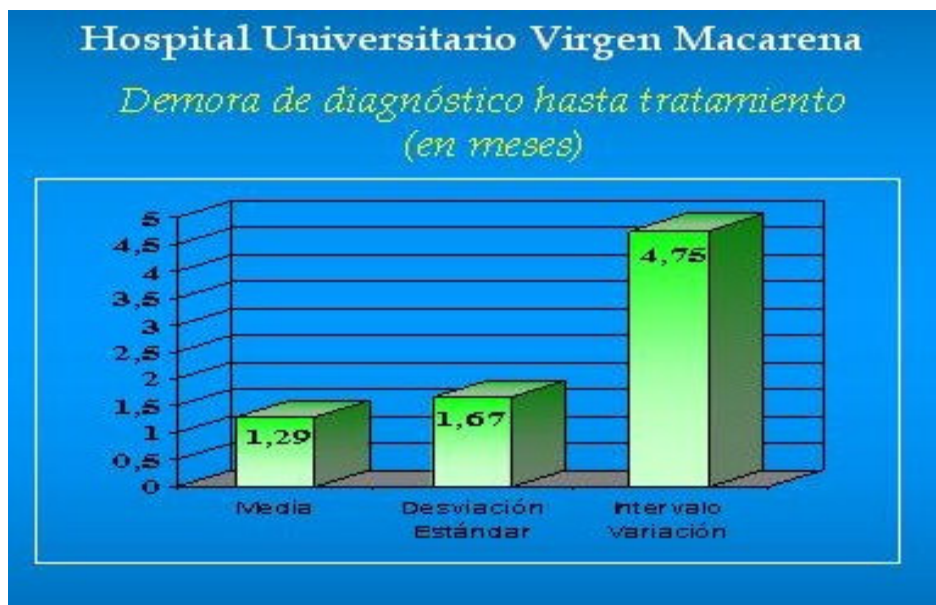
En relación con el tiempo transcurrido, expresado en meses, desde la aparición del primer síntoma hasta que el paciente consulta, podemos destacar que la serie mostró un IV (Intervalo de variación) con rango de 177,5 meses, establecido entre 2,5 meses como extremo inferior del rango y 180 meses (15 años) como extremo superior del rango. Podemos apreciar coincidiendo con la Gráfica 55, que la DS (Desviación Standard) es de 54,9 meses y la media aritmética del tiempo transcurrido hasta la primera consulta es de 38,25 meses. Cabe destacar de la existencia de un subgrupo de 5 casos (5 vs. 10) (50%), que están comprendidos sus valores objeto de estudio en una franja de tiempo entre 12 y 24 meses. Así mismo, también existen 2 valores extremos por el extremo superior del rango que son de 84 meses (7 años) y 180 meses (15 años).



Gráfica 55

10.- Demora desde el diagnóstico hasta el tratamiento

La demora que existe entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento apropiado para el cáncer de mama encontramos una media aritmética de 1,29 meses, con un IV (Intervalo de Variación) de rango 4,75, que oscila entre el extremo inferior de 0,25 mes (una semana) y el extremo superior del rango de 5 meses, quedando excluido del citado IV y del resto de parámetros estadísticos 3 de los casos del total (30%) en el que no constaba ninguna referencia temporal y por lo tanto no ser valorable para el cálculo estadístico. La desviación Standard (DS) es de 1,67 mes (aproximadamente un poco más de mes y medio). (Ver Gráfica 56)



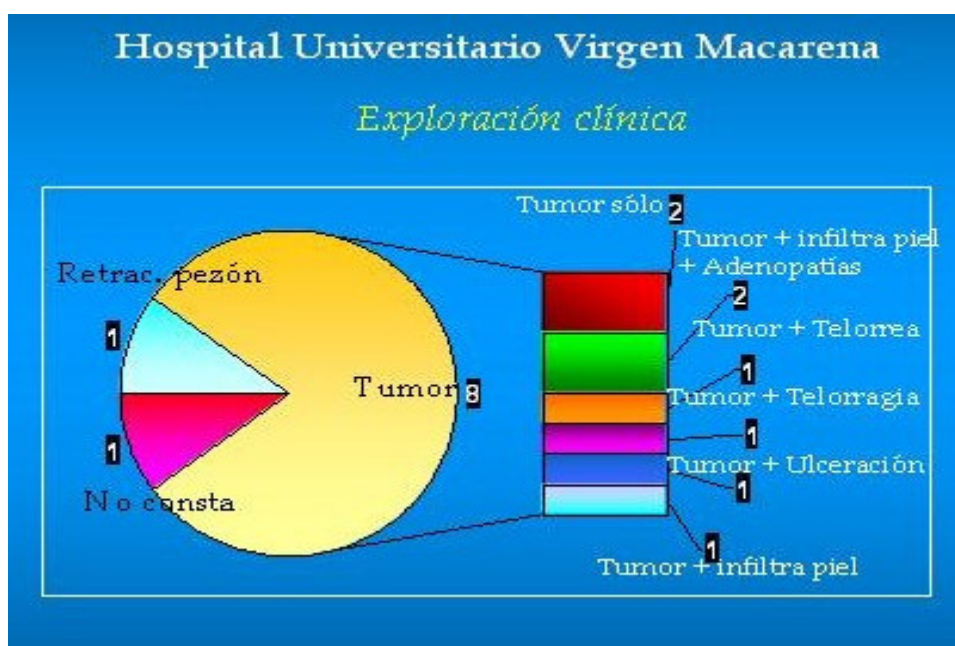
Gráfica 56

11.- Exploración clínica

En relación con la exploración clínica destaca la tumoración en 8 casos, (8 vs. 10) (80%) de los cuales sólo en 2 de ellos (25%) se presenta de forma aislada. Sin embargo, en 1 de estos 8 pacientes (12,5%) se acompaña la tumoración de telorragia. En otro caso, la tumoración es concomitante con telorrea (12,5%). Además encontramos 1 paciente del total de estos 8 (12,5%) en el que la tumoración se acompaña de ulceración a la exploración clínica. Existe un caso más de los 8 (12,5%) que presentan en la exploración clínica tumoración acompañada de infiltración de la piel, como se observa en la gráfica n° 11. Existen 2 últimos casos del Hospital Virgen Macarena, (25%) que presentan tumoración con infiltración de la piel y además afectación ganglionar de la axila homolateral (izquierda) y supraclavicular derecha.

Sólo se evidencia 1 caso de los 10 (10%) cuya exploración clínica manifieste únicamente retracción del pezón con la característica de ofrecer cierta resistencia bajo éste a la exploración clínica.

En el caso restante del presente estudio (10%) de este subgrupo, observamos que no constan datos sobre su exploración clínica. (Ver Gráfica 57.)



Gráfica 57

12.- Afectación ganglionar

En este apartado vamos a estudiar la afectación de los ganglios linfáticos axilares, encontrando en la casuística de los 10 pacientes del subgrupo de HUV Macarena que 3 de ellos (30%) presentan afectación ganglionar en diferente cuantía: 8, 6 y 1 respectivamente. En 3 casos del total (30%) se observa que el resultado es negativo, apareciendo en 2 de ellos (2 vs. 3) (66,7%) linfadenitis crónica reactiva.

Quedan 4 casos del total (40%) en los que no consta la afectación ganglionar, como se puede observar en la Gráfica 58.



Gráfica 58

C. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DIAGNÓSTICAS

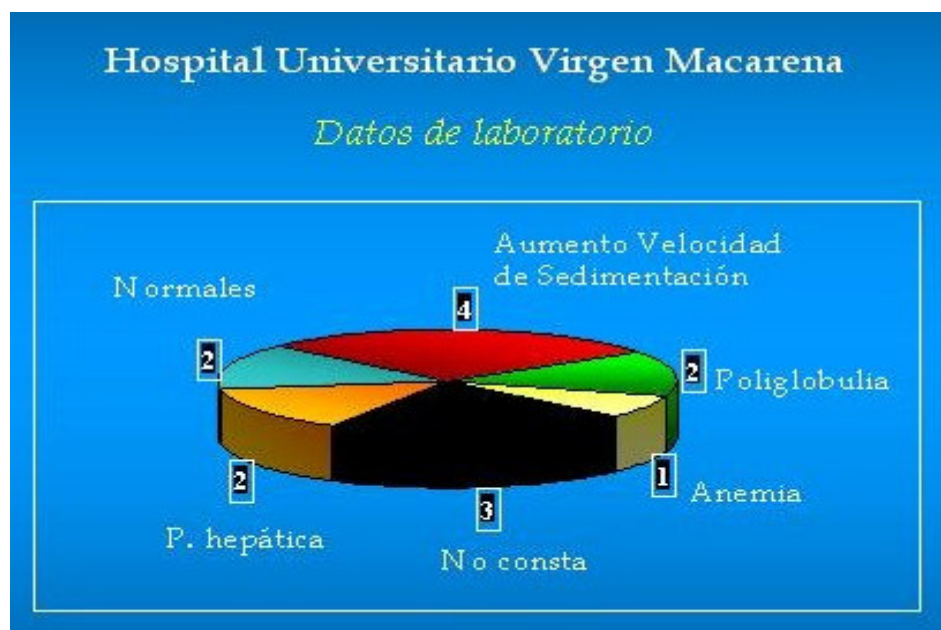
13.- Datos de laboratorio

El estudio de las pruebas de laboratorio nos revela que los resultados son normales en las pruebas habituales en sólo 2 pacientes de los 10 (20%) del presente subgrupo, en el resto encontramos alteraciones en los resultados de laboratorio que a continuación se comentan.

Cabe destacar 2 casos del total de los 10 (20%) que presenta alteraciones en las pruebas hepáticas como aumento de Gamma GT y aumento de la bilirrubina total. En uno de los pacientes que presenta

las mencionadas alteraciones hepáticas también se manifiesta un aumento de la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG).

Encontramos 4 casos de los 10 (40%) que presentan aumento de la VSG, uno el anteriormente mencionado, otro concomitante con poliglobulia, un caso más con anemia permanente y un cuarto caso que asocia aumento de glucemia y bilirrubina totales las pruebas practicadas, como se observa en la Gráfica 59.



Gráfica 59

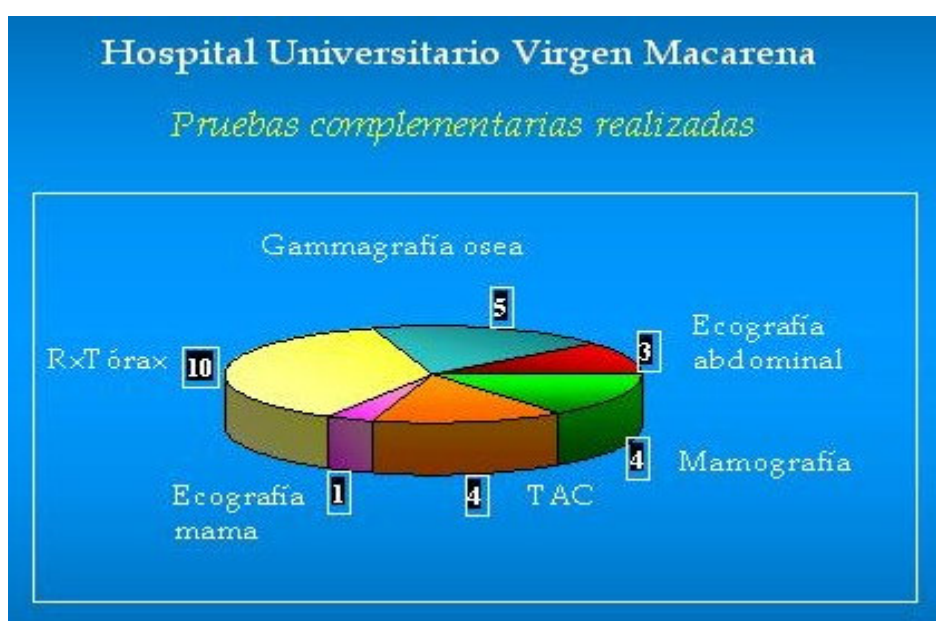
En la revisión de estas historias clínicas encontramos 2 pacientes del total (20%) con poliglobulia, el ya mencionado anteriormente y otro que presenta también aumento de leucocitos, hemoglobina, plaquetas, fosfatasa alcalina y GGT.

Existe un único caso (10%) que presenta anemia permanente y como ya se ha mencionado se presenta junto con aumento de la VSG.

Finalmente hemos constatado en el estudio que en 3 de las historias clínicas (30%) no constan los datos de laboratorio. (Ver Gráfica 59)

14.- Pruebas complementarias realizadas

Analizando este apartado destacamos que la radiografía de tórax es la prueba más utilizada y se le ha practicado a todos los pacientes de este subgrupo (100%) del HUV Macarena, siendo el resultado negativo en 9 casos (9 vs. 10) (90%) y sólo uno manifiesta imágenes estrionodulosas en el hemitórax izquierdo.



Gráfica 60

Por otro lado se ha observado la realización de Gammagrafía Ósea en 4 historias clínicas con resultado de normalidad en 3 casos (3 vs. 4) (75%) y patológicas en uno (25%).

La TAC se practicó en 4 pacientes (40%) siendo con resultado de normalidad en 3 casos (3 vs. 4) (75%) y patológica en uno (25%).

Otra prueba realizada ha sido la Ecografía Abdominal en 3 de los 10 pacientes (30%) del subgrupo, con resultado de normalidad en 2 de ellos (66,7%) y sólo uno con manifestación de hepatomegalia moderada (33,3%). También registramos un único caso de ecografía

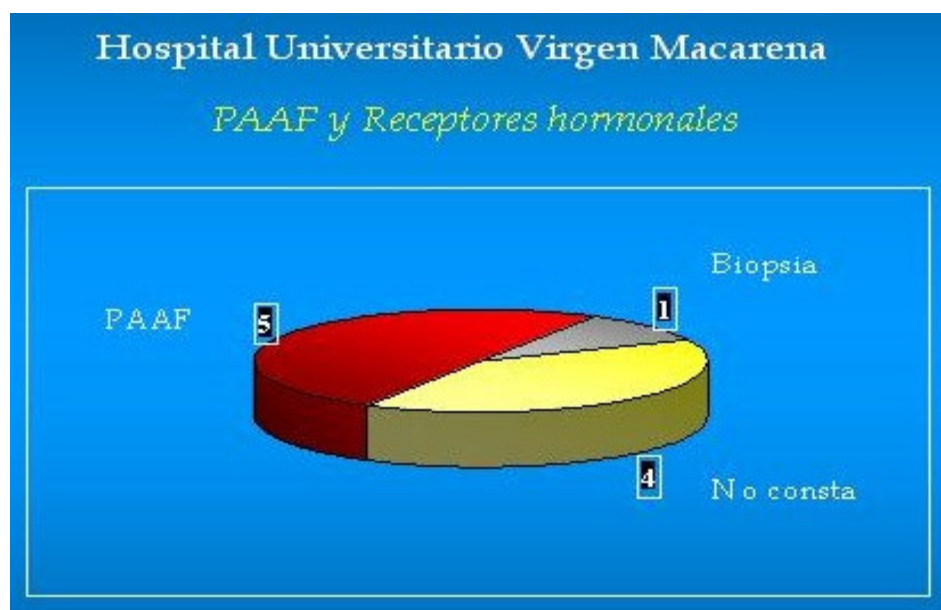
mamaria (1 vs. 10) (10%) cuyo resultado era indicativo de carcinoma intraductal.

Además se realizaron mamografías a 4 pacientes (40%). El resultado de las senografías dio imagen sospechosa de malignidad en 2 casos (2 vs. 4) (50%) y en la otra mitad se encontró normalidad en esta prueba. (Ver Gráfica 60)

15.- PAAF y Receptores Hormonales

En el presente análisis se observa la realización del estudio de PAAF a 5 pacientes del total de los 10 (50%) del subgrupo del HUV Macarena y el resultado es positivo en todos los pacientes estudiados de esta prueba.

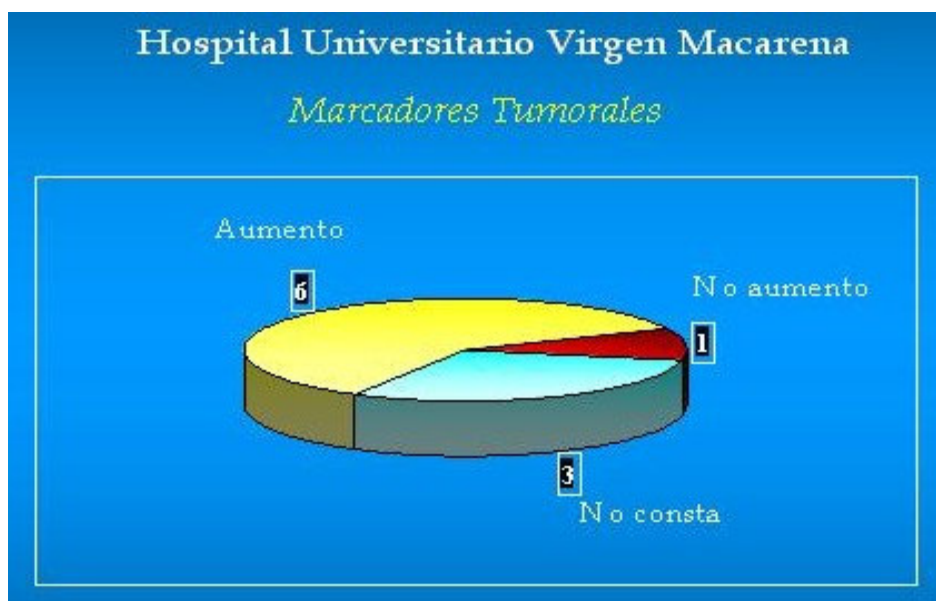
Se realiza 1 biopsia (1 vs. 10) (10%), del nódulo con resultado de carcinoma ductal infiltrante. En 4 de las historias clínicas revisadas (40%) no se hace constancia de haber realizado estas exploraciones específicas. (Ver Gráfica 61)



Gráfica 61

16.- Marcadores Tumorales

Los marcadores tumorales, tenemos constancia de que se realizan a 7 pacientes del total (70%), obteniéndose un aumento de ellos en 6 casos, (6 vs. 7) (85,7%) y sólo uno no muestra variación en el rango de normalidad.



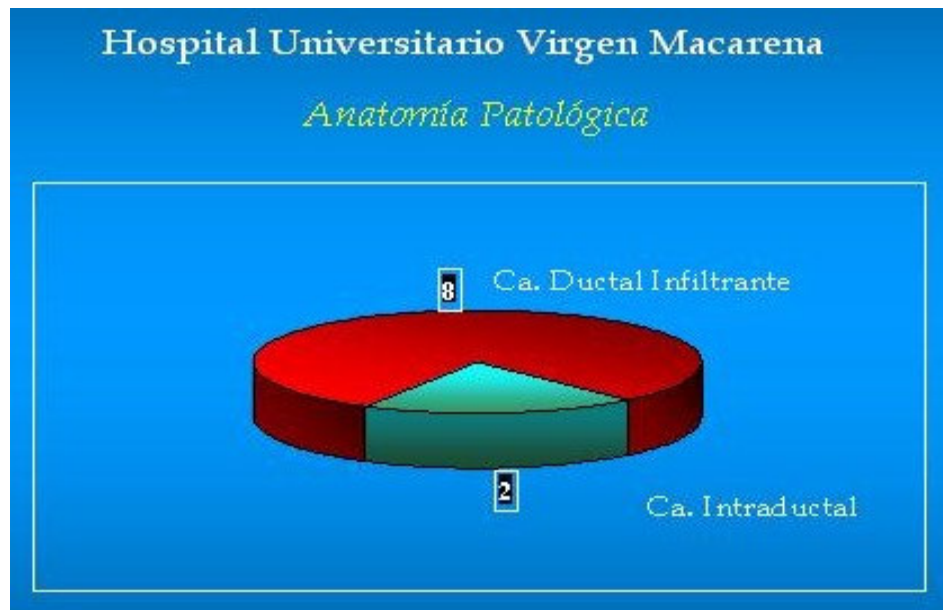
Gráfica 62

En los otros 3 pacientes (30%) no consta haberse practicado el análisis de los marcadores tumorales. (Ver Gráfica 62)

17.- Anatomía Patológica

El estudio anatomopatológico es el que nos ofrece el diagnóstico preciso sobre el tipo de lesión que estamos estudiando. Hemos encontrado en la casuística del total de 10 pacientes del HUV Macarena que en 8 casos (80%) el resultado fue de Carcinoma Ductal Infiltrante. Sin embargo, hemos descubierto 2 pacientes (20%) en

cuyas historias clínicas aparece el diagnóstico de carcinoma intraductal, como se aprecia en la Gráfica 63.

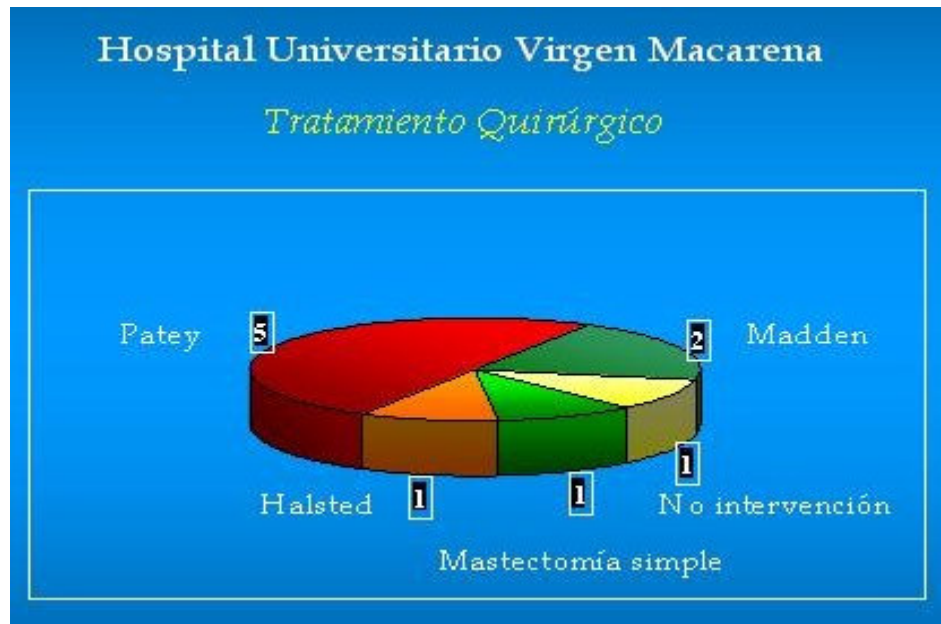


Gráfica 63

D. TRATAMIENTO

18.- Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico más practicado es la Mastectomía tipo Patey en el global de los 10 casos del HUV Macarena ya que se realiza a 5 pacientes (50%), que supone la mitad de la casuística. Sin embargo la Mastectomía tipo Madden solo se practica en 2 casos (20%). También encontramos en la casuística un paciente (10%) que recibe mastectomía radical Halsted. Para finalizar nombraremos un paciente (10%) al que no se le practica intervención quirúrgica por ser demasiado extenso e inoperable el tumor. Ver Gráfica 64.



Gráfica 64

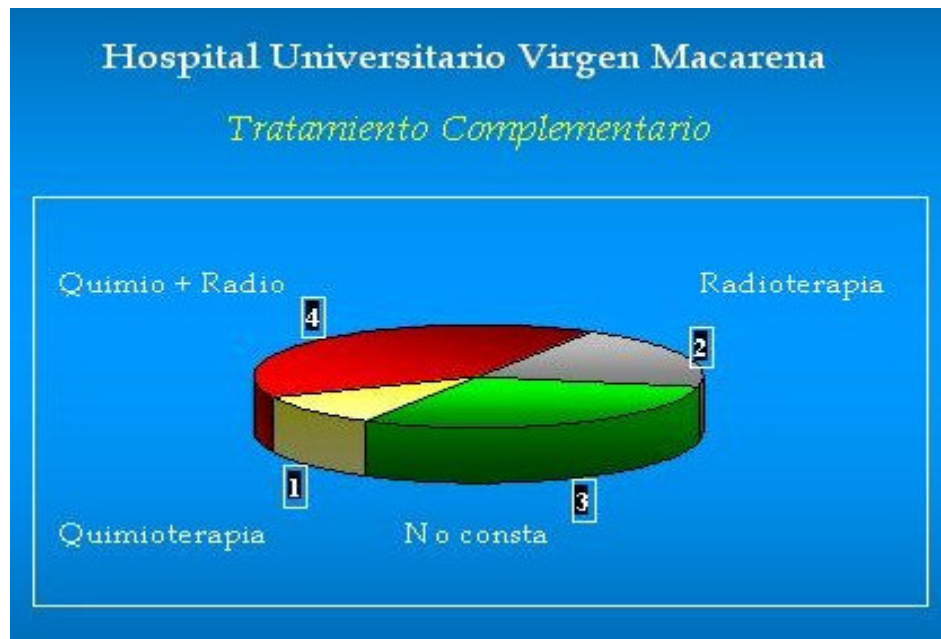
19.- Tratamiento complementario

El tratamiento adyuvante se realiza con Radioterapia y/o Quimioterapia para el cáncer de mama. En nuestro estudio hemos detectado que la combinación de ambos tratamientos se lleva a cabo en 4 pacientes del total de los 10 del subgrupo del HUV Macarena (40%).

Sin asociación se observan 3 casos (30%) de los cuales se les administra sólo la Quimioterapia a 1 paciente (1 vs. 3) (33,3%) y exclusivamente Radioterapia a 2 de ellos (2 vs. 3) (66,7%).

Finalmente, hemos encontrado que en solo 3 de las 10 historias clínicas (30%) estudiadas en esta serie no se administra ningún tratamiento complementario, no obstante 2 (2 vs. 3) de ellos si han

recibido tratamiento quirúrgico y el último no (1 vs. 3) por ser demasiado extenso e inoperable. Ver Gráfica 65.



Gráfica 65

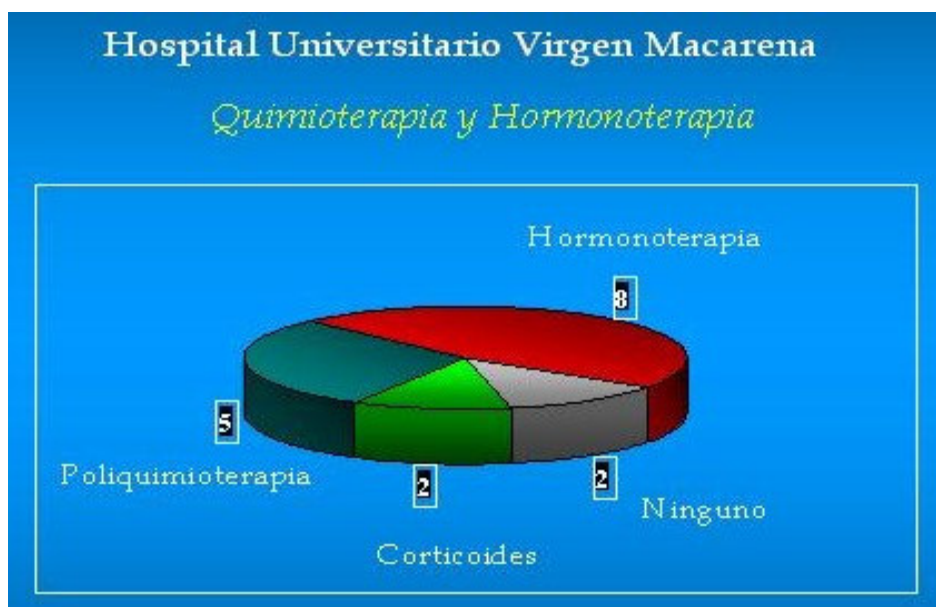
20.- Quimioterapia y Hormonoterapia

Respecto al tipo de combinación de la Quimioterapia encontramos que de los 10 pacientes del subgrupo del HUV Macarena existen 5 (50 %) que reciben poliquimioterapia, estando recibiendo a la vez hormonoterapia en todos los casos.

Además, tenemos tres pacientes más recibiendo hormonoterapia sin quimioterapia, lo que supone el 80% del total de pacientes de este subgrupo.

Los corticoides se utilizan en dos pacientes (20%), siendo uno de ellos concomitante con tratamiento quimio y hormonoterápico.

Por otro lado encontramos 2 pacientes (20 %) que no reciben ningún tratamiento quimio/hormonoterápico. (Ver Gráfica 66)



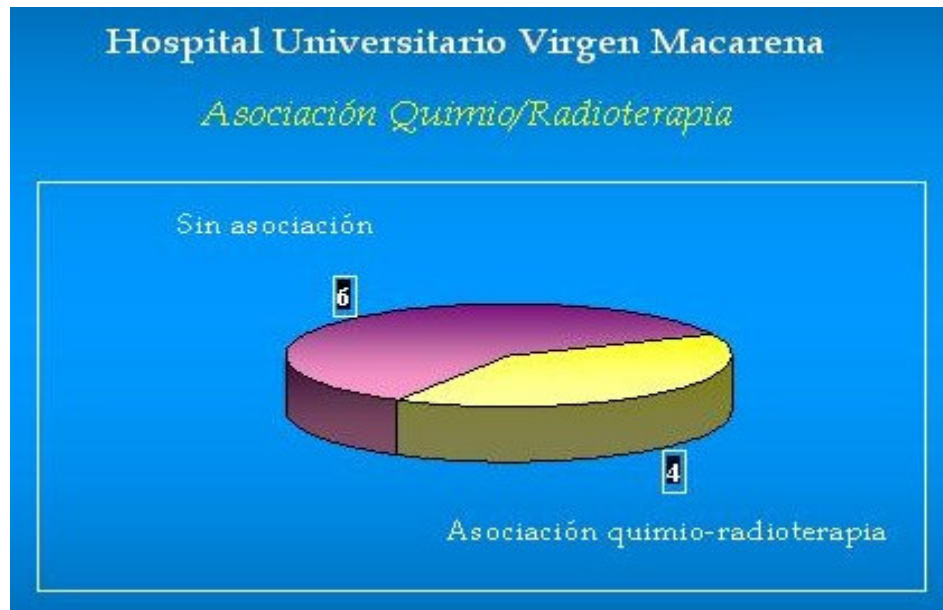
Gráfica 66

21.- Asociación Quimio/Radioterapia

La asociación del tratamiento quimio/radioterápico se da en 4 casos del global de pacientes estudiados en el HUV Macarena (40 %). Observamos que todos ellos reciben también tratamiento quirúrgico.

Por otro lado encontramos a 6 pacientes (60 %) que no recibieron como tratamiento la asociación de radio/quimioterapia, sino que en 2 casos (2 vs. 6) el tratamiento fue sólo radioterapia. Sin embargo, en uno de los casos sólo recibe quimioterapia (1 vs. 6). Finalmente tenemos 3 pacientes (3 vs. 6) 50%, es decir la mitad que no recibió tratamiento complementario del tipo de quimio/radioterapia. Al grupo de estos 6 pacientes que no recibieron la asociación sí se les practicó a todos un tratamiento quirúrgico de la mama afecta y/o

ganglios, excepto a uno por ser demasiado extenso e inoperable. (Ver Gráfica 67)

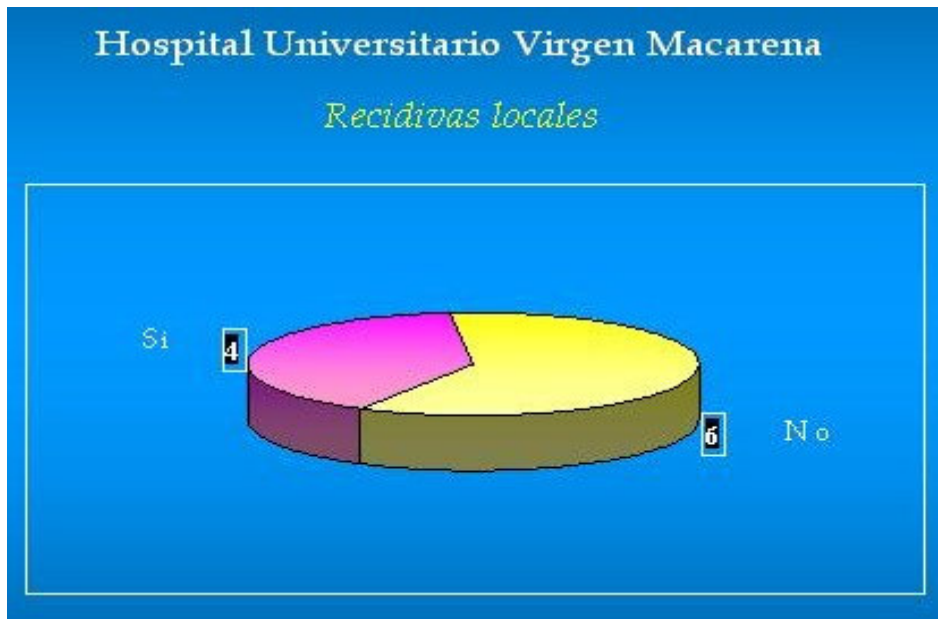


Gráfica 67

E. EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA

22.- Recidivas locales

En este apartado vamos a valorar la aparición de metástasis en los casos del subgrupo del HUV Macarena y encontramos que en cuatro pacientes sí aparecen (40 %), mientras que en los 6 casos restantes no se aprecian recidivas locales (60 %). (Ver Gráfica 68)



Gráfica 68

23.- Supervivencia

En la revisión de las historias clínicas hemos encontrado 8 pacientes con supervivencia a los dos años, lo que supone el 80% del total. Mientras que observamos 2 pacientes con éxitus (2 vs. 10) (20%). (Ver Gráfica 69)



Gráfica 69

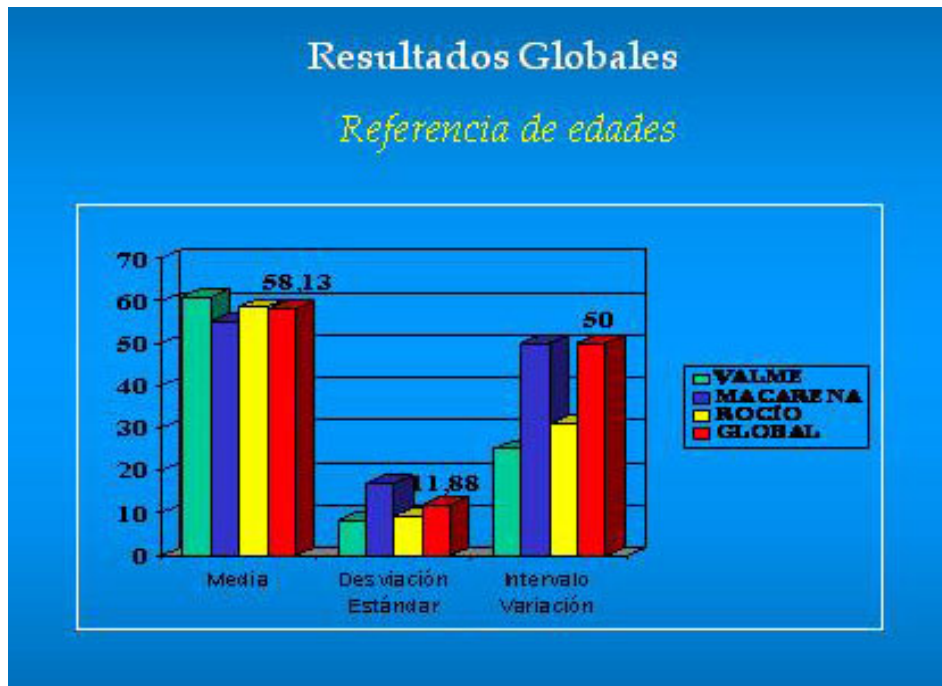
4. RESULTADOS GLOBALES DE LOS TRES HOSPITALES UNIVERSITARIOS DE SEVILLA

A. DATOS DE FILIACIÓN

Es necesario comenzar a estudiar los resultados globales de este estudio desde los datos de filiación de los pacientes. Debido a ello, es por lo que empezamos haciendo un análisis de los datos referentes a la edad de los 32 pacientes que integran este grupo, así como de aquellos que nos indiquen su procedencia o hábitat habitual y la profesión ejercida por los mismos.

1.- Edad

Referente a la edad de los 32 pacientes, podemos definir que la serie mostró un IV (intervalo de variación) establecido entre 27 años como extremo inferior y de 77 años como extremo superior del mismo, siendo su rango o recorrido de 50 años. Tras su cálculo, la edad media de la serie se estableció en 58,13 años determinándose una Desviación Standard (DS) de +/- 11,88 años. Podemos apreciar, coincidiendo con los datos que se exponen en la Gráfica 70., y con los valores de la media estadística comentada, que existe una agrupación de pacientes que se encuentran comprendidos en torno a la década de los cincuenta (10 casos) y sobre todo sesenta años (11 casos) lo que supone 22 (22 vs. 32) (68,8%). Este hecho determina una mayor incidencia de casos de cáncer de mama en esta franja de edad que comentamos entre 53 y 69 años.



Gráfica 70

2.- Procedencia

El análisis de este apartado nos da unos resultados variables, teniendo en cuenta que la procedencia de áreas rurales está justificada por el hecho de que los hospitales de Sevilla acogen también a los pueblos de toda la provincia. De esta forma 12 de los 32 pacientes (37,5%) fueron enviados a este centro desde los distintos pueblos de la provincia, tributarios de las diferentes áreas sanitarias que tiene asignadas cada hospital. Sin embargo, encontramos 16 (16 vs. 32) (50%), cuya procedencia es de Sevilla capital. Por otro lado tenemos 4 pacientes (4 vs. 32) (12,5%) que proceden de lugares distintos (Huelva capital, Fuentes de León (Badajoz), Bonares (Huelva) y Linares (Jaén)) a los anteriormente mencionados, pero que han sido atendidos y seguidos en los hospitales de Sevilla, lo que queda reflejado en la Gráfica 71.



Gráfica 71

3.- Profesión

La profesión es uno de los aspectos más variados que hemos encontrado, sin manifestarnos una clara indicación sobre cuál o cuáles son las más relacionadas con esta patología. De los 32 pacientes investigados, encontramos el grupo más numeroso con 10 de ellos (31,25%), que se dedican al trabajo manual, ya sea tejedor, tonelero, pintor, camarero, etc. El siguiente grupo que destacamos es el de los pacientes cuya profesión la han desempeñado en el campo siendo 8 (8 vs. 32), (25%), ya sea como trabajadores agrícolas, tractorista, etc. Pudimos constatar un tercer grupo de pacientes que en su protocolo clínico constaban como profesionales con estudios y suponen el (15,6%) que son un total de 5 casos. Sus profesiones son periodista, administrativo, etc. como se ven reflejados en la Gráfica 72. En 4 pacientes (12,5%) registramos datos suficientes para indicar que sus profesiones están orientadas a trabajos en la industria.

Finalmente describimos una agrupación de 5 pacientes que no aparecen filiados a ninguna profesión (15,6%). (Ver Gráfica 72).



Gráfica 72

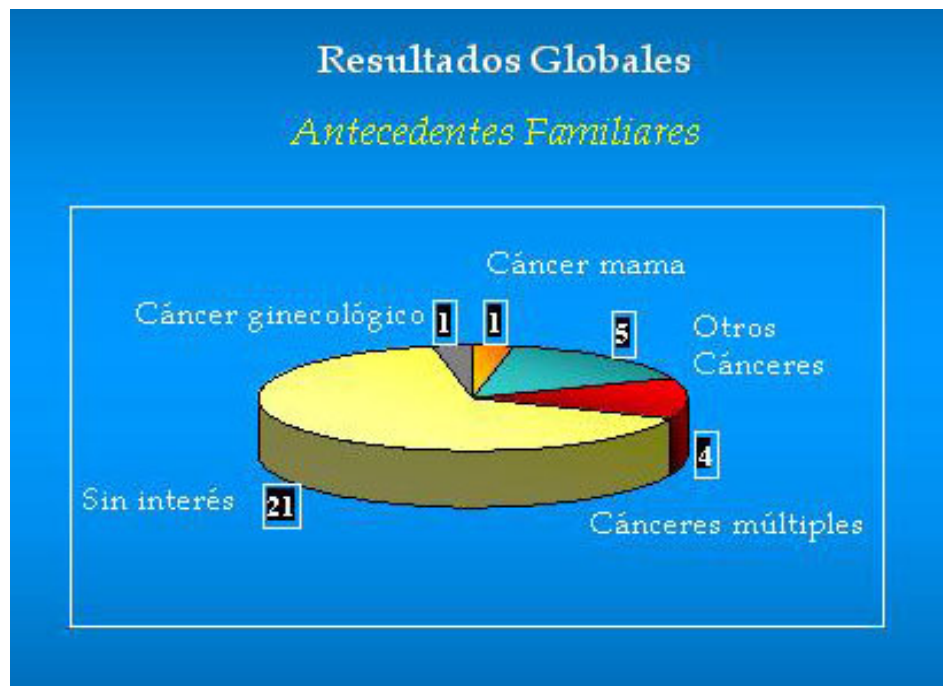
B. DATOS CLÍNICOS

En este apartado se encuentran agrupados la totalidad de los datos clínicos que se encuentran descritos en los distintos protocolos y que hemos seleccionado para el presente estudio y que caracterizan específica y completamente a cada uno de los casos que configuran las series de los distintos hospitales universitarios de Sevilla.

4.- Antecedentes Familiares

Entre los antecedentes familiares que estudiamos en este apartado podemos destacar que no existen antecedentes de un marcado

interés, pues en 21 pacientes (65,6%) se da esta circunstancia. Respecto al antecedente de que en la familia del afectado se padezca de otros cánceres, que a su vez no sean de origen ginecológico, ni de mama, ni se asocien cánceres múltiples en una misma familia, encontramos 5 casos del total, lo que supone el (15,6%).



Gráfica 73

Por otro lado, encontramos un sólo caso con antecedente familiar de cáncer ginecológico (1 vs. 32) (3,1%), concretamente de carcinoma uterino. Asimismo, también existe un único paciente (3,1%) con antecedente de cáncer de mama, concretamente en una hermana, a la que había conducido al exitus. Finalmente, citaremos los 4 casos de pacientes con antecedentes de cánceres múltiples en una misma familia y que suponen el 12,5%. En uno de estos casos, el padre tuvo éxitus por carcinoma hepático, dos hermanos fallecieron por cáncer de lengua y por cáncer de pulmón respectivamente y en la actualidad permanece un hermano vivo con linfoma de mesenterio. El segundo de los pacientes tiene un hermano con cáncer de laringe y

otro fallecido por carcinoma de próstata. En el tercer caso, el paciente tenía el padre y el hermano fallecidos de carcinoma nasal y carcinoma gástrico respectivamente. En el último paciente consta un padre y un abuelo con exitus por leucemia y por carcinoma de próstata respectivamente, como se aprecia en la Gráfica 73.

5.- Antecedentes Personales

Entre los antecedentes personales cabría destacar el más numeroso que es ser fumador encontrando 17 pacientes (17 vs. 32) (53,1%), de los cuales más de la mitad de ellos son, a su vez, bebedores. En la casuística general hemos observado el antecedente de bebedor en 12 pacientes (12 vs. 32) (37,5%).



Gráfica 74

Según la revisión de las historias clínicas observamos 5 pacientes del total de 32 (15,6%) con antecedentes de broncopatía, siendo en

ocasiones concomitante con ser fumador y bebedor. En la casuística encontramos 5 casos (15,6%) de hipertensión arterial, como se ve en la Gráfica 74.

Existe antecedentes de Diabetes mellitus tipo II en 4 pacientes (12,5%). El trauma de tórax/costal previo a la aparición del Cáncer de mama, se determina en 3 casos (9,4%).

Un antecedente menos frecuente es la Enfermedad de Dupuytren que lo encontramos en 2 casos del total (2 vs. 32) (6,25%).

Finalmente mencionar que en una ocasión (3,1%), no consta en la historia clínica el antecedente personal.

6.- Localización de la mama



Gráfica 75

Respecto a la localización de la lesión tumoral en la mama encontramos que no existe una notable diferencia entre la derecha e izquierda, ya que observamos 19 casos de los 32 del global (59,3%) que se presentan en la mama derecha, mientras son 13 (40,6%) los pacientes en los que se localiza en la mama izquierda la afección tumoral, como se ve reflejado en la Gráfica 75.

7.- Cuadrante mamario

La localización de la lesión tumoral respecto al cuadrante mamario es más frecuente en el área retroareolar, encontrando el mayor número de casos que son 12 (37,5%), en dicha zona. Muy alejadas de esta cifra observamos otras localizaciones como son el cuadrante inferoexterno, el supero externo y el supero interno que se dan cada una de ellas en sólo dos casos y que suponen el 6,25% del total respectivamente. Por otro lado, hemos encontrado un paciente (3,1%), cuya presentación fue axilar desde el principio, sin detectarse ninguna lesión tumoral en la mama homolateral.

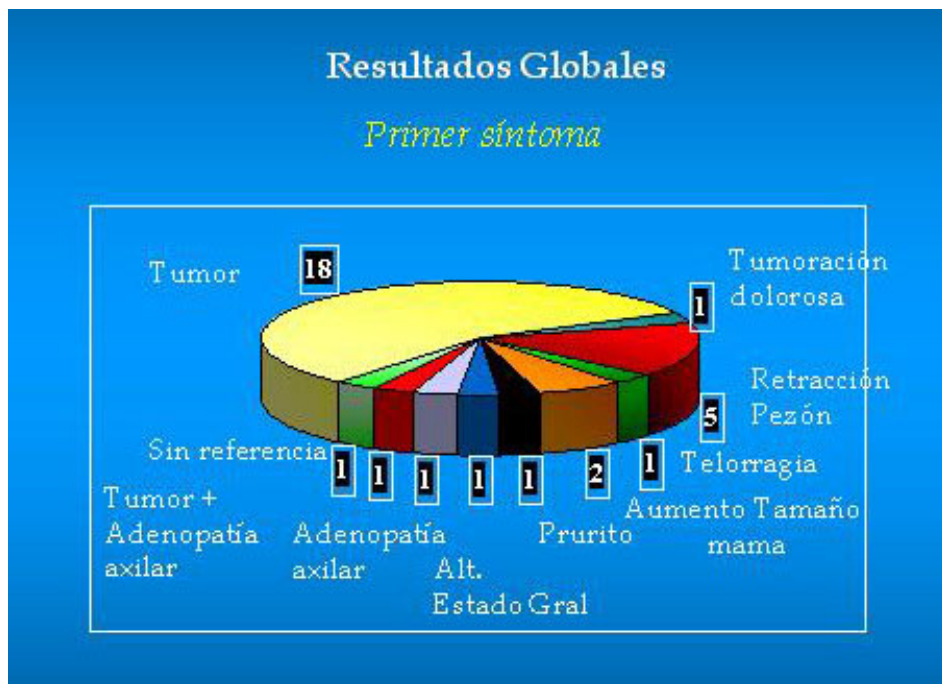


Gráfica 76

Finalmente mencionar que hemos detectado 13 historias clínicas (40,6%) en las cuales no hay referencia sobre el cuadrante mamario donde asienta el cáncer de mama, como se puede observar en la Gráfica 76.

8.- Primer síntoma

El inicio de los síntomas en estos pacientes estudiados es parecido entre ellos en cuanto que destaca la tumoración indolora como primera manifestación clínica en 18 casos (56,2%), quedando muy distante, respecto al recuento numérico, del resto de apariciones de otros síntomas.



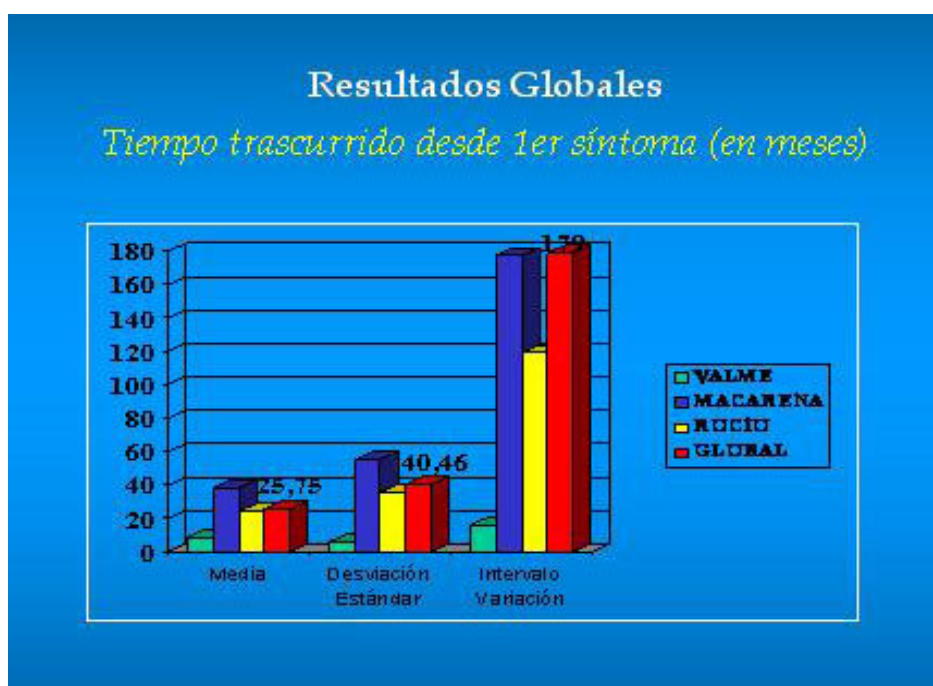
Gráfica 77

En segundo lugar destaca la retracción del pezón con 5 casos (15,6%).

En tercer puesto veremos un aumento del tamaño de la mama afecta en 2 pacientes (6,25%).

Y finalmente encontramos historias que describen casos únicos de inicio de los síntomas con tumoración dolorosa, telorragia, prurito, alteración del estado general, adenopatía axilar, tumor más adenopatía axilar, que suponen respectivamente el 3,1% del global de 32 pacientes. También debemos hacer mención a un sólo caso (3,1%), en el que no se hace referencia en la historia clínica, a la forma de aparición del primer síntoma. (Ver Gráfica 77).

9.- Tiempo transcurrido desde el primer síntoma hasta consulta



Gráfica 78

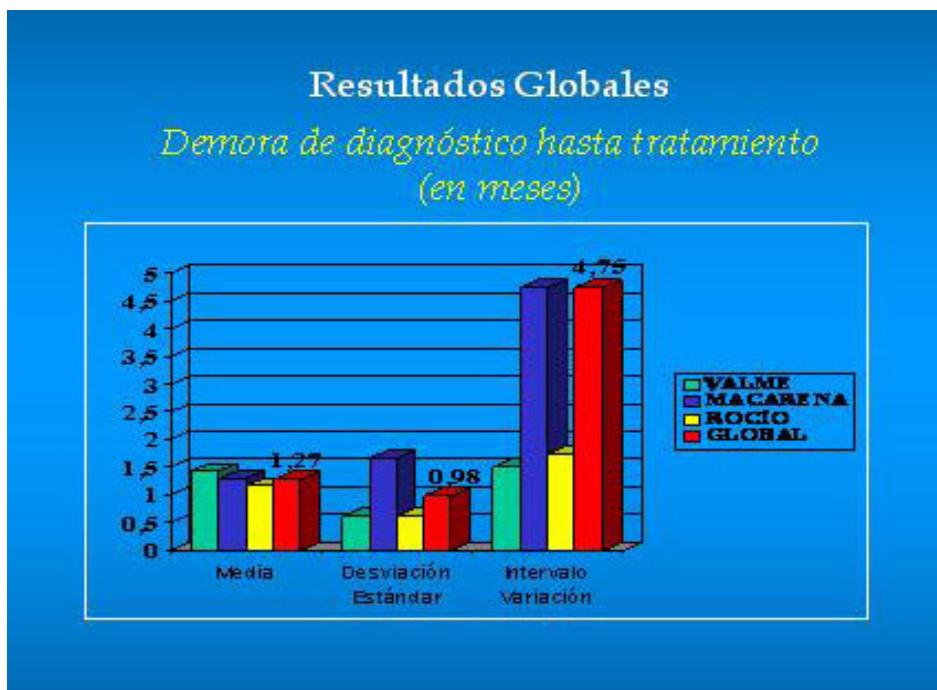
En relación con el tiempo transcurrido, expresado en meses, desde la aparición del primer síntoma hasta que el paciente consulta, podemos destacar que la serie mostró un IV (Intervalo de variación)

con rango de 179 meses, establecido entre 1 mes como extremo inferior del rango y 180 meses (15 años) como extremo superior del rango. Podemos apreciar coincidiendo con la Gráfica 78, que la DS (Desviación Standard) es de 40,46 meses y la media aritmética del tiempo transcurrido hasta la primera consulta es de 25,75 meses.

Cabe destacar de la existencia de un subgrupo de 25 casos (25 vs. 32) (78,1%), que están comprendidos sus valores objeto de estudio en una franja de tiempo entre 1 y 24 meses. Así mismo, también existen 4 valores extremos por el extremo superior del rango que son 2 casos de 84 meses (7 años), uno de 120 meses (10 años) y uno de 180 meses (15 años).

10.- Demora desde el diagnóstico hasta el tratamiento

En la demora que existe entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento apropiado para el cáncer de mama, encontramos una media aritmética de 1,27 meses, con un IV (Intervalo de Variación) de rango 4,75, que oscila entre el extremo inferior de 0,25 mes (una semana) y el extremo superior del rango de 5 meses, quedando excluidos del citado IV y del resto de parámetros estadísticos 7 de los casos del total (7 vs. 32) (21,9%), en el que no constaba ninguna referencia temporal y por lo tanto no ser valorable para el cálculo estadístico. La Desviación Standard (DS) es de 0,98 mes (aproximadamente un mes). (Ver Gráfica 79).



Gráfica 79

11.- Exploración clínica

En relación con la exploración clínica, destaca el hallazgo de forma aislada de la tumoración de mama en 8 casos (8 vs. 32) (25%). Sin embargo, existe un grupo mayoritario de 15 pacientes (15 vs. 32) (46,9%) que manifiestan tumor mamario asociado a otras manifestaciones como telorragia, telorrea, ulceración, infiltración de la piel, etc.

Sólo se evidencia 1 caso de los 32 (3,1%) cuya exploración clínica manifieste únicamente retracción del pezón con la característica de ofrecer cierta resistencia bajo éste a la exploración clínica. Y también encontramos un único paciente que presenta exclusivamente a la exploración clínica una adenopatía axilar (3,1%).

En los 7 casos restantes del presente estudio (21,9%), observamos que no constan datos sobre su exploración clínica. (Ver Gráfica 80).



Gráfica 80

12.- Afectación ganglionar

En este apartado vamos a estudiar la afectación de los ganglios linfáticos axilares, encontrando en la casuística de los 32 pacientes de los diferentes hospitales universitarios sevillanos que 11 de ellos (34,4%) presentan afectación ganglionar en diferente cuantía. Por otro lado, observamos que el resultado es negativo en 16 pacientes (16 vs. 32) (50%).

Quedan 5 casos del total (15,6%) en los que no consta la afectación ganglionar, como se puede observar en la Gráfica 81.



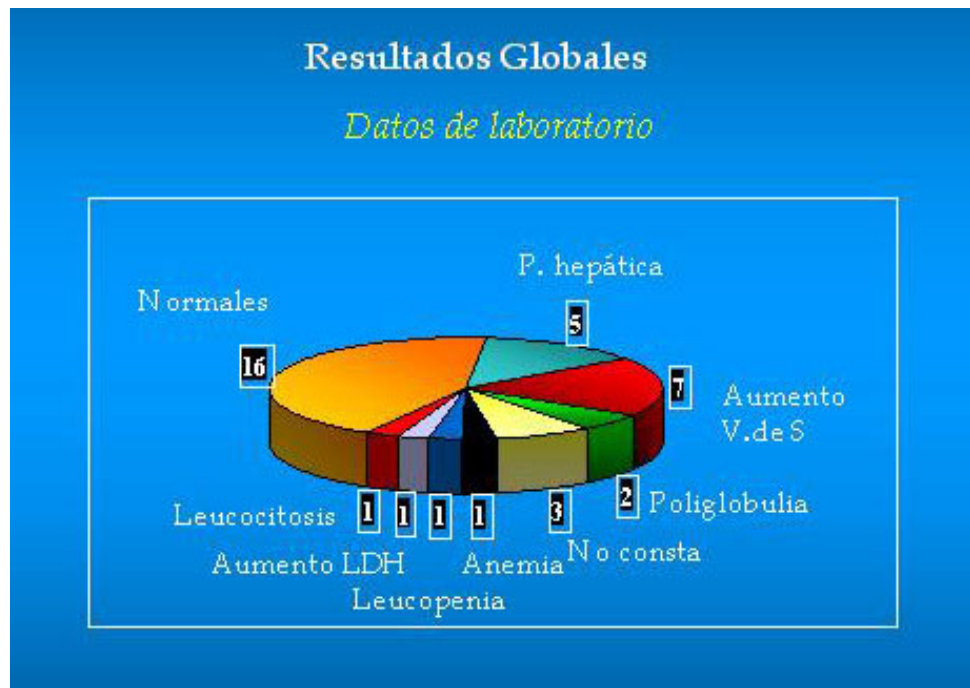
Gráfica 81

C. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DIAGNÓSTICAS

13.- Datos de laboratorio

El estudio de las pruebas de laboratorio nos revela que los resultados son normales en las pruebas habituales en 16 pacientes de los 32 (50%) del presente estudio, lo cual indica en la mitad de los casos observados. En el resto de casos encontramos las alteraciones en los resultados de laboratorio que a continuación se detallan.

Encontramos 7 casos de los 32 (21,9%) que presentan aumento de la VSG, ya sea como dato único alterado o concomitante con poliglobulia o con anemia permanente o con aumento de glucemia y bilirrubina totales, etc., como se observa en la Gráfica 82.



Gráfica 82

Cabe destacar 5 casos del total (15,6%) que presentan alteraciones en las pruebas hepáticas como aumento de Gamma GT, aumento de la bilirrubina total, etc.

En la revisión de estas historias clínicas encontramos 2 pacientes del total (6,25%) con poliglobulia, el ya mencionado anteriormente y otro que presenta también aumento de leucocitos, hemoglobina, plaquetas, fosfatasa alcalina y GGT.

Existe un único caso (3,1%) que presenta anemia permanente y como ya se ha mencionado se presenta junto con aumento de la VSG. También existen casos únicos de leucopenia, leucocitosis y de aumento de la LDH que suponen respectivamente un 3,1% del total.

Finalmente hemos constatado en el estudio que en 3 de las historias clínicas (9,4%) no constan los datos de laboratorio. (Ver Gráfica 82).

14.- Pruebas complementarias realizadas

Analizando este apartado destacamos que la prueba más practicada ha sido la radiografía de tórax, que se le ha realizado a 27 de los 32 pacientes (84,4%), siendo el resultado negativo en la mayoría de los casos.



Gráfica 83

Por otro lado, se ha determinado la realización de Gammagrafías Óseas en 20 historias clínicas con descubrimiento de metástasis en 7 de ellas (7 vs. 20) (35%), lo que supone que un tercio de las gammagrafías practicadas nos da positivo en el estudio.

Otra prueba realizada ha sido la Ecografía Abdominal en 13 de pacientes (40,6%), con resultado de normalidad en 9 casos (9 vs. 13) (69,2%) lo cual indica que la prueba no es específica para esta patología y que cuando se practica es porque se asocian otras enfermedades. También registramos un único caso de Ecografía

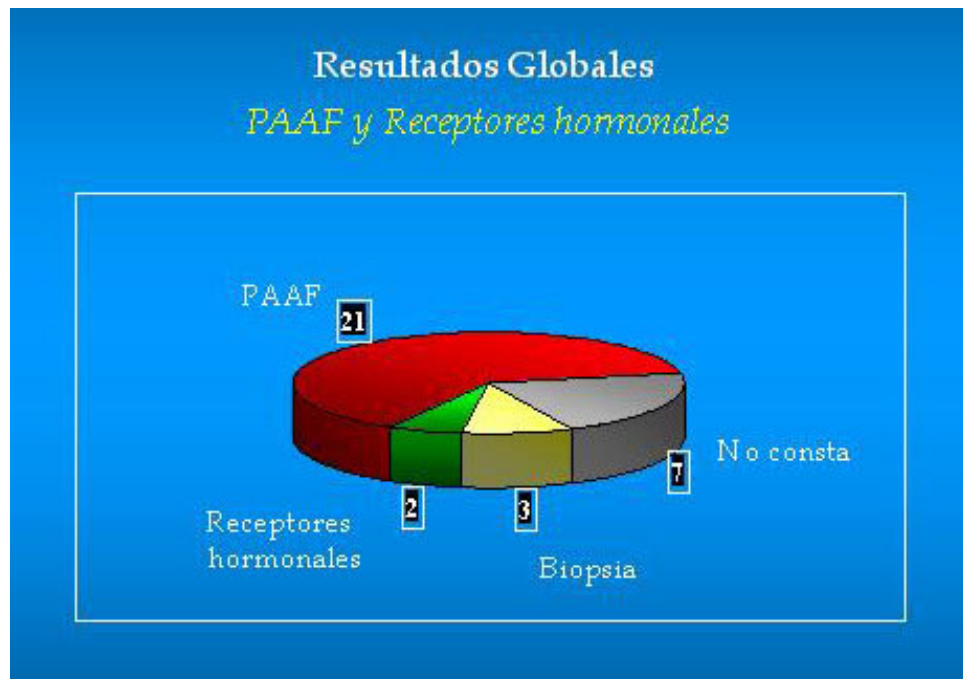
Mamaria cuyo resultado era indicativo de carcinoma intraductal (1 vs. 32) (3,12%).

Además se realizaron senografías a 11 pacientes (34,4%) resultando positiva en 7 casos, es decir, en más de la mitad de los pacientes.

La TC se practicó en 9 pacientes (28,1%) realizándose de tórax, que en algún caso nos detecta la existencia de adenopatía axilar, también se practicó TC de abdomen y TC craneales.

Para finalizar citaremos un grupo de pruebas diversas que denominamos "otras", que son 4 (12,5%) y que debido a su escaso número y a no ser específicas del cáncer de mama, las consideramos de esta forma. Entre ellas destaca la Resonancia Magnética. (Ver Gráfica 83).

15.- PAAF y Receptores Hormonales



Gráfica 84.

En el presente análisis se observa la realización del estudio de PAAF a 21 pacientes del total de los 32 casos (65,6%) y el resultado es positivo en todos los pacientes estudiados de esta prueba, excepto en 2 (93,4%), esto indica la fiabilidad de la prueba.

Se realizan 3 biopsias (3 vs. 32) (9,4%), una de ellas ganglionar, siendo el resultado positivo en las tres.

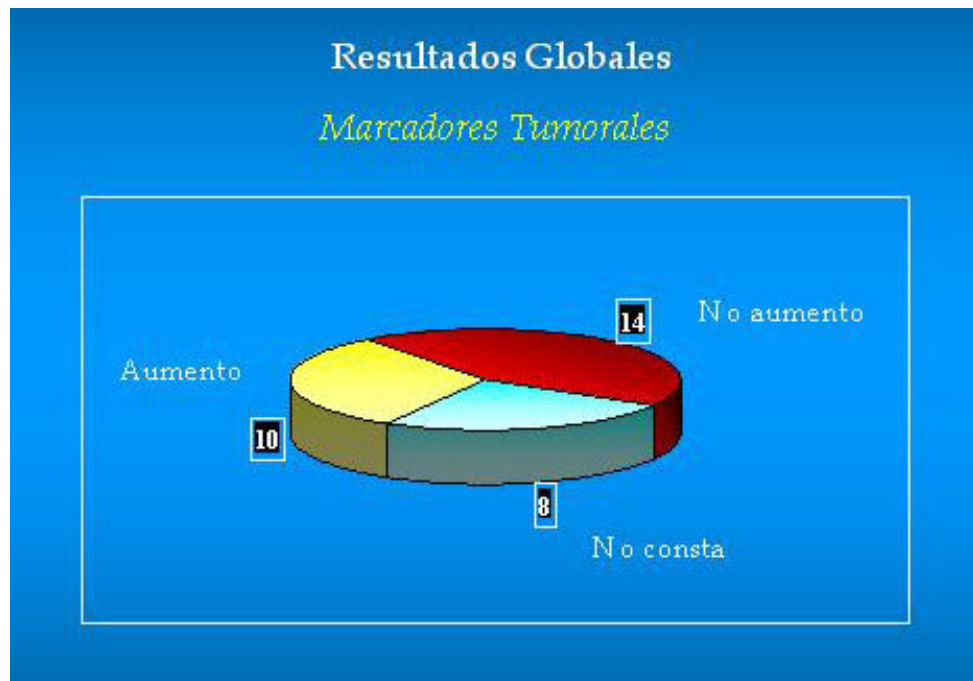
Los receptores hormonales se analizan en 2 pacientes (6,25%), obteniéndose el siguiente resultado:

Estrógenos: positividad en células tumorales

Progesterona: negativo.

En 7 de las historias clínicas revisadas (21,9%) no se hace constancia de haber realizado estas exploraciones específicas. (Ver Gráfica 84).

16.- Marcadores Tumorales



Gráfica 85.

Los marcadores tumorales, tenemos constancia de que se realizan a 24 pacientes del total (75%), obteniéndose un aumento de ellos en 10 casos, (10 vs. 24) (41,6%) y los restantes 14, no muestran variación en el rango de normalidad.

En los otros 8 pacientes (25%) no consta haberse practicado el análisis de los marcadores tumorales. (Ver Gráfica 85).

17.- Anatomía Patológica

El estudio anatomopatológico es el que nos ofrece el diagnóstico preciso sobre el tipo de lesión que estamos estudiando. Hemos encontrado en la casuística 26 pacientes (81,2%) cuyo resultado fue de Carcinoma Ductal Infiltrante. Por otro lado, hemos detectado 3 pacientes (9,4%) en cuyas historias clínicas aparece el diagnóstico de carcinoma intraductal, como se aprecia en la Gráfica 86.



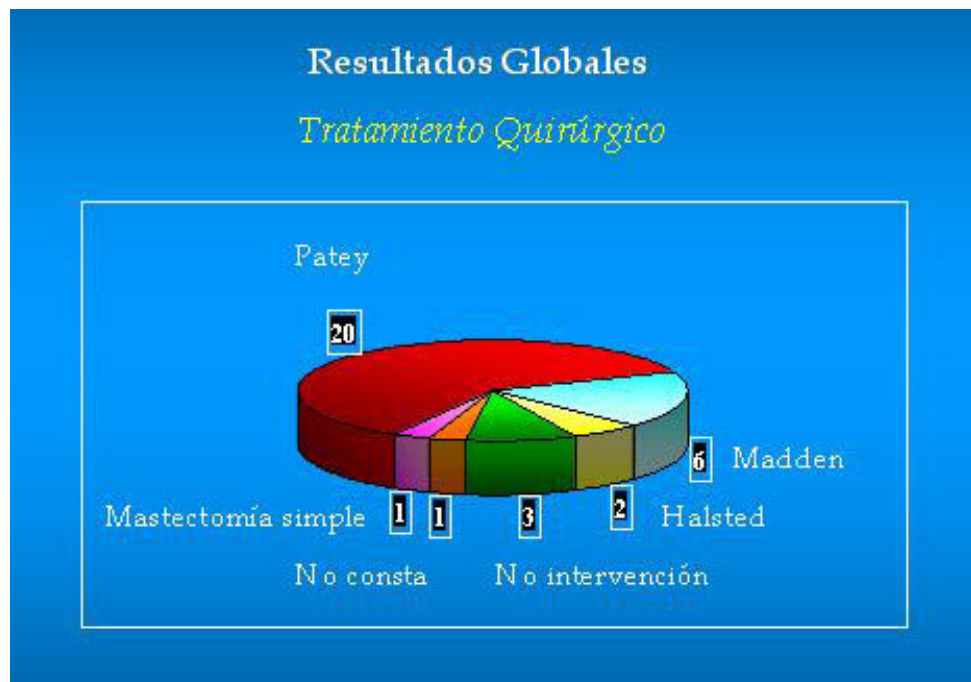
Gráfica 86

Encontramos en este estudio 3 diagnósticos diferentes que son respectivamente: carcinoma adenoide quístico, papiloma intraductal y carcinoma sólido y suponen respectivamente 3,1% cada uno. (Ver Gráfica 86).

D. TRATAMIENTO

18.- Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico más practicado es la Mastectomía tipo Patey ya que se realiza a 20 pacientes (62,5%), que supone más de la mitad de los casos. Sin embargo la Mastectomía tipo Madden solo se practica en 6 casos (18,75%). También encontramos en la casuística 2 pacientes (6,25%) que reciben mastectomía radical Halsted. Para finalizar nombraremos 3 pacientes (9,4%) a los que no se les practica intervención quirúrgica. (Ver Gráfica 87).



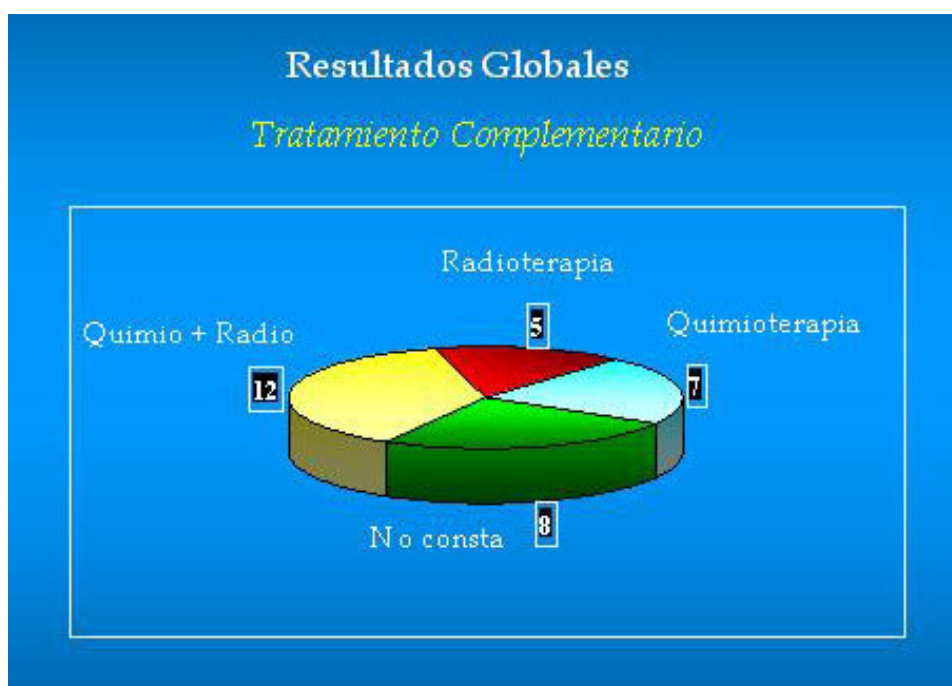
Gráfica 87

19.- Tratamiento complementario

El tratamiento adyuvante se realiza con Radioterapia y/o Quimioterapia para el cáncer de mama. En nuestro estudio hemos detectado que la combinación de ambos tratamientos se lleva a cabo en 12 pacientes del total (37,5%).

Sin asociación se observan 12 casos (37,5%) de los cuales se les administra sólo la Quimioterapia a 7 paciente (7 vs. 12) (58,3%) y exclusivamente Radioterapia a 5 de ellos (5 vs. 12) (41,7%).

Finalmente, hemos encontrado que en solo 8 de las 32 historias clínicas (25%) estudiadas en esta serie no se administra ningún tratamiento complementario. (Ver Gráfica 88).



Gráfica 88.

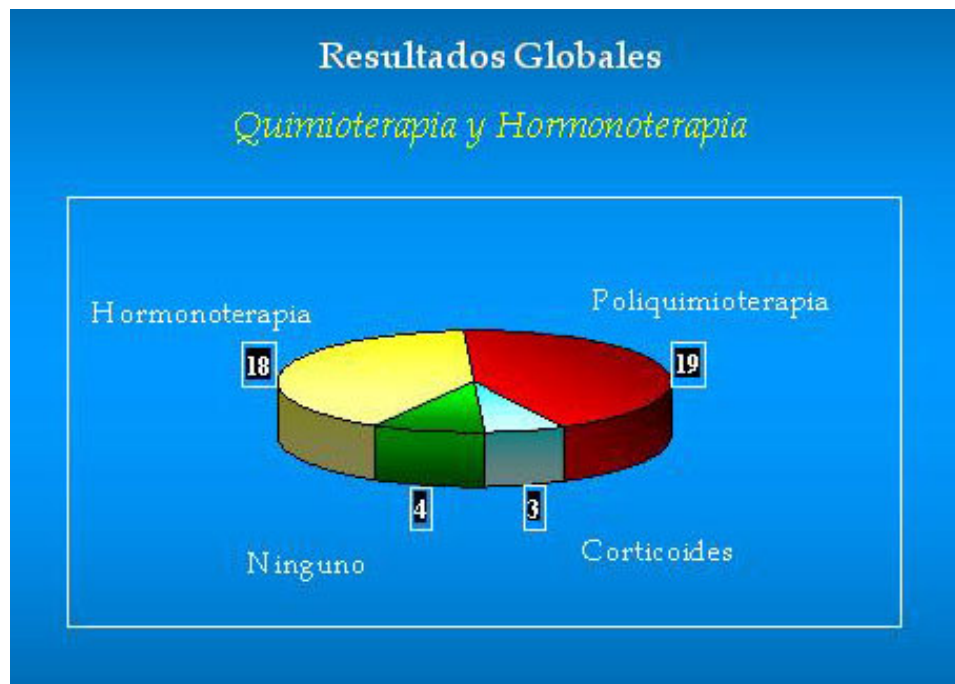
20.- Quimioterapia y Hormonoterapia

Respecto al tipo de combinación de la Quimioterapia encontramos que a 19 pacientes del total (59,4%) se les administra poliquimioterapia, estando recibiendo a la vez hormonoterapia en 9 casos (9 vs. 19) (47,4%), que supone casi la mitad de los casos.

El número de pacientes que reciben hormonoterapia en total son 18, de los que 9 lo hacen asociado a quimioterapia, como acabamos de mencionar, lo que supone el 50% del total de pacientes.

Los corticoides se utilizan en 3 pacientes (9,4%), ya sea asociado o no a otros tratamientos como el quimio y hormonoterápico.

Por otro lado encontramos 4 pacientes (12,5%) que no reciben ningún tratamiento quimio/hormonoterápico. (Ver Gráfica 89).



Gráfica 89

21.- Asociación Químio/Radioterapia

La asociación del tratamiento químio/radioterápico se da en 12 casos del global de pacientes estudiados (37,5 %).

Por otro lado encontramos a 20 pacientes (62,5%) que no recibieron como tratamiento la asociación de radio/quimioterapia. (Ver Gráfica 90).



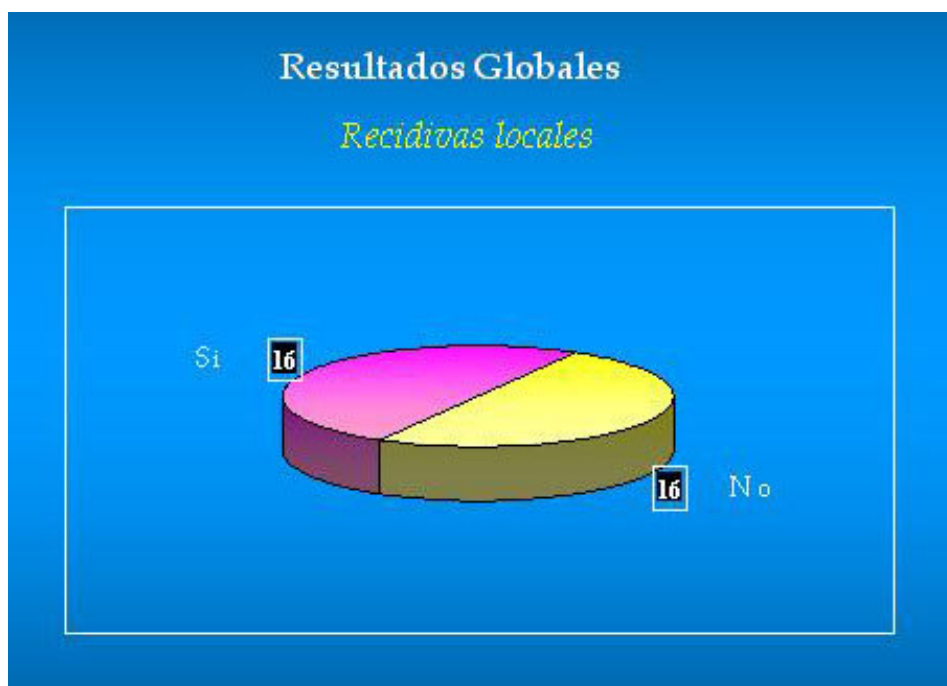
Gráfica 90.

E. EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA

22.- Recidivas locales

En este apartado vamos a valorar la aparición de metástasis en los casos del presente estudio y encontramos que en 16 pacientes sí

aparece (50%), es decir la mitad, mientras que en los otros 16 restantes no se aprecian recidivas locales (50 %). (Ver gráfica nº 91).



Gráfica 91.

23.- Supervivencia



Gráfica 92.

En la revisión de las historias clínicas hemos encontrado 26 pacientes con supervivencia a los dos años, lo que supone el 81,25% del total. Mientras que observamos 6 pacientes con éxitus (6 vs. 32) (18,75%) en el mismo periodo de tiempo de seguimiento. (Ver Gráfica 92).

IV) DISCUSIÓN

Como sabemos, en relación con la *edad*, el cáncer de mama en el varón es una enfermedad de presentación a edades avanzadas. En nuestra serie observamos una incidencia mayor en la franja de edades entre 53 y 69 años. La edad media se estableció en 58,13 años con una desviación estándar de +/- 11,88 años. En la revisión de los datos bibliográficos actuales encontramos gran concordancia con los resultados obtenidos en nuestra serie. La literatura (Saltztein ⁵, Jorda, M y cols ⁶, Axeolson, J ⁷) describe la aparición de la enfermedad tumoral preferentemente entre los 55 y los 75 años, lo cual coincide con nuestra serie y la media de los trabajos citados se sitúa en 60 años aproximadamente, que frente a la nuestra de 58,13 años, es un resultado casi idéntico. Estos datos suponen que se sitúa la media de edad de la afección masculina 10 años por encima de la media del cáncer de mama en la mujer.

En relación con la *procedencia*, la hemos analizado desde las áreas rurales tributarias de los distintos hospitales universitarios de Sevilla, observando que un 37,5% de pacientes procedían de dichas zonas. Por otro lado, el 50% de los pacientes provenían de Sevilla capital. Finalmente en nuestra serie hemos encontrado un 12,5% de pacientes que procedían de lugares distintos a los anteriormente mencionados y que sin embargo, han sido atendidos y se les ha hecho el seguimiento en estos hospitales sevillanos.

Según la bibliografía revisada, los factores demográficos tienen interés cuando se estudian referentes a las diferencias entre países. Así pues, se observa baja incidencia en Japón en el cáncer de mama y alta en países occidentales desarrollados, lo que podría estar relacionado directamente con la dieta y/o factores ambientales

concurrentes, ya que si bien es cierto que en Japón es baja su incidencia, cuando personas de este país se desplazan a otros países occidentales, en su segunda generación (aún casándose con personas de su misma raza) llegan a alcanzar las tasas de incidencia poblacional del país de acogida. (Tomas y cols ²² y Stoll ²³)

Por tanto, no hemos encontrado en la literatura consultada datos destacados que pudieran apuntar a la localización geográfica per se, como factor condicionante para el desarrollo de un cáncer de mama, ya sea en áreas rurales o en la capital, y sí por el contrario a su relación con la alimentación, los estilos de vida y otros factores ambientales dependientes del lugar de residencia.

En cuanto a la *profesión* es uno de los aspectos más dispersos que hemos descubierto en el estudio de nuestra serie, ya que no nos ofrece una clara indicación sobre la relación que guarda con esta patología. El trabajador manual ha sido el más destacado y supone el 31,25% de toda la serie. Le sigue en segundo lugar un 25% de pacientes cuya profesión se relaciona con el trabajo agrícola. Un tercer grupo lo forman los profesionales con estudios que están representados por un 15,6%, y en último lugar restan los trabajos en la industria, que ocupan el menor número de pacientes con un 12,5%. Debemos recordar que en el 15,6 % de los pacientes no aparece referencia alguna a su profesión. El hecho de que la mayor incidencia de nuestra serie recaiga en los trabajadores manuales tal vez pueda plantearse por el hecho de que al trabajar más directamente con productos pudiera haber algún factor contaminante/ambiental que pudiera influir en la génesis o predisposición a padecer un cáncer de mama, aunque en la bibliografía revisada no hayamos encontrado datos al respecto.

Entre los *antecedentes familiares* que estudiamos en nuestra serie podemos significar que un grupo destacado de pacientes no presenta antecedentes de un marcado interés y que lo constituye el 65,6%. La incidencia de cáncer familiar en relación con el cáncer de mama u otro tipo de cánceres, en nuestros pacientes es del 15,6% de los casos. Otros porcentajes más inferiores lo forma el grupo de pacientes con antecedentes de que tenga familia con cánceres múltiples que son el 12,5%. Además, existe un único caso con antecedente de cáncer ginecológico, concretamente una hermana con carcinoma uterino.

Si analizamos estos datos con la bibliografía consultada que relaciona el cáncer de mama con la herencia y la predisposición genética a padecerlo, ésta se establece en un 10% de los casos. Dicha predisposición está relacionada con las alteraciones genéticas en los BRACA1 (localizado en el cromosoma 17) y/o BRACA2 (localizado en el cromosoma 13), estando este último más relacionado con el cáncer de mama en el varón como afirma Diez y cols ⁹. Parece de tal importancia su papel, que Struewing y cols ¹⁰ afirman que si estos pacientes llegaran a la edad de 70 años, el 80% desarrollarían un cáncer de mama.

Por otro lado, en lo referente a la presentación familiar de otras neoplasias se ha observado en la literatura asociación con Hodgking (Boussen ¹¹), tumor cerebral, sarcoma, cáncer de pulmón, de páncreas y de piel en familiares de pacientes con cáncer de mama precoz y bilateral.

Otras veces encontramos en la bibliografía revisada el cáncer de mama asociado a cáncer de colon, útero, estómago u ovario (Berry ¹²) y próstata (Heisey ¹³). En nuestra serie, encontramos coincidencias con estos estudios citados, ya que hemos constatado 1 carcinoma

hepático, 1 de pulmón, 1 de útero, 1 linfosarcoma de mesenterio, 1 cáncer de próstata, 1 cáncer gástrico, en los familiares de 1ª ó 2ª generación en relación a ellos.

En relación con los antecedentes personales en el análisis de nuestra serie, hemos observado como antecedente personal de mayor incidencia el hábito de fumar, en un 53% de los pacientes, de los cuales la mitad de ellos son además bebedores. El antecedente de bebedor se da en el 37,5% de los casos globales. Estos antecedentes podrían estar relacionados de una forma indirecta en el caso del tabaco, con un aumento en las radiaciones ionizantes recibidas, ya que son personas más propensas a tener afecciones respiratorias y por tanto mayor número de controles radiográficos. Este seguimiento radioscópico, está revisado por Land ⁷¹ quién aclaró su efecto carcinogénico o favorecedor al menos del desarrollo de cánceres de mama. Esto es consecuencia de estudios observacionales hechos sobre pacientes que tuvieron un seguimiento radioscópico a raíz de haber padecido una tuberculosis pulmonar, según Boice y Monson ⁷², o los de Bailar ⁷³ como consecuencia del estudio evolutivo de las pacientes que habían sufrido un importante número de estudios diagnósticos con técnicas radiográficas en altas dosis.

Por otro lado, se podría relacionar de forma indirecta como factor de riesgo el consumo de alcohol ya que en casos avanzados, puede haber un ambiente estrogénico inductor debido a alteraciones hepáticas, que se ha demostrado que puede llevar a un aumento del cáncer de mama en varones. El consumo de alcohol es un factor de riesgo estudiado por Williams ⁶² y Longnecker ⁶³ y no existe verdaderamente una razón sólida que apoye esta hipótesis. En general, podemos decir que el alcohol y el tabaco, existiendo ambos hábitos conjuntamente y además siendo consumidos en cantidades

importantes y de una manera continuada durante mucho tiempo, podrían considerarse como factores etiológicos de cáncer de mama, como se ha comentado en la introducción, dentro de los factores epidemiológicos de riesgo.

Otro antecedente personal que tenemos que revisar es la broncopatía que se observa en el 15,6% de nuestros pacientes y que en algunos casos es concomitante con ser fumador y bebedor. Según la revisión bibliográfica, la explicación podría estar en los comentarios realizados al respecto en el párrafo anterior.

El 15,6 % y el 12,5% de los pacientes revisados en nuestra serie padecen como antecedente personal la hipertensión arterial y diabetes respectivamente. En la bibliografía consultada, en relación específicamente con el cáncer de mama en el varón, se encuentran autores como Jorda ⁶ y Axeolson ⁷ que refieren la orquitis, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, HTA, etc., como enfermedades previas que de una forma significativa figuran en sus estadísticas como factores desencadenantes del cáncer de mama en el varón. Otros autores como Holleb y cols ⁴², refieren también el síndrome Klinefelter, o autores como Scheike y Visfeldt ⁴³ la ginecomastia y la bilharziasis como factores de riesgo.

Un antecedente a tener en cuenta, aunque su incidencia sea inferior, es el traumatismo costal/torácico que se observa en un 9,4% de los casos de nuestra serie. En la bibliografía consultada se observa que los traumatismos, cuando se trata de roces y erosiones repetidas, así como infecciones crónicas y eczemas que producen irritación mantenida; son considerados como agentes precursores del cáncer de mama. En opinión de autores como Greene, W.W., y Howard, N.J. ⁷⁹ estas afecciones crónicas pueden ser desencadenantes de esta

enfermedad. Por otro lado, encontramos estudios (^{130, 131, 132, 133, 134, 135, 136}), en los cuales se refleja el antecedente de traumatismo en el 6 al 30% de los pacientes. Este dato coincide con el obtenido en nuestra serie del 9,4%.

Por último, citar en nuestra serie, un escaso porcentaje de casos del 6,25% con el antecedente de Enfermedad de Dupuytren. En relación con ella, no hemos encontrado en la bibliografía consultada ninguna mención como factor de riesgo del cáncer de mama. En un caso (3,1%) no hemos podido establecer los antecedentes personales del paciente

Referente a la localización de la mama en nuestra serie, no hemos encontrado una notable diferencia en la localización de la afección mamaria, aunque se inclina ligeramente hacia su mayor incidencia en la mama derecha (59,3% de los pacientes frente al 40,6% que lo hacen en la izquierda). En la bibliografía consultada hemos constatado coincidencia con nuestro resultado, ya que según el análisis sobre el cáncer de mama en el varón realizado por De Vega ⁸⁰, la localización fue preferentemente derecha en el 69,2% de los pacientes estudiados. Esto indica un mayor número de casos que los registrados en nuestra serie y por lo tanto apunta a una mayor probabilidad de asentamiento del cáncer en la mama derecha. Así mismo, en las revisiones colectivas, que hemos estudiado, la enfermedad tiene predilección ligera por la mama izquierda ^{44, 126, 137}. No obstante, muchas series institucionales o nacionales informan una incidencia igual o mayor en la mama derecha ^{138, 139, 131, 134, 140, 141, 142}

En relación con el *cuadrante mamario*, la localización del tumor en nuestra serie ha sido preferentemente en el área retroareolar (37,5% de los casos registrados). En los cuadrantes inferoexterno, superoexterno y superointerno encontramos un 6,25% de los casos respectivamente. Luego, está homogéneamente repartida la probabilidad de padecer la afección mamaria en los diferentes cuadrantes anatómicos. Sólo encontramos un caso excepcional, en el cual la presentación fue axilar desde el principio, sin detectarse ningún tumor en la mama tributaria de esa región axilar.

Según la bibliografía consultada, la mayoría de los cánceres mamarios en el hombre se encuentra situada inmediatamente por debajo de la areola ¹³⁸, a nivel central (70% a 90% de los casos según diversos estudios ^{131,134, 132, 144, 133}). Según Yap y cols ⁴⁶, se da con una frecuencia del 39% de los casos en la areola y el pezón. Además, en otro estudio de Espinosa y cols ¹⁴⁵, sobre el cáncer de mama en el varón, se determina que el nódulo de localización retroareolar, móvil o adherido, fue la forma de presentación más habitual representando el 86,6% de los casos, seguido de la localización en el cuadrante superoexterno. Luego, los citados estudios corroboran los resultados obtenidos en nuestra serie del 37,5% de los pacientes e incluso duplican este resultado. Además, tenemos que tener en cuenta, que en nuestra serie existen un 40% de historias clínicas en las cuales no hay referencia sobre el cuadrante anatómico donde asienta el cáncer de mama. Además, resaltar que en nuestra serie, no hay predominio de la frecuencia en ningún cuadrante anatómico, a diferencia de los resultados obtenidos por Espinosa y cols ¹⁴⁵, que resalta en segundo lugar la frecuencia de la ubicación del cáncer de mama en el cuadrante superoexterno.

En cuanto al *primer síntoma*, el más frecuentemente encontrado en nuestra serie, es la tumoración indolora que se presenta en un 56,2% de los casos, quedando muy alejado, respecto al resto de otros síntomas. En segundo lugar se presenta retracción del pezón (15,6% de pacientes), que es una cifra muy alejada de la frecuencia de presentación de la tumoración indolora que citábamos. En tercer lugar, ocupa nuestra serie, el aumento del tamaño de la mama con un 6,25% de casos y finalmente encontramos un 3,1% de los casos que presentan respectivamente tumoración dolorosa, telorragia, prurito, alteración del estado general, adenopatía axilar, tumor con adenopatía axilar simultáneamente y una historia en la que no se hace mención a la forma de aparición del primer síntoma.

En la bibliografía revisada, observamos que el síntoma principal es el tumor, lo cual coincide con la mayoría de las series consultadas ^{6,7} ^{146, 79}; en ellas se expone además, que el nódulo es duro y que tempranamente infiltra estructuras supra e infraadyacentes, afectando con relativa prontitud a la piel, areola y planos profundos ocasionando el dolor, que es un síntoma importante y casi constante. Añade también, que la telorragia, es relativamente frecuente y que otros síntomas que aparecen son la retracción del pezón, la ulceración y la coexistencia del tumor con una ginecomastia previa. La aparición de síntomas generales estaría presente en pacientes con metástasis y enfermedad generalizada. Esta revisión bibliográfica guarda concordancia con el estudio de nuestra serie, al señalar como primer síntoma el tumor y explicar cómo éste se va extendiendo, originando el resto de la sintomatología. La retracción del pezón ocupa en nuestra serie un segundo lugar en frecuencia, con un porcentaje parecido al de otras series consultadas. En la revisión de 15 casos de cáncer de mama en el varón que realiza Espinosa y cols, ¹⁴⁵, guarda concordancia con nuestra serie la presentación como

nódulo de localización retroareolar, móvil o adherido en el 86,6% de los casos. Así mismo, el dolor lo recoge como un síntoma en la mitad de los casos, lo cual guarda clara discordancia con nuestra serie, que lo manifiesta en sólo el 3,1% de los pacientes. Por otro lado, en el estudio de Espinosa y cols ¹⁴⁵, se destaca la retracción del pezón en el 67,7% de los casos, lo cual la sitúa como segundo síntoma en aparición, coincidiendo en esto con nuestra serie, aunque con clara diferencia porcentual comparativa. Las adenopatías y ulceración de la piel, son síntomas de muy escasa cuantía en ambos estudios.

Como también hacemos mención en el apartado anterior, según Yap y cols ⁴⁶, se da la tumoración con una frecuencia del 39% de los casos en la areola y el pezón, con telorragia, retracción y ulceración, luego vemos como los resultados obtenidos en general, de las diferentes series comparadas con la nuestra, guardan escasas diferencias.

En el análisis realizado del tiempo transcurrido desde el primer síntoma hasta la consulta, hemos constatado según el estudio realizado por Espinosa y cols. ¹⁴⁵, que el cáncer de mama en el varón es una entidad clínica poco frecuente, con una presentación clínica variable, y que en la mayoría de los casos es descubierto por el propio paciente. Añade, que la práctica totalidad de los enfermos busca asistencia médica por propia iniciativa, siendo inhabitual identificar un nódulo solitario en un examen rutinario. En la serie de Espinosa y cols. ¹⁴⁵, los 15 pacientes descubrieron alguno de los síntomas antes de la primera consulta y el tiempo de evolución de la sintomatología era de 16,2 meses (rango, 1-120 meses).

Esta opinión, así como el reducido conocimiento que en general se tiene de esta afección, según Sierra ¹⁴⁹, son los factores que hacen que tanto los pacientes como los mismos médicos piensen poco en la posibilidad de este cáncer y por tanto una de las causas de que se diagnostique en estadios avanzados ^{2, 44, 150, 39, 151}. Sin embargo, en la mayoría de los casos de la serie estudiada por Sierra ¹⁴⁹, el diagnóstico ha sido relativamente temprano, ya que casi en la mitad de los casos la evolución era menor de los 6 meses ¹⁴⁹.

El estudio de la serie de De Vega y cols ⁸⁰, expone el tiempo de evolución de los síntomas oscilando entre uno y 60 meses (media, 9,4 meses).

Actualmente, está disminuyendo en general, la duración de los síntomas antes de la presentación. Mientras, las primeras series definían una media de 14 a 21 meses; ^{44, 132, 134, 140, 147, 148} las series más recientes informan una media de uno a ocho meses ^{130, 131, 136}, lo que podría estar en relación con una mayor formación e información de la población en general.

En el análisis de nuestra serie, hemos encontrado un intervalo de variación de rango 179 meses, con un límite inferior de 1 mes y el superior de 180 meses (15 años), lo que determina un alto grado de dispersión de los datos. Por otro lado, la media es de 25,75 meses con una desviación estándar de 40,46 meses. Podemos apreciar la discordancia tan apreciable que encontramos con las demás series que acabamos de citar en este apartado, cuyas medias son: 16,2 meses, 6 meses, 9 meses, 4 meses, de 14 a 21 meses y de 1 a 8 meses. Realizando un análisis más profundo de los resultados hallados en nuestra serie, determinamos que existe un 78,1% de nuestros

pacientes cuyos valores se encuentran entre 1 y 24 meses, lo cual está más acorde con los resultados revisados en la bibliografía actual. Tenemos que considerar, que existen en nuestra serie 4 valores en el extremo superior del rango con un tiempo de 84 meses (7 años) en dos pacientes, uno de 120 meses (10 años) y otro de 180 meses (15 años). Por lo tanto, estos citados valores, aún existiendo en tan escasa cuantía, sí tienen una gran influencia al valorar la serie globalmente, ya que producen un enorme sesgo en el tiempo de demora.

En relación al tiempo de demora desde el diagnóstico hasta el tratamiento, en el análisis de nuestra serie encontramos una media estadística de 1,27 meses, con un Intervalo de Variación, cuyo extremo superior es 5 meses y el inferior 0,25. La desviación estándar es de 0,98 mes. Observamos que una vez realizado el diagnóstico del tumor se interviene en un relativo breve espacio de tiempo. En la revisión de la bibliografía existente, no encontramos datos al respecto, por lo que no podemos establecer comparaciones, aunque sí ofrecer nuestro resultado. Aún así, debería plantearse el hecho de la espera de casi dos meses hasta la intervención, tratándose como se trata de un proceso maligno.

En la exploración clínica el síntoma más frecuente, como hemos citado, es la tumoración, ya sea como presentación de forma aislada de la mama (25% de los casos) o asociado a otras manifestaciones como telorragia, telorrea, ulceración, infiltración de la piel, etc. (46,9%). En la bibliografía revisada se observa el tumor como síntoma principal en la mayoría de las series consultadas ^{6, 7, 146, 79}, lo cual coincide con el resultado de nuestra serie. Respecto a la retracción del pezón, que ocupa el segundo lugar en frecuencia de presentación

como primer síntoma, tenemos que destacar que cuando aparece de forma aislada, sólo representa un caso (3,1%) del global de nuestra serie. También encontramos sólo el 3,1% de presentación exclusiva como adenopatía axilar. Estos datos son perfectamente comparables con lo referenciado en el apartado del “primer síntoma”, por lo que para evitar repeticiones nos remitimos a él.

En nuestra serie la *afectación ganglionar* estudiada es positiva en el 34,4% del total de pacientes y negativa en el 50% de los casos. Tenemos que tener en cuenta que existe un porcentaje del 15,6% en cuyas historias clínicas no consta la afectación ganglionar.

La presencia de adenopatías regionales, generalmente son indicativas de una lesión maligna de la mama, aún cuando sin olvidar que pueden estar presentes coexistiendo con procesos benignos de tipo inflamatorio al que acompañan unidos a los signos clínicos específicos de estos.

En la revisión bibliográfica realizada, según varios estudios ^{139, 152, 153, 154, 155}, se identifican de manera clínica adenopatías axilares sospechosas y metástasis en 40 a 55% de los pacientes en el momento de la presentación. Se hallan metástasis en los ganglios axilares en los estudios histológicos hasta en el 60% de los casos ¹⁵⁵, hecho importante a la hora de valorar el estadiaje en los pacientes.

En relación con este dato, existe gran disparidad en cuanto a la positividad tras el estudio histológico. Así, según el estudio realizado sobre el cáncer de mama en el varón de De Vega y cols ⁸⁰, el 61,5% de los pacientes estudiados presentaron adenopatías axilares

homolaterales positivas, en tanto que en la revisión de la serie de Axelson ⁷, se determina que existen el 60% adenopatías palpables de las cuales sólo un 20% resultaron después de la extirpación positivas. En cualquier caso debería relacionarse este dato con el total de adenopatías resecaadas y estudiadas en cada paciente, aún cuando hoy en día se tiende, como sabemos, al primordial estudio del ganglio centinela como paso previo a una linfadenectomía potencialmente necesaria.

La afectación ganglionar de los estudios revisados es inferior a la encontrada en nuestra serie, posiblemente al hacerse el diagnóstico en un tiempo menor desde la aparición de los síntomas que en nuestra serie, como ya hemos comentado en el apartado correspondiente.

En relación con los datos de laboratorio (hematología), en nuestra serie hemos obtenido unos resultados normales en el 50% de los pacientes. Sin embargo, en el 21,9% observamos aumento de la VSG, ya sea como dato único alterado o concomitante con poliglobulia o con anemia persistente o con aumento de la tasa de glucemia y bilirrubina totales, etc. Cabe destacar un 15,6% que presenta alteraciones en las pruebas hepáticas, de los cuales más de la mitad presentan metástasis (3 vs. 5) (60%) y de éstos sólo 1 es también bebedor moderado y posee hábito estrogénico. Existe el restante 40%, que no se debe a metástasis la alteración de las pruebas hepáticas, sino en un caso al posible tratamiento con Merfalan para la poliglobulia y en el segundo caso al hábito alcohólico moderado.

En la bibliografía revisada no aparecen datos de laboratorio, por lo que no podemos establecer comparaciones, aunque sí ofrecer nuestro

resultado, aún dejando constancia de la importancia de la VSG como marcador inespecífico tumoral, por lo que debería integrarse en un hipotético protocolo diagnóstico.

En cuanto a las pruebas complementarias realizadas, podemos destacar que la más practicada en nuestro estudio es la radiografía de tórax, que se realiza al 84,4% de los pacientes, muy probablemente en relación con el protocolo preanestésico, siendo el resultado negativo en la mayoría de los casos, lo cual demuestra que pese a hacerse prácticamente de rutina, no aporta avances en el diagnóstico del cáncer de mama. Además, el motivo de pedirla, junto con la necesidad ineludible citada antes, suelen ser otras patologías, ya sean respiratorias o de traumatismos asociadas.

La realización de gammagrafías óseas se refleja en el 62,5% con descubrimiento de metástasis en el 35% de éstas, por lo que debe considerarse un excelente método para el estadiaje.

Otra prueba que se realiza a un alto número de pacientes, el 40,6%, es la Ecografía Abdominal, siendo el resultado normal en el 69,2% de los casos. Estos resultados son esperables, ya que ésta prueba no es específica para la patología que estamos estudiando, sino que se utiliza para el control o diagnóstico de otras enfermedades concomitantes con el cáncer de mama.

También registramos un único caso de Ecografía Mamaria (3,12%) cuyo resultado era sospechoso de carcinoma, la cual es considerada una prueba específica para la detección del cáncer de mama.

La senografía se le practica al 34,4% de los pacientes siendo positiva en el 63,6% de ellas, lo cual indica que es una prueba muy válida para el diagnóstico de la patología mamaria que estamos estudiando por el alto porcentaje de positivos que obtenemos. Además, es específica y en teoría se le debería haber realizado a prácticamente la totalidad de los pacientes que consultaron con sospecha de cáncer mamario, ya que ésta es una de las pruebas iniciales más útiles para el diagnóstico.

La tomografía axial computarizada se le practica a 28,1%, realizándose de tórax a un paciente cuyo resultado detectó la existencia de una adenopatía axilar. Otras TC que se practicaron fueron de abdomen y craneales por sospecha de patología asociada al cáncer de mama. Como en otras pruebas anteriores, creemos que debe ser una exploración fundamental a la hora de establecer el estadiaje del paciente.

En la revisión bibliográfica realizada hemos encontrado como estudios complementarios que se utilizan para valorar las lesiones de la mama, la mamografía y la citología por aspiración con aguja fina (PAAF), lo cual coincide con las pruebas utilizadas en nuestra serie. Entre las características radiográficas primarias del cáncer mamario del varón están una tumoración excéntrica en relación con el pezón que está bien definida, bordes especulados y, menos a menudo, microcalcificaciones ^{156, 157, 158}. Los tumores pueden pasar desapercibidos en los mamogramas, o quedar ocultos por la ginecomastia ¹⁵⁷. Entre los signos secundarios de lesiones malignas están deformación estructural, cambios en pezón y piel y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos axilares ^{130, 157}. En dos series recientes, la mamografía brindó datos positivos o sospechosos en 80

a 90% de los varones con cáncer mamario ^{130, 135}. Este dato sobre la utilidad diagnóstica de la mamografía, a pesar de ser muy superior, concuerda con el resultado de nuestra serie que es del 63,6%.

En el estudio de Espinosa y cols. ¹⁴⁵, sobre el cáncer de mama en el varón donde hace una revisión de 15 casos, refiere basar su diagnóstico en estudios mamográficos y ecográficos, completados con punción biopsia. En un caso empleó la gammagrafía con talio-201. La valoración del estudio de extensión la realizó con radiografía simple, eco abdominal, TC y gammagrafía ósea, coincidiendo con los estudios realizados en nuestra serie. Observaron cómo la utilización de determinaciones hormonales y el uso de la mamografía y ecografía les permitía establecer el diagnóstico diferencial entre cáncer y ginecomastia. Según el estudio que estamos comentando, se determinó que a pesar del valor que la mamografía, la ecografía, la punción con aguja fina y la gammagrafía con talio aportan en el diagnóstico del cáncer de mama en el varón, la biopsia constituye la técnica de elección, hecho con el que estamos de acuerdo. Existe por tanto discordancia en la utilidad diagnóstica de estas pruebas en el cáncer del varón respecto al de la mujer, ya que en aquél, la simple exploración física seguida de biopsia constituye el método de mayor rentabilidad diagnóstica. Nosotros en el siguiente apartado aportaremos más información sobre ello, ya que añadiremos otros estudios realizados.

Para De Vega y cols. ⁸⁰, las bases del diagnóstico son la mamografía junto con los datos clínicos que se realizaban en todos los casos. En nuestra serie, sólo se les ha realizado al 34,4% de los pacientes. Por otro lado, el resultado mamográfico obtenido en nuestra serie es del 63,3% sospechosa de malignidad, frente al 92,3%,

que resulta en la serie que estamos comentando. La ecografía fue otra técnica utilizada en el 30,7% de los casos. En nuestra serie, sólo obtenemos un caso (3,12%) en el que se realiza Ecografía Mamaria, y además con resultado positivo, y al 40,6% de los pacientes se les practica Ecografía Abdominal.

En relación con *la punción aspiración con aguja fina (PAAF)* se realiza en nuestra serie al 65,6% de los pacientes, siendo el resultado positivo en el 93,4%. También se han realizado biopsias preoperatorias, generalmente excisionales a un escaso número de pacientes, el 9,4%, una de ellas ganglionar, con resultado positivo en tres casos.

El uso de la PAAF para identificar las lesiones de la mama del varón se ha incrementado en la últimas series ^{135, 166}. Concretamente, en la serie de Salvadori y cols. ¹³⁵ la PAAF resultó positiva en el 55,1% de los pacientes con neoplasia operable. No son firmes las conclusiones en cuanto a la eficacia de la PAAF en el cáncer en el varón, porque los estudios son sobre un escaso número de pacientes. En nuestra serie el porcentaje de resultado positivo fue del 93,4%. De todas maneras, esta técnica es de utilidad y al igual que en comentarios anteriores debería ser incluida para aquellos casos de diagnóstico difícil por otros medios y que permita diferenciar entre cáncer mamario en el varón y ginecomastia y lesiones metastásicas en el varón ^{167, 168, 169}.

En el estudio de la serie de De Vega y cols ⁸⁰, se empleó la PAAF en el 15,3% de los casos, con resultado positivo en todos ellos, dato que es inferior al que se aporta en nuestro estudio de PAAF (65,6%). Sin embargo, encontramos concordancia en el resultado positivo de

la prueba, que en nuestra serie fue del 93,4% y en la del citado estudio del 100%.

En cuanto a *los receptores hormonales*, destacamos que en nuestra serie se les practican a un reducido número de enfermos, sólo en el 6,25%, obteniéndose el resultado:

Estrógenos: positividad en células tumorales.

Progesterona: negativo.

Creemos que es un dato importante y se debería incorporar en el protocolo de estudio de estos pacientes, por cuanto pueden condicionar sus resultados en el tratamiento adyuvante de determinados pacientes.

Los receptores a estrógenos y progesterona fueron positivos al 100% en 23 % de los pacientes que se realizó. Este resultado coincide con nuestra serie parcialmente, ya que por un lado tenemos un número inferior de pacientes a los que se les practica esta prueba, del 6,25%, pero sin embargo, concuerda en el resultado en que es positiva en todos los casos.

Según diversos estudios ^{130, 159, 160, 161, 162, 163} el cáncer de mama en el varón muestra una alta positividad de los receptores hormonales para los estrógenos y la progesterona (el 80-86% y el 73-78%, respectivamente), que supera a las obtenidas en el cáncer femenino ¹⁶⁴. Algunos autores ^{160, 165} han señalado que la utilidad pronóstica de los receptores hormonales en el cáncer de mama del varón es limitada.

Debe la biopsia efectuarse de todas las lesiones sospechosas, bien para confirmar el diagnóstico, y/o obtener tejido suficiente para realizar determinación de los receptores de estrógenos y progesterona. El estado de los receptores es importante, porque cuando es positivo se correlaciona con reacción a la manipulación hormonal ^{151, 170}.

Tenemos que destacar un grupo significativo de pacientes de nuestra serie del 21,9%, al cual no se le practican estas pruebas.

En relación con el estudio de los marcadores tumorales, podemos señalar que se han determinado en el 75% de los pacientes de nuestra serie, obteniéndose un aumento de ellos en el 41,6% de los casos.

En la bibliografía revisada no constatamos referencia hacia los marcadores tumorales de ninguna clase, lo cual resulta sorprendente debido al auge cada vez mayor que están adquiriendo y existiendo suficiente número de ellos que, sin alta especificidad, están relacionados con el carcinoma de mama. Al igual que en otras pruebas de esta discusión, creemos que deben incorporarse al proceso de diagnóstico y de estadiaje.

En nuestra serie, la anatomía patológica ha destacado con el diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante en un 81,2% de los casos. En segundo lugar, más distanciado de estas cifras, se encuentra el carcinoma intraductal con un 9,4%. Finalmente, destacar en nuestra serie un 3,1% de casos que abarca a un carcinoma adenoide quístico, un papiloma intraductal y un carcinoma sólido, según los datos histopatológicos de los protocolos clínicos estudiados.

En diversos estudios realizados, ^{144, 171} se observa predominancia de los carcinomas ductales infiltrantes constituyendo el 84 al 93% de los casos. Se observan también tipos histológicos especiales como los citados anteriormente en nuestra serie. Ello coincide con el resultado de nuestra serie que llega al 81,2%. Así mismo, el carcinoma ductal in situ es poco frecuente, pero comprende hasta el 7% de los casos de algunas series ¹⁷². En nuestra serie representa este grupo el 9,4%, coincidiendo con estos resultados.

En el estudio realizado por De Vega y cols. ⁸⁰, el diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama en el 100% de los casos es el de carcinoma intraductal infiltrante, sin obtener otro tipo de diagnóstico anatomopatológico, lo que sin duda es sorprendente y no concordante con el resto de los datos revisados en la bibliografía como hemos constatado anteriormente.

La serie estudiada por autores como Espinosa y cols ¹⁴⁵ refleja en cuanto al tipo histológico, el predominio del carcinoma ductal infiltrante en el 73,3% de los casos, bien en su forma ductal pura en el 46,6% o asociado a otros componentes en el 26,6%. Este resultado también coincide con nuestra serie con el 81,2% y con las anteriormente mencionadas.

En relación al *tratamiento quirúrgico*, podemos concluir que el más practicado en nuestra serie es la mastectomía tipo Patey, que se le realiza al 62,5% de los pacientes. En un segundo lugar tenemos la mastectomía tipo Madden que se efectúa en el 18,75% de los casos, siguiéndole la mastectomía radical Halsted con el 6,25%. Además, tenemos un 9,4% de pacientes a los que no se les practica tratamiento quirúrgico.

En la revisión bibliográfica se encuentra controversia sobre la radicalidad del tratamiento quirúrgico, que ha evolucionado a lo largo del tiempo. En un estudio que comprendió 50 años, ¹³³, se observó que el procedimiento quirúrgico efectuado entre 1.933 y 1.958 había sido mastectomía radical en 82% de los pacientes, mastectomía radical modificada en 2%, mastectomía simple en 14% y tumorectomía en 2%; en contraste, entre 1.959 y 1.983 estas frecuencias fueron de 12, 63, 11 y 12% respectivamente. Este estudio brinda apoyo a los procedimientos menos radicales por el hecho de que diversas series no han podido demostrar diferencias importantes en la supervivencia de los pacientes que se sometieron a mastectomía radical en comparación con procedimientos menos agresivos ^{133, 134, 151, 173, 174, 175}. En nuestra serie coincidimos con el tipo de cirugía más practicado, que es la mastectomía radical modificada tanto Patey con 62,5%, como Madden con el 18,75%, relegando la mastectomía radical tipo Halsted a un 6,25%.

Según el estudio de Espinosa y cols. ¹⁴⁵, la técnica quirúrgica empleada fue diversa, siendo en el 60% de los casos mastectomía radical modificada en el 26,6% tumorectomía-biopsia sin vaciamiento axilar, siendo el 6,6% los casos en que se realizó tumorectomía con vaciamiento axilar y finalmente en el restante 6,6% mastectomía simple con vaciamiento axilar. Observamos que la mastectomía radical modificada constituyó el método de elección en este estudio, así como en los precedentes, como sucede en nuestra serie, siendo preferible a las tumorectomía aisladas o con vaciamiento axilar. El empleo de la mastectomía radical de Halsted, que durante tanto tiempo ha sido utilizada en el varón, aún cuando ya se haya abandonado en la mujer, carece de interés. De hecho, en nuestra serie este tipo de mastectomía ocupa sólo el 6,25%.

El tratamiento actual de elección del cáncer de mama en el varón es quirúrgico ^{80, 145}, debiéndose plantear si se deben realizar intervenciones radicales o más conservadoras como es la tendencia actual cuando el cáncer de mama se presenta en mujeres.

En cuanto al *tratamiento complementario*, éste se realiza al 75% de los pacientes de nuestra serie con radioterapia y/o quimioterapia para el cáncer de mama. En nuestro estudio encontramos el tratamiento combinado en 37,5% de los pacientes. Sin asociación observamos otro 37,5%, de los cuales sólo recibe quimioterapia el 58,3% y exclusivamente radioterapia el 41,7% de ellos. No recibe ningún tratamiento complementario el 25% de nuestra serie.

El tratamiento del cáncer de mama en el varón está basado en la cirugía, como elección, y en la radio, quimio y hormonoterapia ⁸⁰ como tratamiento coadyuvante.

En el estudio de Espinosa y cols. ¹⁴⁵, en la mayoría de los enfermos 93,3% se realizó tratamiento adyuvante, quimioterapia en el 53%; radioterapia en el 66,6% y hormonoterapia en el 60%. A diferencia de nuestra serie, el número de pacientes que recibe el tratamiento complementario es mayor, ya que es del 75% frente al 93,3%. Por otro lado, en nuestra serie predomina la quimio sobre la radioterapia.

La radioterapia postoperatoria varía con amplitud: en algunas series se informa que recibieron este tratamiento del 5 al 20% de los pacientes ^{131, 135, 139, 151, 172}, en tanto que en otros se informan proporciones de 60 a 80% ^{138, 144, 152, 155, 173, 174, 175}. No está claro el valor de la radioterapia postoperatoria, en particular porque la técnica y la

dosificación de la radioterapia han cambiado en grado considerable durante los cuatro últimos decenios, lo que vuelve difícil establecer comparaciones de las series entre unos y otros decenios. En diversas series se sugiere que no tiene eficacia la radioterapia postoperatoria para disminuir la tasa de recidivas locales ^{133, 173, 175}, en tanto que en otras se demuestra una disminución estadísticamente importante de las recurrencias locorregionales ^{144, 153}. Sin embargo, existe acuerdo de que no se logra beneficio alguno para la supervivencia con la radioterapia postoperatoria ^{133, 144, 153, 173}. El valor potencial de la radioterapia puede estar en relación con los casos en que se juzga que hay un riesgo importante de recidiva locorregional.

Se ha administrado quimioterapia coadyuvante combinada a varones con ganglios axilares positivos o con enfermedad de etapa II o mayor en diversas series diferentes ^{130, 136, 163, 170, 176, 177}. En una serie del Nacional Cancer Institute, se trataron 24 pacientes con el padecimiento de etapa II con ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluoruracilo. Se objetivó una tasa de supervivencia actuarial proyectada a 5 años mayor del 80%, lo que constituye una mejoría importante de ésta. En un informe subsecuente, 11 con enfermedad operable de etapas II o III recibieron tratamiento coadyuvante con 5-fluoruracilo, doxorubicina y ciclofosfamida ¹⁵⁹. La tasa de supervivencia proyectada a 5 años fue mayor del 85%, lo que hizo que los autores se inclinaran a favor de la quimioterapia coadyuvante. Se acepta en general que son candidatos al tratamiento coadyuvante por vía general los varones con cánceres que tienen ganglios positivos o negativos, pero riesgo importante de recidiva.

En relación a los tratamientos de *quimio y hormonoterapia*, observamos en nuestra serie la administración de poliquimioterapia

al 59,4%, estando recibiendo a la vez hormonoterapia la mitad de ellos. La hormonoterapia ya sea asociada o no a otros tratamientos se le administra al 50% del total de pacientes. Añadir, que los corticoides se utilizaron en el 9,4% de pacientes, ya sea asociado o no a otros tratamientos como el quimio/hormonoterápico. Existe un 12,5% de pacientes que no reciben ningún tratamiento quimio/hormonoterápico.

La hormonoterapia, hoy día preferentemente con tamoxifeno ¹³⁰, se emplea tanto en la enfermedad metastásica ^{176, 178} como en la afectación ganglionar ^{147, 179}. Su eficacia aumenta con receptores estrogénicos positivos ^{130, 151, 176, 178}. Sus ventajas son múltiples: carece de riesgo en pacientes mayores o con enfermedades asociadas, no provoca efectos secundarios importantes, es de fácil aceptación como sustituto de la orquidectomía y obtiene altas tasas de respuesta ¹⁷⁹.

En una revisión reciente, Kinne ¹²⁴, recomendó la quimioterapia y tamoxifeno para aquellos pacientes con receptores positivos a estrógeno y quimioterapia para aquellos otros negativos a estos receptores.

Concuerda con nuestra serie la utilización de quimio y hormonoterapia, aunque no obtengamos porcentajes concretos en los textos consultados para poder compararlos, tan sólo en el estudio de Espinosa y cols. ¹⁴⁵, donde refiere que en el 20% se combinó la quimio y hormonoterapia, y en nuestra serie sobre el 30%.

En relación a la asociación *quimio/radioterapia*, cabe señalar que se administró en el 37,5%, en tanto que el 62,5% de pacientes no

recibieron dicha asociación. Estos datos expresan de forma resumida los porcentajes ya comentados en los dos apartados precedentes.

En cuanto a las *recidivas locales*, en nuestra serie destacamos que se han producido en el 50% de los casos.

El efecto del tipo de mastectomía y su influencia sobre la tasa de recidivas locales está poco claro. La incidencia de éstas no se vio afectada por el tipo de mastectomía en una serie a consulta ¹⁷³, pero la recurrencia axilar fue más baja en pacientes que se sometieron a mastectomía radical según los informes de otros estudios ¹⁷⁵.

En lo referente a la influencia de la radioterapia postoperatoria sobre la disminución de la tasa de recidivas locales, se observan diversas series ^{133, 173, 175}, que apuntan a la ineficacia de ésta, en tanto que en otras se demuestra una disminución estadísticamente importante de las recurrencias locorregionales ^{144,153}, como se ha comentado anteriormente en otro apartado. El valor potencial más grande de la radioterapia, es en los casos en que se juzga que hay un riesgo importante de recidiva locorregional

En relación a la *supervivencia* registrada en el estudio de nuestra serie, podemos decir que ha sido del 81,25% a los dos años. Por lo tanto los éxitos han supuesto el 18,75% de los casos.

Existe acuerdo respecto al tipo de tratamiento en que no se logra beneficio alguno para la supervivencia con la radioterapia postoperatoria ^{133, 144, 153, 173}.

Según el estudio de Espinosa y cols.¹⁴⁵, se observa que el pronóstico está relacionado significativamente con el estadio de la enfermedad y el tipo de cirugía empleada, así la mastectomía radical modificada presentó una supervivencia del 71% a los 2 años. Estos datos están cercanos a los obtenidos en nuestra serie, donde la cirugía predominante también es la mastectomía radical modificada y cuya supervivencia es del 81,25%.

La supervivencia en estadios precoces es mayor respecto a la mujer y más corta en los estadios avanzados según Espinosa y cols.¹⁴⁵.

Como en la mujer, la supervivencia está influida por la duración de los síntomas¹³⁰, el tamaño tumoral, la fijación costal o la ulceración¹⁷³, el tipo histológico y especialmente, por el grado de invasión ganglionar y de metástasis^{44, 46, 130, 134, 138, 147, 150, 153, 152, 172, 174, 175, 180, 181, 182}. La edad no suele tener impacto sobre la supervivencia a corto plazo, pero se observan excepciones^{133, 175}.

V) CONCLUSIONES

De los datos derivados directamente del estudio realizado, podemos enunciar las siguientes conclusiones:

1. Desde el punto de vista clínico y en relación específica con los factores edad, localización, primer síntoma de presentación, tiempo transcurrido hasta la primera consulta, localización, y demora hasta tratamiento quirúrgico, los datos aportados por nuestra revisión coinciden en gran medida con los referidos en la bibliografía consultada. No existen sin embargo datos relacionables con las áreas poblacionales de origen de los pacientes.
2. En este mismo apartado, no coincidimos en nuestro estudio con los datos de afectación ganglionar (34,4% vs. 40-60%), constatando la infrecuencia en los protocolos clínicos estudiados, de referencia al número total de ganglios resecaados, situación actual que podría modificarse mediante el estudio selectivo del ganglio centinela.
3. En relación con los datos personales destacamos en nuestra serie los siguientes:
 - La mayoría de ellos son trabajadores manuales (posible relación con el entorno)
 - El 12,5 % de nuestros pacientes tienen parientes consanguíneos en primera generación portadores de algún tipo de cáncer, aunque ninguno de mama (factor hereditario). Posiblemente esto justifique la no indicación de determinaciones de BRACA 1 y 2 en nuestra serie.

- El uso de radiaciones ionizantes podría ser considerado como cofactor en la génesis de cáncer de mama en el 53% de nuestros pacientes, portadores de patología broncopulmonar crónica.
4. En relación al procedimiento diagnóstico y estadiaje, se constata en nuestro estudio el escaso resultado derivado de realizar radiografías de tórax (necesaria junto a otras pruebas, para la realización del acto anestésico en su caso), y la ecografía abdominal. Sin embargo creemos de suma utilidad la realización de PAAF (o biopsia quirúrgica), TAC, ecografía mamaria, gammagrafía ósea y estudio analítico completo, con específica indicación para marcadores tumorales y receptores hormonales como parte del protocolo necesario para el estudio de estos pacientes a la luz de la literatura consultada. En los protocolos estudiados no se ha indicado alguna o algunas de estas pruebas.
 5. Desde el punto de vista anatomopatológico coincidimos con las series consultadas en el predominio de la presencia de carcinoma ductal infiltrante sobre cualquier otro tipo de tumor.
 6. Igualmente la técnica quirúrgica indicada de forma mayoritaria en nuestra serie fue la mastectomía tipo Patey coincidiendo en este punto con la mayoría de los autores consultados.
 7. En relación a tratamientos complementarios con quimioterapia /radioterapia /hormonoterapia, una gran parte de nuestros pacientes reciben quimioterapia y/o radioterapia y/o hormonoterapia, sorprendiendo el hecho de que en el 25 % de los pacientes restantes no figure ningún tipo de tratamiento reseñado

en su protocolo. Ello podría ser debido a la existencia de historiales clínicos duplicados a los que no hemos podido tener acceso. En cualquier caso, en nuestro criterio, este tipo de tratamientos debería constar en un protocolo unificado y consensuado por una posible unidad creada selectivamente para el tratamiento del cáncer de mama en cada centro

8. La supervivencia obtenida en los pacientes de nuestro estudio es similar a la de series consultadas estableciéndose a los dos años en el 81,25%, cifra que podría decrementarse si el estudio se prolongase hasta 10 años.

9. Creemos que debería instaurarse un protocolo unificado para el estudio diagnóstico, estadiaje, tratamiento quirúrgico y complementario para este tipo de pacientes que debería consensuarse por parte de unidades de cirugía mamaria integradas de forma multidisciplinar y coordinadas entre si en la totalidad de los centros que traten este tipo de patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Breasted JH: The Edwin Smith Surgical Papyrus. Chicago, University of Chicago Press, 1930, pp 403-406.
2. Holleb AL, Freeman HP, Farrow JH. Cancer of the male breast. Part I. NY State J Med 1968; 68: 544-553.
3. Simmons RM : Male ductal carcinoma in situ presenting as bloody nipple discharge : a case report and literature review. Breast J 2002 Mar-Apr; 8(2): 112-4.
4. Gupta D, Torosian MH: Intracystic breast carcinoma in a male : Unusual case presentation and literature review. Oncol Rep 2002 Mar-Apr; 9(2): 405-7.
5. Saltzstein, E. C.; Tavaf, A. M., t Latorraca, R.: Breast carcinoma in a young man. Arch. Surg. 1978, 113, 880.
6. Jorda, M, y cols.: Carcinoma de mama en el hombre. Cir. Esp. 1974, vol. 28 núm. 5 pp. 453-460.
7. Axeolson, J: Cancer of the male breast. World J. Surg. 1983, 7: 281-287.
8. De Waard, F., Baanders-Van Halewijn, E. A. y Huizinga, J. The bimodal Age Distribution of Patients with Mammary Carcinoma. Evidence for the Existence of 2 types of Human Breast Cancer. Cancer 1964, 17: 141-151.
9. Diez Gilbert, O., Machuca Cordano, I., Navarro, M.A.: Cáncer hereditario de mama y ovario. Med Clin 1998 110(5): 199-200.
10. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, Mc Adams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of the BRCA 1 and BRCA 2 among Ashkenazi Jews. N Engl J Med 1997; 336: 1401-1408.

11. Boussen H., Kochbati L., Besbes M., et al. Male secondary breast cancer after treatment for Hodgkin's disease. Case report and review of the literature. *Cancer Radiother* 2000 Nov-Dec; 4 (6): 465-8.
12. Berry D.A., Iversen E.S. Jr, Gudbjartsson D.F., et al. BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol* 2002 Jun 1; 20(11): 2701-12
13. Heisey R.E., Carroll J.C., Warner E., et al. Hereditary breast cancer. Identifying and managing BRCA 1 and BRCA 2 carriers. *Can Fam Physician* 1999 Jan; 45: 114-24.
14. Diez O., del Río E., Domenech M., et al. The identification of a new mutation in the BRCA 2 gene by protein truncation analysis in a Spanish family with hereditary breast cancer. *Med Clin (Barc)* 1999 Feb 13; 112(5): 179-81.
15. Neuhausen S.L. Founder populations and their uses for breast cancer genetics. *Breast Cancer Res* 2000; 2(2): 77-81.
16. Eeles R.A. Future possibilities in the prevention of breast cancer: intervention strategies in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *Breast Cancer Res* 2000; 2(4): 283-90.
17. Foster C., Evans D.G., Eeles R., et al. Predictive testing for BRCA 1/ 2: attributes, risk perception and management in a multi-centre clinical cohort. *Br J Cancer* 2002 Apr 22; 86(8): 1209-16.
18. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Eng J Med* 1999; 340: 77-84.
19. Fisher B, Constantino JP, Wickerham D, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer:

report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-1388

20. Martínez F, Téllez F, Sierra A. Protocolo unificado en el cáncer de mama. Asociación Española de Cirujanos. Sección de Patología Mamaria.
21. Bamberger A.M., Kappes H., Methner C., et al. Expression of the adhesion molecule CEACAM1 (CD66a, BGP, C-CAM) in breast cancer is associated with the expression of the tumor-suppressor genes Rb, Rb2, and p27. *Virchows Arch* 2002 Feb; 440(2): 139-44.
22. Thomas, D. P., A. M. Lilienfeld: Geographic reproductive and sociobiological factors in breast cancer. In B. A. Stoll: Risk Factors in Breast Cancer. William Heinemann Medical Books Ltd., London 1976
23. Stoll: Risk Factors in Breast Cancer. William Heinemann Medical Books Ltd., London 1976
24. Leis, H.P., Jr.: Risk factors in breast cancer. *Am. Org. Reg. Nurse J.* 1975, 22: 723.
25. Miller, A.B.: Breast cancer. *Cancer* 1981, 47: 1109.
26. Wynder, E.L.: Dietary factors related to breast cancer. *Cancer* 1980, 46: 899.
27. Uhlander, J.: Selenium. A mineral made to fight cancer. *Prevention* 1980(Feb.) 128.
28. Fredericks, C. F.: Breast Cancer: A Nutritional Approach. Grosset and Dunlap, New York 1977.
29. Pauling, L.: Vitamin C and cancer. *The Linus Pauling Institute of Science and Medicine Newsletter* 1979, 1 (2).
30. González, E. R.: Vitamin E relieves most cystic breast disease: May alter lipids, hormones. *J. Am. Med. Assoc.* 1980, 244: 1077.

31. Minton, J.P.: Methylxanthines and breast diseases. In: Proceedings of the Annual Meeting of the Society for the Study of Breast Diseases. Philadelphia, Pa. 1980(in Press) 1983, April 18-20.
32. Davis, H. H., Simons M., Davis J. B.: Cysticdisease and carcinoma of the breast: Relationship to carcinoma. *Cancer* 1964, 17: 957-978.
33. Gullino, P. M. Natural history of breast cancer. Progression from hyperplasia to neoplasia as predicted by angiogenesis. *Cancer* 1977, 39: 2697-2703.
34. Cardiff, R. D., Wellings, S. R. y Faulkin, L. J. Biology of Breast Preneoplasia. *Cancer* 1977, 39: 2734-2746.
35. Leis, H.P., Jr.: Breast cancer-Patients at risk. In: Proceedings of the Third International Symposium on Detection and Prevention of Cancer. Marcel Dekker, Inc., New York 1977a.
36. Davis, H. H., Simons M., Davis J. B.: Cysticdisease and carcinoma of the breast: Relationship to carcinoma. *Cancer* 1969, 24: 1241.
37. Black, M. M., C. S. Kwon: Precancerous mastopathy: Structural and biological considerations. *Path. Res. Pract.* 1980, 166: 491.
38. Black, M. M., J. H. C. Barcaly, S. J. Cutler et al: Association of atypical characteristics of benign breast lesions with subsequent risk of breast cancer. *Cancer* 1972, 29: 338.
39. Haagensen, C. D.: Diseases of the Breast. W. B. Saunders Co., Philadelphia 1971.
40. Leis, H.P., Jr.: Epidemiology of breast cancer: Identification of the high-risk women. In H.S. Gallager, H.P. Leis, Jr., R.K. Snyderman, J.A. Urban: *The Breast*. C.V. Mosby Co., St. Louis 1978a.
41. Wolfe, J. N.: Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer* 1976, 37: 2486.

42. Holleb A.J., Freeman, H. P., y Farrow, J. H.: Cancer of male breast. Part I y II. N. Y. State. J. Med. 1968, 68, 544-656.
43. Scheike, O., y Visfeldt, J.: Male breast cancer. Gynecomastia in patients with breast cancer. Acta Pathol. Microb. Scand. 1973, 81, 359.
44. Crichlow, R. W.: Carcinoma of the male breast. Surg. Gynecol. Obstet. 1972, 134: 1011-1019.
45. Thompson, D. K.; Li, F. P., y Cassady, J. R.: Breast cancer in a man 30 years after radiation for metastatic osteogenic sarcoma. Cancer 1979, 44, 2362-2365.
46. Yap, H. Y.; Tashima, C. K.; Blumenschein, G. R., y Eckles, N. E.: Male breast cancer: A natural history study. Cancer 1979, 44, 748-754.
47. Rodríguez Blas MC, Villar Álvarez F. Cribado poblacional de cáncer de mama en España. Serie Informes Técnicos nº 13. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1998.
48. Hankey B et al. En: Miller B, Ries L, Hankey B, et al. SEER Cancer Statistics Review 1973-1990. National Institutes of Health Publication 93-2789. Bethesda: National Institutes of Health; 1993.
49. Hadsell DL, Bonnette SG,. "IGF and insulin action in the mammary gland: Lessons from transgenic and knockout models". J. Mammary Gland Biol Neoplasia (2000); 5: 119-137
50. Topper YJ, Freeman C. "Multiple hormone interactions in the developmental biology of the mammary gland". Physiol Rev (1980); 60: 1049-1106
51. Narvaez CJ, Zinser G, Welsh J. Functions of 1-alpha,25-dihydroxyvitamin D (3) in mammary gland: From normal development to breast cancer. Steroids 2001; 66: 301-308.

52. Foley J, Dann P, Hong J, Cosgrove J, Dreyer B, Rimm D, et al. Parathyroid hormone-related protein maintains mammary epithelial fate and triggers nipple skin differentiation during embryonic breast development. *Development* 2001; 4: 513-525.
53. Barcellos-Hoff MH, Ewan KB. Transforming growth factor-beta and breast cancer: Mammary gland development. *Breast Cancer Res* 2000; 2: 92-99.
54. Leis, H.P., Jr.: Hormones in the epidemiology of breast cancer. *Breast* 1976, 2: 7-10.
55. Papaioannou, A. N.: Etiologic factors in cancer of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1974, 138: 257.
56. Trichopoulos, D., B. MacMahon, P. Cole: Menopause and breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1972, 48: 605.
57. Leis, H.P., Jr.: Risk factors for breast cancer: An update. *Breast* 1980a, 6: 21.
58. Minton, J.P., R.P. Dickey: Levodopa test to predict response of carcinoma of the breast to surgical ablation of endocrine glands. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1973, 136: 871.
59. Murray, R. M. L., G. Mozaffarian, O. H. Pearson: In A. R. Boyns, K. Griffiths: Prolactin and Carcinogenesis. Alpha Omega Publishing Co., Cardiff, Wales 1972.
60. Wilson, R. G., R. Buchan, M. M. Roberts, et al.: Plasma prolactin in breast cancer. *Cancer* 1974, 33: 1325.
61. Meites, J.: Neuroendocrine control of the breast. *Proceedings of Society for Study of Diseases of the Breast, Cambridge, Mass., June 8, 1979.*
62. Williams, D.: Alcohol and cancer of the breast and thyroid. *Lancet* 1976, 24: 996.

63. Longnecker M, Berlin J, Orza M, Chalmers TC. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to breast cancer risk. *JAMA* 1988; 260: 642.
64. Armstrong, B., N. Stevens, R. Doll: A retrospective study of the association between the use of rauwolfia and breast cancer. *Lancet* 1974, 2: 672.
65. Heinomen, O. P., S. Shapiro, J. Tuominen, et al.: Reserpine use in relation to breast cancer. *Lancet* 1974, 2: 672.
66. Labarthe, D. R., W. M. O'Fallon: Reserpine and breast cancer. *J. Am. Med. Assoc.* 1980, 243: 2304.
67. Bittner, J. J.: Some possible effects of nursing on mammary gland tumor incidence in mice. *Science* 1936, 84: 162.
68. Dmochowski, L., G. Seman, H. S. Gallager: Viruses as possible etiologic factors in human breast cancer. *Cancer* 1969, 24: 1241.
69. Spiegelman, S., I. Keydar, R. Mesa-Tejafa, et al.: Possible diagnostic implications of a mammary tumor virus related protein in human breast cancer. *Cancer* 1980, 46: 879.
70. Moore, D.H., N.H. Sarkar, C.E. Kelly: Type B virus particles in human milk. *Tex. Rep. Biol. Med.* 1969, 27: 1027.
71. Land, C. E.: Low-dose radiation – A cause of breast cancer? *Cancer* 1980, 46: 868.
72. Boice, J. D., Jr., R. R. Monson: Breast cancer in women after repeated fluoroscopic examinations of the chest. *J. Natl. Cancer Inst.* 1977, 59: 823.
73. Bailar, J. C.: Mammography: A contrary view. *Ann. Intern. Med.* 1976, 84: 77.

74. Thomson, D. K., y Li, F. P.: Breast cancer in a man. 30 years after radiation for metastatic osteogenic sarcoma. *Cancer*. 1979. 44: 2362-2365.
75. McGregor, D. H., C. E. Land, D. Choi, et al.: Breast cancer incidence among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-69. *J. Natl. Cancer Inst.* 1977, 59: 799.
76. Shore, R.E., L.H. Hemplemann, E. Kowalukm, et al.: Breast neoplasms in women treated with x-rays for acute postpartum mastitis. *J. Natl. Cancer Inst.* 1977, 59: 813.
77. Baral, E., L. E. Larsson, B. Mattson: Breast cancer following irradiation of the breast. *Cancer* 1977, 40: 2905.
78. Upton, A.C., G.W. Beebe, J.M. Brown, et al.: Report of the NCI ad hoc Working Group on the risks associated with mammography in mass screening for the detection of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1977, 59: 479.
79. Greene, W. W., y Howard, N. J.: Relation of trauma to lesions of the male breast. *Am. J. Surg.* 1953, 85: 431.
80. De Vega, D. S., Martínez, R., Martínez-Piñeiro, J. et al. Cáncer de mama en el varón. *Cir Esp* 1996, 60: 121-123.
81. Vilcoq, J. R., Schlienger, P., Calle, R. y Picco, C. Facteurs pronostiques des epitheliomas mamarias. *Bulletin Du Cancer* 1977, 64: 4-487.
82. Cutler, S. J. Clasificación de la extensión de la enfermedad en el cáncer de mama. En: B. J. Kennedy (Ed): *Seminarios de Oncología. Cáncer de mama, 1ª*, pág. 14- 22, Editorial Médica Panamericana, Argentina, 1978.
83. Gompel, C., y Silverberg, S. G. *Pathology in gynecology and obstetrics*. Lippincott, J. B. Filadelfia 1977: 506-580.

84. Fisher, E. R., Palekar, A. S., Redmond, C., Barton, B. y Fisher, B. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol. nº 4). VI. Invasive papillary cancer. Am. J. Clin. Pathol. 1980, 73: 313-322.
85. Drüsenkörper. Citado por Balibrea Cantero, J.L. en Patología quirúrgica. Editorial Marbán libros S.L. Madrid. 2002. vol 2. pp1071.
86. Fettkörper Citado por Balibrea Cantero, J.L. en Patología quirúrgica. Editorial Marbán libros S.L. Madrid. 2002. vol 2. pp1071.
87. Roberts, L.: Zeroing in on a breast cancer susceptibility gene. Science 1993, 259: 622.
88. Hall, J. M., et al.: Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q 21. Science 1990, 250: 1684.
89. Dickson, R. B., y Lippman, M. E.:Molecular determinats of growth, angiogenesis, and metastases in breast cancer. Semin. Oncol. 1992, 19: 286.
90. Willett, W., et al.: Dietary fat and fiber in relation to the risk of breast cancer. An eight-year study. J.A.M.A. 1992, 268: 2037.
91. Shay, J. W., et al.: Toward a molecular understanding of human breast cancer: A hypothesis. Breast cancer Res. Treat 1993, 25: 83.
92. Leslie, K. O., y Howard, P.: Oncogenes and antioncogenes in human breast carcinoma. Pathol. Annu. 1992, 27 (Pt.1): 321.
93. Organización Mundial de la Salud (OMS). The world health organization histologic typing of breast tumors, 2nd ed. Am. J. Clin. Pathol. 1982, 78: 806.

94. Visscher, D. W., et al.: Clinical significance of pathologic, cytometric, and molecular parameters in carcinoma of the breast. *Adv. Pathol. Lab. Med.* 1992, 5: 123.
95. Feig S. Mammographic evaluation of calcifications syllabus. A categorical course in breast imaging, 1995; 93-106.
96. Sickles EA. Breast calcifications: mammographic evaluation. *Radiology*, 1996; 160: 289-293.
97. Hommer M. Mammographic interpretation a practical approach. McGraw-Hill Inc, 1991.
98. Tusquets I. "Estudio de extensión e el cáncer de mama invasor". En Fernández-Cid y Cols "Mastología". Masson SA Editores. Barcelona. 2000; 545-547.
99. Zorzona G. Principales síndromes mamarios: dolor mamario; tumor mamario; derrame por el pezón; alteraciones morfológicas. En: Zorzona G. Senología Práctica. Interamericana Mc Graw-Hill. Madrid. 1993. p.55-87.
100. Haagensen CD. "Diseases of the breast".WB Sanders Editors Philadelphia. 1.971; 380-465
101. Puente Domínguez J. L. Exploración. Técnicas instrumentales. En: Balibrea Cantero J. L. Patología Quirúrgica II Marbán libros S. L.Madrid. 2002; 88: 1078.
102. Halsted. Citado por Balibrea Cantero J. L. Patología Quirúrgica II Marbán libros S. L.Madrid. 2002; 88: 1078.
103. Universidad de Goteborg; citado por Puente Domínguez J. L. en Exploración. Técnicas instrumentales. Patología Quirúrgica II Marbán libros S. L. Madrid. 2002; 88: 1078.

104. Ellwood J. M., Cox B, Richardson A. K. The effectiveness of breast cancer screening by mammography in younger women. Online J Curr Clin Trials 1993; Feb 25. Doc 32: 1059-2725.
105. Bjurstam N., Björnelid L., Duffy S. W., Smith T. C., Cahlin E., Eriksson O., et al. The Gothenburg Breast Screening Trial first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. Cancer 1997; 80: 2091-2099.
106. Anderson EDC, Muir B. B., Walsh J. S., Kirkpatrick A. E. The efficacy of double reading mammograms in breast screening. Clin Radiol 1994; 49: 248-251.
107. Fuqua S. A., Wolf D. M. Molecular aspects of estrogen receptor variants in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 1995; 35: 233-241.
108. Ruibal A. La caracterización biológica de los tumores mamarios en la clínica diaria. Momentos de reflexión. Cir Esp 2001; 69: 433-435.
109. Haerslev T., Jacobsen G. K. An immunohistochemical study of p53 with correlations to histopathological parameters, c-erbB-2, proliferating cell nuclear antigen, and prognosis. Human Pathol 1995; 26: 295-301.
110. Thor A. D., Berry D. A., Budman D. R., Muss H. B., Kute T., Henderson I. C., et al. ErbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1346-60.
111. Isola J., Visakorpi T., Holli K., Kallioniemi O. P. Association of overexpression of tumor suppressor protein p53 with rapid cell proliferation and poor prognosis in node-negative breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 1992; 84: 1109-1114.

112. Fresno M., Molina R., Pérez M. J., Álvarez S., Díaz J. M., García I., Herrero A. p53 expression is of independent predictive value in lymph node-negative breast carcinoma. *Eur J. of Cancer* 1997; 33: 1268-1274.
113. Foekens J. A., Look M. P., Bolt-de Vries J., Meijervan Gelder M. E., van Putten W.L., Klijn J. G. Cathepsin-D in primary breast cancer: prognostic evaluation involving 2810 patients. *Br. J. Cancer* 1999; 79: 300-307.
114. Tetu B., Brisson J., Lapointe H., Wang C. S., Bernard P., Blanchette C. Cathepsin D expression by cancer and stromal cells in breast cancer : an immunohistochemical study of 1348 cases. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 55: 137-147.
115. Fernandez B., Gonzalez C., Hernando I y cols "Programa de Garantía de Calidad en Mamografía". Sociedad Española de Diagnóstico por la Imagen (SEDIM). Editorial Doyma (2000). Madrid
116. Locker A. P., Manhire A. R., Caseldine J. A. A comparison of the detection of breast carcinoma by mammography using one or a two. *Proceedings of Symposium Mammographicum, Nottingham, 1987. Br J Radiol* 1988; 61: 440.
117. Gabbay E. Mammography X-ray source Syllabus. A categorical aspects of breast imaging, 1993, 347-361.
118. Stavros AT., Thicman D.,Rapp CL. et Al "Solid breast nodules use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions".*Radiology* (1995); 196: 123-134
119. Jackson V. P. Sonography of malignant breast disease. *Seminars in Ultrasound, C T, and M R*, 1989; 10: 119-131.
120. Iribar M. Planificación, realización y auditoria mamográfica de los programas de screening. I Curso Internacional de la SEDIM.

Abstracts Screening de Mama. Madrid: Ed Aula Médica; 1998. p. 23-52.

121. Kopans D. Other breast imaging techniques. Syllabus. Categorical Course en Breast Imaging, 1995; 209-215.
122. Jackman RJ, Nowels KW, Shepard MJ et Al "Stereoataxis large-core needle biopsy of 450 nonpalpable breast lesions with surgical correlation in lesions with cancer or typical hiperplasia". *Radology* (1.994) 193: 91-95
123. Liberman L., FENA T. I., Dershaw D. D., Morris E. A., Abramson A. F. US-guided core breast biopsy: use and cost-effectiveness. *Radiology* 1998; 208 (3): 717-723.
124. Kinne, D. W.: Management of male breast cancer. *Oncology*, 1991, 5: 45-48.
125. Farrow, J. H., and Adair, F E: Effect of orchidectomy on skeletal metastases from cancer of the male breast. *Science*, 1942, 95: 654.
126. Jaiyesimi I. A.. Buzdar A. U., Sahin A. A., Ross M. A.: Carcinoma of the male breast. *Ann Intern Med*, 1992, 117: 771-777.
127. Doberauer C, Niederle, N and Schmidt, C G: Advanced male breast cancer treatment wiyh the LH-RH analogue buserelin alone or in combination with the antandrogen flutamide. *Cancer*, 1988, 62: 474-478.
128. Gianni AM, Bonadonna G. Five years results of the randomized clinical trial comparing standard versus high-dose myeloblative chemotherapy in the adjuvant treatment of breast cancer with more than three positive nodes. *Proc Am soc Clin Oncol* 2001; 20: 21.
129. Handley, R. S.: Observations and thoughts on cancer of the breast. *Proc. R. Soc. Med.* 1972, 65, 437.

130. Borgen PI, Wong GY, Vlamis V, et al: Current management of male breast cancer: A review of 104 cases. *Ann Surg* 1992, 215: 451- 459
131. Digenis AG, Ross CB, Morrison JG, et al: Carcinoma of the male breast: A review of 41 cases. *South Med J* 1990, 83:1162-1167
132. Donegan WL, Perez-Mesa CM: Carcinoma of the male breast: A 30-year review of 28 cases. *Arch Surg* 1973, 106: 273-279.
133. Gough DB, Donohue JH, Evans MM, et al: A 50-year experience of male breast cancer: Is outcome changing? *Surg Oncol* 1993, 2: 325-333.
134. Hodson GR, Urdaneta LF, Al-Jurf AS, et al: Male breast carcinoma. *An Surg* 1985, 51: 47-49.
135. Salvadori B, Saccozzi R, Manzari A, et al: Prognosis of breast cancer in males: An analysis of 170 cases. *Eur J Cancer* 1994, 30A: 930-935.
136. Sandler B, Carman C, Perry RR: Cancer of the male breast. *Am Surg* 1994, 60: 816-820.
137. Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P: Review article: Epidemiology of male breast cancer: A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer*, 1993, 53:538-549.
138. Appelqvist P, Salmo M: Prognosis in carcinoma of the male breast. *Acta Chir Scand* 1982, 148: 499-502
139. Crichlow RW, Kaplan EL, Kearney WH: Male mammary cancer: An analysis of 32 cases. *Ann Surg* 1972, 175: 489-494.
140. Hultborn R, Friberg S, Hultborn KA: Male breast carcinoma. I. A study of the total material reported to the Swedish Cancer

Registry 1958-1967 with respect to treatment, prognostic factors and survival. *Acta Oncol* 1987, 26: 327-341.

141. Sulzok Z, Kves I: Male breast tumors. *Eur J Surg Oncol* 1993, 19(Suppl 1): 581-586.
142. Vercoutere AL, O'Connell TX: Carcinoma of the male breast: An update. *Arch Surg* 1984, 119:1301-1304
143. Norris HJ, Taylor HB: Carcinoma of the male breast. *Cancer* 1969, 23:106
144. Erlichman C, Murphy KC, Elhakim T: Male breast cancer: A 13-year review of 89 patients. *J Clin Oncol* 1984, 2: 903-909.
145. Espinosa JE, Briceño FJ, Díaz C. et al. Cáncer de mama en el varón. Revisión de 15 casos. *Cir Esp* 1996, 60: 124-126.
146. Schwartz RM, y cols: A study of familial male breast carcinoma and a snord report. *Cancer* 1980, 46: 2697.
147. Ribeiro G.: Male breast carcinoma – A review of 301 cases from the Christie Hospital & Hold Radium Institute, Manchester. *Br J Cancer* 1985, 51: 115-119.
148. Scheike O: Male breast cancer. 5. Clinical manifestations in 257 cases in Denmark. *Br J Cancer* 1973, 28: 552-561.
149. Sierra A. El cáncer de mama en el varón. Consideraciones a propósito de 78 casos. *Noticias Médicas*. N° 3.478 Septiembre 1992, 39-42
150. Scheike O. Male breast cancer. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1975; 251 (Supl): 13-35.
151. Ouriel K, Lotze MT, Hinshaw JR. Prognostic factors of carcinoma of the male breast. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 159:373-376
152. Guinee VF, Olsson H, Moller T, et al: The prognosis of breast cancer in males: A report of 335 cases. *Cancer* 1989, 31:5-11

153. Lartigau E, el-Jabbour JV, Dubray B, et al: Male breast carcinoma: A single centre report of clinical parameters. Clin Oncol 1994, 6:162-166
154. Scheike O, Visfeldt J: Male breast cancer. 4. Gynecomastia in patients with breast cancer. Acta Pathol Microbiol Scand 1973, 81:359-365
155. van Geel AN, van Slooten EA, Mavrunac M, et al: A retrospective study of male breast cancer in Holland. Br J Surg, 1985, 72:724-727
156. Cooper RA, Gunter BA, Ramamurthy L: Mammography in men. Radiology 1994, 191: 651-656
157. Dershaw DD, Borgen PI, Deutch BM, et al: Mammographic findings in men with breast cancer. AJR 1993, 160: 267-270
158. Ouimet-Oliva D, Hebert G, Ladouceur J: Radiographic characteristics of male breast cancer. Radiology 1978, 129:37- 40
159. Patel HZ, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Role of adjuvant chemotherapy in male breast cancer. Cancer 1989, 64:1583-1585
160. Rogers S, Day CA, Fox SB. Expression of cathepsin D and estrogen receptor in male breast carcinoma. Hum Pathol 1993, 24:148-151
161. Riveiro G. Male breast carcinoma: A review 301 cases from the Christie Hospital & Holt Radium Institute, Manchester. Br J Cancer 1985, 51:115-119
162. McGuire WL. Breast Cancer 3: advances in research and treatment: current topics. Nueva York: Plenum Medical Book Co., 1979.
163. Bagley CS, Wesley MN, Young RC, Lippman ME. Adjuvant chemotherapy in males with cancer of the breast. Am J Clin Oncol 1987, 10:55-60

164. Donegan WL. Cancer of the male breast. En: Donegan WL, Spratt JS, editors. Cancer of the breast. Filadelfia: WB Saunders Co., 1988; 716-727
165. Messerschmidt WH, Rosato FE. Male breast carcinoma. En: Stromberg JO, Rosato FE, editores. Surgery of the breast. Diagnosis and treatment of breast diseases. Stuttgart: Germany Thieme Verlag, 1986; 325-331
166. Ciatto S, Iossa A, Bonardi R, et al: Male breast carcinoma: Review of multicenter series of 150 cases. Tumori 1990; 76:555-558
167. Bhagat P, Kline TS: The male breast an malignant neoplasms: Diagnosis by aspiration biopsy cytology. Cancer 1990; 65: 2338-2341
168. Gupta RK, Naran S, Dowle CS, et al: The diagnostic impact of needle aspiration cytology of the breast on clinical decision making with an emphasis on the aspiration cytodiagnosis of the male breast masses. Diagn Cytopathol 1991; 7:637-639
169. Sneige N, Holder PD, Kath RL, et al: Fine-needle aspiration cytology of the male breast in a cancer center. Diagn Cytopathol 1993; 9: 691-697
170. Bezwoda WR, Hesdorffer C, Dansey R, et al: Breast cancer in men: Clinical features, hormone receptor status, and response to therapy. Cancer 1987; 60: 1337-1340
171. Visfelt J, Scheike O: Male breast cancer. I. Histologic typing and grading of 187 Danish cases. Cancer 1973; 32: 985-990
172. Heller KS, Rosen PP, Schottenfeld D, et al: Male breast cancer: A clinicopathologic study of 97 cases. Ann Surg 1978; 188: 60-65
173. Scheike O: Male breast cancer. 6. Factors influencing prognosis. Br J Cancer 1974; 30: 261-271

174. Spence RAJ, Mackenzie G, Anderson JR, et al: Long-term survival following cancer of the male breast in Northern Ireland. *Cancer* 1985; 55: 648-652
175. Hultborn R, Friberg S, Hultborn KA, et al: Male breast carcinoma. II. A study of the total material reported to the Swedish Cancer Registry 1958-1967 with respect to treatment, prognostic factors and survival. *Acta Oncol* 1987; 26: 327-341
176. Patel JK, Nemoto T, Dao TL: Metastatic breast cancer in males: Assessment of endocrine therapy. *Cancer* 1984; 53: 1344-1346
177. Engin K, Unsal M: Cancer of the male breast: The Turkish experience. *J Surg Oncol* 1993; 53: 128-132
178. Kinne D, Haker T. Male breast cancer. En: Harris J, Hullman S, Henderson C, Kinne D, editors. *Breast diseases*. Vol. 2. Filadelfia: JB Lippincott, 1991; 782-790
179. Ribeiro G, Swindell R. Adjuvant tamoxifen for male breast cancer MBC. *Br J Surg* 1992; 65: 252-254
180. Robison R, Montague ED. Treatment results in males with breast cancer. *Cancer* 1982; 49:403-406
181. Meyskens FL, Tormey DC, Neifield JP. Male breast cancer: A review. *Cancer Treat Rev* 1976; 3:83-93.
182. Sariego J, Riviello R, Byrd ME, et al: Factors influencing survival in male breast cancer. *Contemp Surg* 1992; 41: 23-28.