

T.D.
G/125

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA
CATEDRA DE CIRUGÍA III
Prof.: Jesús Loscertales Abril.

CANCER DE MAMA.
ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE CIRUGÍA CONSERVADORA
Y CIRUGÍA RADICAL.

Tesis Doctoral.
RAFAEL GARCÍA CEBALLOS.
Sevilla, Julio de 1993.



19225



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA
CATEDRA DE CIRUGIA III
Prof. JESUS LOSCERTALES
Avda. Dr. Fedriani s/n
SEVILLA

JESUS LOSCERTALES ABRIL, CATEDRATICO DE CIRUGIA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA,

X

CERTIFICA: Que el trabajo titulado "CANCER DE MAMA. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE CIRUGIA CONSERVADORA Y CIRUGIA RADICAL" que ha realizado el Licenciado en Medicina y Cirugía D. Rafael García Ceballos bajo mi dirección y la codirección del Dr. D. Antonio Gallardo Velasco, reúne todos los requisitos exigibles para optar con él al Grado de Doctor.

Y para que conste donde convenga, extienden la presente Certificación en Sevilla a dos de julio de mil novecientos noventa y tres.

Jesús Loscertales
Rafael García Ceballos



95

205

El doctor en Ciencias de la Salud,

Alena Raffetto

"Puedo asegurar que hablo sin afán antiquirúrgico, por cuanto la cirugía pura es la pura preocupación de mi vida. Ya presiento que la ambición de todo cirujano sensato debe ser la eliminación gradual de toda intervención tan extensa y severa como lo es la operación radical del cáncer de mama."

Geoffrey Keynes, (152).
1937.-

AGRADECIMIENTOS. -

Quiero manifestar mi más sincero agradecimiento a las personas de:

Prof. D. Jesús Loscertales Abril, catedrático de Patología Quirúrgica y director de esta obra. Sus amplios conocimientos de la materia objeto de este trabajo, su amplia experiencia quirúrgica e investigadora, y su reconocido prestigio científico, han resultado de inestimable valor para la realización de esta tesis.

Dr. D. Antonio Gallardo Velasco, Jefe de Servicio de Cirugía, y co-director de esta obra, quien, por su capacidad de trabajo, y sus grandes cualidades humanas y profesionales, ha sido constantemente ejemplo a imitar. Su apoyo y asesoramiento para la realización de este estudio ha sido imprescindible

Dres. D. Antonio Gallardo García y D. Antonio Saéz de Tejada y Morales, por su valiosa colaboración científica e informática.

Servicio de Archivo y Documentación Clínica del Centro Regio- de Oncología Duques del Infantado de Sevilla, y en particular a **D. Juan Parra Arenas**, como responsable del Servicio, y a **D^a M^a Carmen Ontiveros Sánchez** como integrante del mismo, por la eficaz, metódica y ordenada aportación que realizaron al trabajo .

D. José Antonio García Ceballos, arquitecto, por su asesoramiento técnico y colaboración gráfica en la realización del estudio estadístico.

Mis padres, que pusieron todo su empeño para que mi formación como médico llegara a feliz término, y alentaron cada momento de mi carrera. Sin este apoyo no hubiera sido posible la realización de esta tesis.

Mi mujer, María de los Angeles, y mis hijos, Rafael, Alvaro, e Ignacio Cayetano, que durante tantas horas de trabajo se vieron privados de mi compañía. Supieron aceptar de buen grado lo ingrato que muchas veces se hace el trabajo, y me transmitieron en todo momento fortaleza para resistir y ánimo para continuar. A ellos les debo en gran medida la elaboración de este trabajo.

DEDICATORIA.-

Esta obra está dedicada a todas las pacientes que padecen cáncer de mama, con el deseo y la firme esperanza que en un futuro no muy lejano, esta terrible enfermedad pueda ser vencida por la ciencia.

INDICE, -

	pags.
	<hr/>
1.- Introducción	10.-
I.- Epidemiología	14.-
II.- Factores etiológicos y de riesgo	22.-
-Factores relacionados con el ciclo menstrual	25.-
-Factores relacionados con el embarazo	26.-
-Factores heredo-familiares	26.-
-Factores relacionados con la patología mamaria benigna ...	28.-
-Otros factores	28.-
III.- Anatomía	30.-
-Recuerdo embriológico	31.-
-Recuerdo anatómico	32.-
IV.- Fisiología	56.-
V.- Historia natural	66.-
VI.- Estadiaje Clínico	71.-
VII.- Diagnóstico	77.-
-Diagnóstico clínico	78.-
-Diagnóstico por la imagen	89.-
-Diagnóstico histopatológico	108.-



	pags.
VIII.- Factores pronósticos	117.-
-Factores relacionados con el huésped	119.-
-Factores relacionados con el tumor	120.-
-Factores histopatológicos	123.-
-Factores relacionados con la cinética celular	124.-
-Receptores hormonales	125.-
-Anormalidades genéticas	126.-
IX.- Tratamiento	127.-
-Cirugía	130.-
- Tratamiento conservador .	132.-
- Tratamiento radical	139.-
-Radioterapia	143.-
-Quimioterapia	148.-
-Hormonoterapia	153.-
2.- Hipótesis y planteamiento del trabajo	159.-
- Procedimiento estadístico	152.-

	pags.
3.- Material y método	164.-
- Parámetros evaluados	170.-
- Distribución de la muestra	171.-
4.- Resultados	210.-
- Intervalo libre de enfermedad	212.-
- Supervivencia	218.-
5.- Discusión	224.-
6.- Conclusiones	236.-
7.- Resumen	240.-
8.- Bibliografía	246.-

INTRODUCCIÓN.-

El cáncer de mama es la enfermedad neoplásica más frecuente de las mujeres del mundo occidental y constituye la principal causa de muerte entre las de 35 a 54 años, (CERVANTES, 1). En nuestro medio, la incidencia anual de la enfermedad sigue una preocupante trayectoria ascendente. El número de casos nuevos por año en España fue de 11.189 en 1986, con una mortalidad del 50%, (GARCIA-CONDE, 2).

Está unánimemente admitido que la tasa de mortalidad del cáncer de mama prácticamente no ha variado en los últimos 30 años. Sin embargo, la tasa de supervivencia ha aumentado, y no solo por su diagnóstico cada vez más precoz, sino también por el mejor control y tratamiento protocolizado de las recidivas.

Los factores de alto riesgo para el cáncer de mama están desde hace mucho tiempo bien establecidos e incluyen: antecedentes familiares, embarazo y menopausia tardía, (historia estrogénica prolongada), dieta, y otros menos frecuentes como la exposición a radiaciones ionizantes, etc. Ha podido comprobarse que la mujer con este tipo de factores presentes es mucho más sensible a padecer cáncer de mama que aquellas que no los presentan. Por tanto, la búsqueda de estos factores junto con el conocimiento de la historia natural del cáncer de mama, proporcionan una información sustancial que puede servir como línea directriz en el control y tratamiento de esta enfermedad, (KENNEDY, 3).

El relativamente fácil abordaje de la glándula mamaria de los actuales medios diagnósticos, a diferencia de lo que ocurre en otros órganos, permite en muchos casos la detección precoz del Cáncer de mama en estadios iniciales, lo que conlleva la posibilidad de realizar tratamientos quirúrgicos cada vez menos agresivos y más conservadores. En este sentido, las técnicas de despistaje del cáncer precoz de mama mediante los screenings mamográficos en grandes núcleos de población, así como la enseñanza y divulgación de las técnicas de autoexploración, han demostrado ser procedimientos muy eficaces para lograr un descenso significativo de la mortalidad, (HAFFTY, 4).

Los tres pilares básicos sobre los que se apoya la terapéutica del cáncer de mama lo constituyen la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia adjuvante, solos o más frecuentemente combinados.

La mayoría de los autores aceptan que la tasa de supervivencia de la cirugía conservadora de la mama para tumores malignos en estadios I y II, es similar a la de las pacientes sometidas a mastectomía, (DELOUCHE, 5). Por esta razón, en las últimas décadas ha podido comprobarse un aumento del número de cuadrantectomías y resecciones parciales conservadoras en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, ya que no existe una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la cirugía radical, (FISHER, 6).

El cáncer de mama es una enfermedad curable, lo que depende de diversos factores; incluso en los casos peores en los que la curación total se descarta, la supervivencia puede ser mayor y la calidad de vida mejor. En las etapas iniciales, estadios clínicos I y II, la supervivencia a los 5 años supera ampliamente el 90 % de los casos según las series, y en una gran cantidad de ellos, la evolución es hacia la curación total.

En este trabajo, basándonos en los actuales conocimientos multidisciplinarios que constituyen la Senología moderna, hemos dedicado una primera parte a un recordatorio etiopatogénico, anatómico, fisiológico, diagnóstico y de los factores pronósticos del cáncer de mama. A continuación, y centrándonos más en lo que constituye el objeto de esta tesis, hemos revisado la terapéutica actual del cáncer de mama, profundizando en la cirugía, y de ella, la conservadora. Por último, incluimos en nuestra experiencia una serie de 194 pacientes operadas de cáncer de mama en los estadios clínicos I y II, estableciendo un análisis comparativo entre la cirugía conservadora, y la cirugía radical, que constituye la esencia de este trabajo.

EPIDEMIOLOGIA.-

La epidemiología del cáncer de mama puede completarse con el estudio de la distribución de la enfermedad, incluyendo la incidencia, mortalidad, supervivencia y factores de riesgo, culminando en la investigación de los factores etiológicos. De manera breve expondremos estos diferentes aspectos.

Cada año se detectan 135.000 nuevos casos de cáncer de mama femenino. Aproximadamente 42.000 mujeres fallecen de cáncer de mama anualmente, (SILVERBERG, 7). Además el cáncer de mama es responsable de más nuevos casos de cáncer entre las mujeres que ningún otro cáncer, y es la 2ª causa de muerte por cáncer entre las mujeres americanas, (solamente superada por el cáncer de pulmón).

La tasa de supervivencia a los cinco años es del 75 %, y de éstas el 17 % fallecerán en los siguientes cinco años, (SILVERBERG, 7).

Cerca de un 25 % de la población femenina padecerá un cáncer a lo largo de su vida, y de éstas, en el 25 % de los casos será un cáncer de mama. En otras palabras, una de cada 17 mujeres, o sea, el 7 % de la población femenina estará afectada por cáncer de mama a lo largo de su vida. El 99 % de los cánceres de mama aparecen en la mujer, y la incidencia en el hombre no llega al 1 %, (MOON, 8).

A) Incidencia.-

En los países occidentales se observa un aumento de nuevos casos de cáncer de mama, si bien la mortalidad por este proceso permanece constante.

El progresivo aumento del cáncer de mama se realiza a expensas de la población de edad más avanzada, aunque también es muy llamativa la tendencia a presentarse en mujeres jóvenes, (KELSEY, 9).

Según el National Cancer Institute de EE.UU., los datos relativos a la incidencia y mortalidad del cáncer de mama en dicho país, permiten hacer una clara distinción entre los casos premenopausicos y postmenopausicos. Dadas las variables circunstancias clínicas en cuanto al momento de aparición y duración de la menopausia, se ha acordado fijar el punto de corte a los 50 años, de tal forma que se valora como periodo premenopausico de 0 a 49 años, y como postmenopausico de 50 en adelante.

La incidencia en EE.UU. en 1985 era del 32.8/100.000 habitantes femeninas blancas premenopausicas, y de 335/100.000 mujeres postmenopausicas. Es de destacar una escasa diferencia de la incidencia entre las mujeres pre y las postmenopausicas entre 1970 y 1975, (19 % del grupo prem. contra 24 % del grupo postm.). Sin embargo, en el periodo de 1975 hasta 1985 el aumento de incidencia sí ha sido signifi-

cativo, (6 % de las premenopausicas contra 21 % de las postmenopausicas), (YOUNG,10). (gráfica 1).

B) Mortalidad.-

La tasa de mortalidad global en 1985 fué de 27.6/100.000 mujeres blancas, presentando un incremento de solamente 4.4 % con respecto a 1950, cuando la tasa era de 26.4/100.000. Pero el aspecto más llamativo de la mortalidad del cáncer de mama es la diferencia entre los grupos pre y postmenopausicos.

El grupo más joven había presentado un descenso de la mortalidad del 13 % entre 1950 y 1985 (de una tasa de 7.0 en 1950 a una tasa de 6.1 en 1985, especialmente desde 1975).

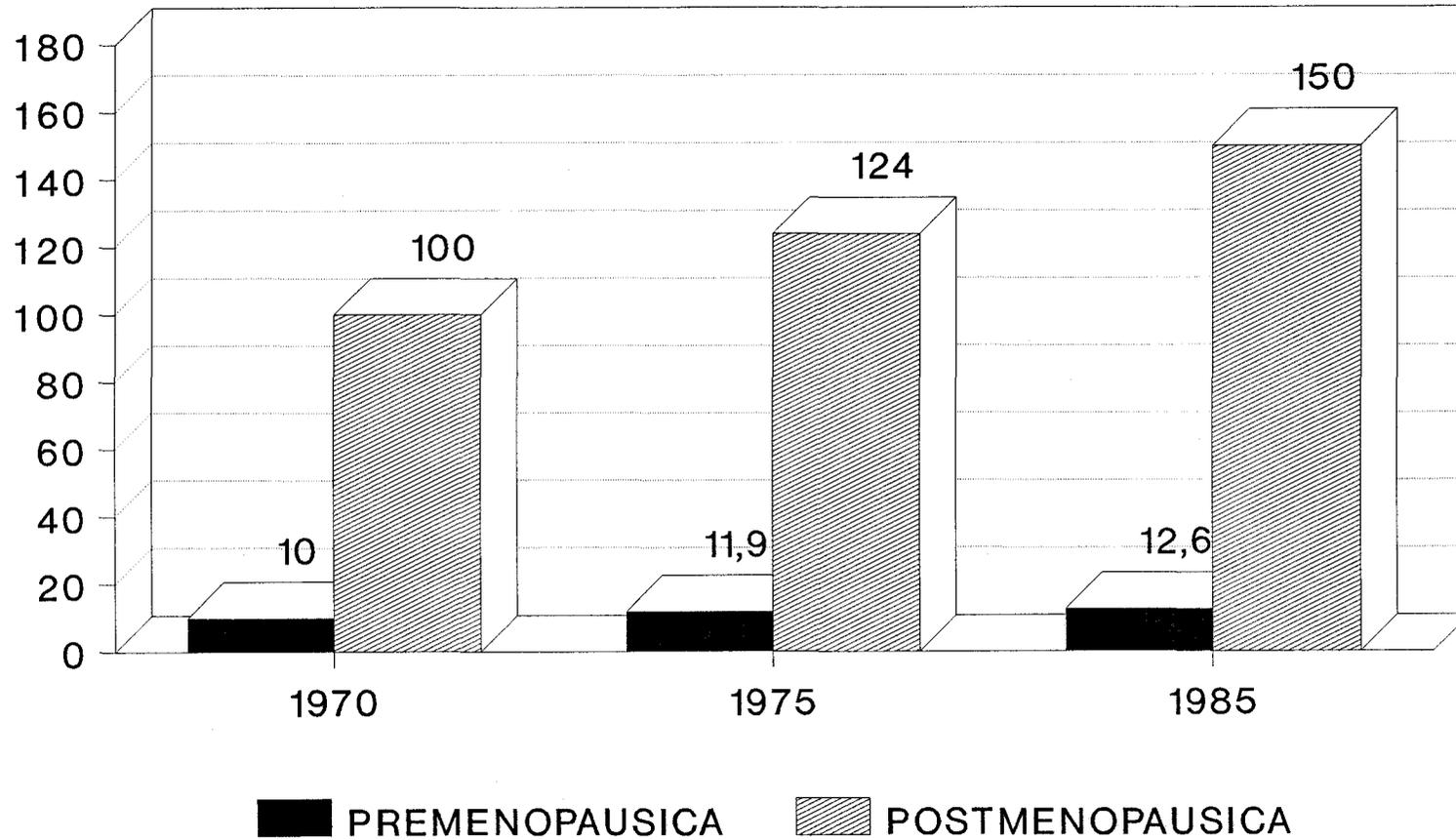
El grupo más viejo había experimentado un notable aumento: el 9 % . (de una tasa de 86.1 en 1950 a 93.6 en 1985, especialmente desde 1975), (YOUNG,10). (gráfica 2).

C) Supervivencia.-

Según la misma fuente de información, la tasa de supervivencia a los 5 años se ha incrementado enormemente, desde una supervivencia global del 60 % en el periodo 1950-1954, a un 75 % en el periodo de 1979-1984.

Con respecto al estadio evolutivo de la enfer-

EPIDEMIOLOGIA CANCER DE MAMA INCIDENCIA

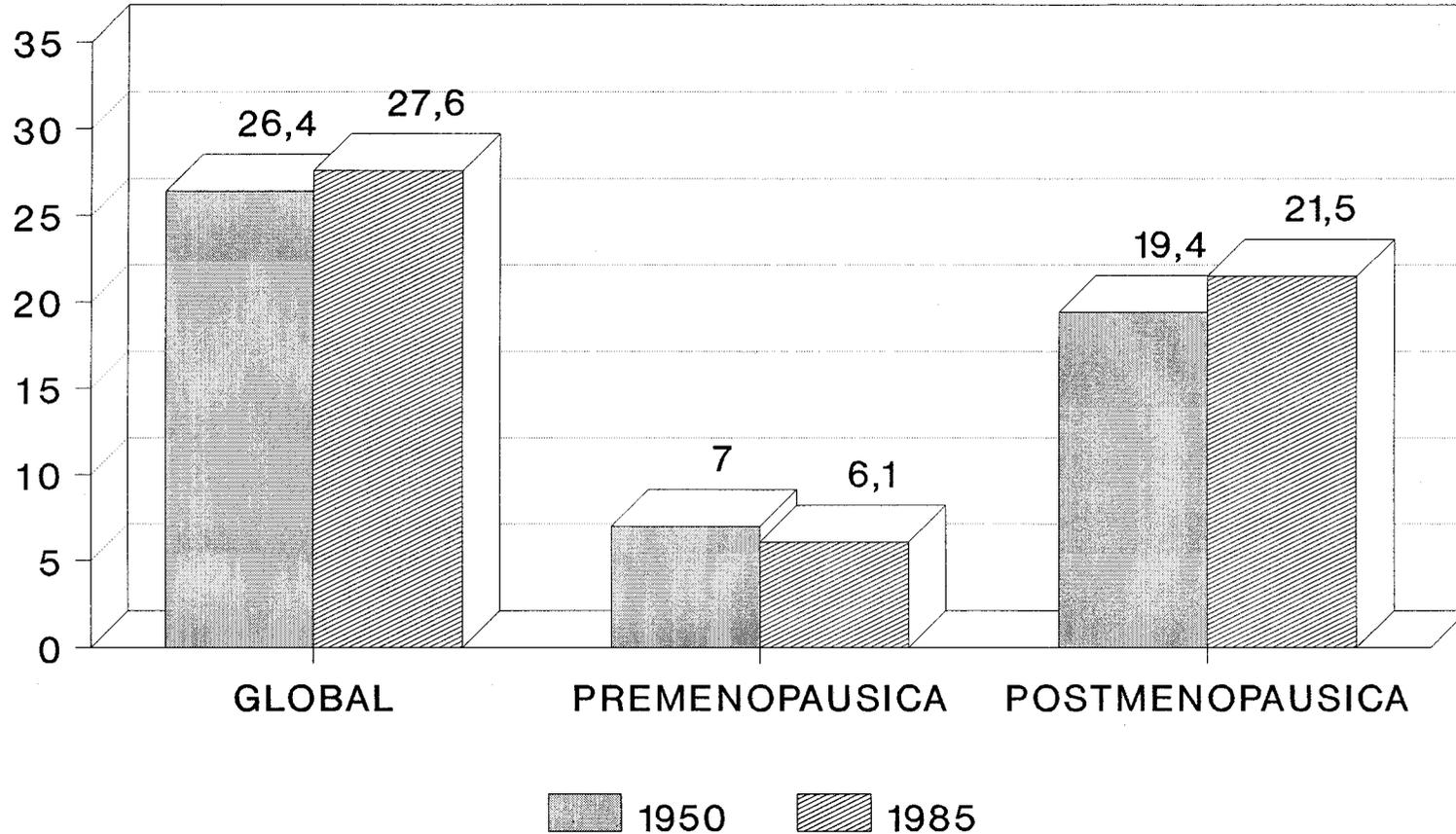


GRAFICA 1

EPIDEMIOLOGIA CANCER DE MAMA

MORTALIDAD

- 19 -



GRAFICA 2

edad también existen diferencias significativas:

- Supervivencia de pacientes con enfermedad localizada en

la mama:

- Periodo 1950-1954..... 83 %

- Periodo 1979-1984..... 90 %

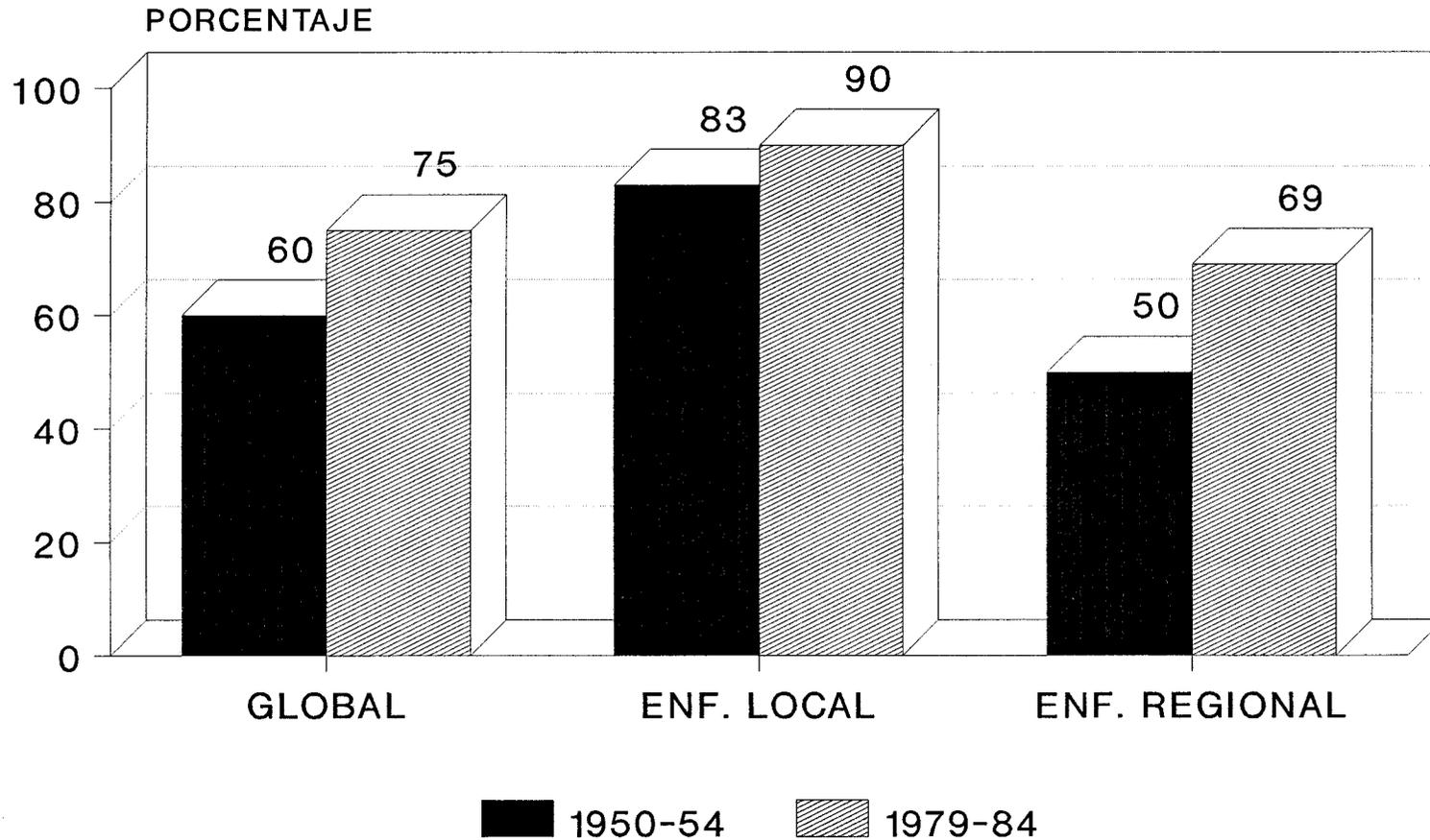
- Supervivencia de pacientes con enfermedad regional:

- Periodo 1950-1954..... 50 %

- Periodo 1979-1984..... 69 %

Los datos correspondientes a las pacientes con enfermedad diseminada son muy dispares debido a las grandes variaciones estadísticas de distintos estudios, por tanto no hemos creído conveniente incluirlos, (YOUNG, 10). (gráfica 3).

EPIDEMIOLOGIA CANCER DE MAMA SUPERVIVENCIA



- 21 -

GRAFICA 3

**FACTORES ETIOLÓGICOS
Y DE RIESGO.-**

Un amplio conjunto de estudios experimentales y epidemiológicos sugieren que tanto factores dietéticos como hormonales podrían desempeñar un papel en el desarrollo del cáncer de mama. La dieta de los países occidentales es de alto contenido en azúcares y grasas, y el contenido en lípidos y el número total de calorías de la dieta se ha relacionado con la incidencia del cáncer de mama, (LUBIN, 11). Así, el riesgo de padecer la enfermedad es seis veces mayor para la mujer europea o americana que para la asiática o la que vive en países subdesarrollados.

El cáncer de mama se ha relacionado también con un estímulo estrogénico prolongado, (KELSEY, 9). En modelos experimentales, la presencia de estrógenos facilita la acción de agentes carcinogénicos. Por otra parte, las circunstancias que limitan la duración de la exposición a niveles elevados de estrógenos disminuyen el riesgo de aparición de la neoplasia. En definitiva, aunque parece claro que los estrógenos intervienen en la génesis del cáncer de mama, la naturaleza exacta de su participación dista de ser bien conocida, (KEY, 12). En modelos animales se ha demostrado que la elevación de la Prolactina estaba en relación con el desarrollo del cáncer de mama. Este fenómeno no ha podido ser aclarado en seres humanos, (ROSE, 6). Las diferencias en los niveles plasmáticos de estrógenos y prolactina en diversas poblaciones de mujeres están en íntima relación con diferencias en el contenido lipídico de la dieta, pues las dietas ricas en grasas se asocian con una secreción

hormonal aumentada.

Diversos estudios han analizado dos situaciones en las que el uso de estrógenos podría incrementar el riesgo de cáncer de mama: se trata del uso de anticonceptivos orales y del reemplazamiento hormonal en pacientes menopáusicas. Un reciente estudio de casos control llevado a cabo en Inglaterra señala un riesgo elevado para el desarrollo de cáncer de mama en mujeres que utilizaron anovulatorios durante 4-8 años. Dicho riesgo era aún mayor en las que los utilizaron más de 8 años. Por otra parte parece claro que cuando la píldora contenía menos de 50 μ gr de estrógeno, el riesgo se reducía, (U. K. NATIONAL STUDY GROUP, 14).

El uso de estrógenos como terapia sustitutiva en pacientes posmenopáusicas es una práctica habitual que ha demostrado ser beneficiosa en el control de los síntomas de la menopausia y en la reducción de la osteoporosis. Su asociación con un riesgo aumentado de padecer cáncer de mama ha sido por el momento difícil de evidenciar, (BARRET-CONNOR, 15).

La adición de progestágenos es controvertida, pues no parece proteger del probable efecto carcinogénico de los estrógenos, y su uso en la práctica rutinaria debe esperar los resultados de estudios que definan su papel en el riesgo de desarrollar cáncer de mama, (BERGKVIST, 16).

Los estudios epidemiológicos, aunque en ocasiones han dado lugar a resultados contradictorios, han podido identificar los factores principales que influyen sobre el desarrollo de los procesos mamarios, y en consecuencia, probablemente representen un papel importante en su etiología. Estos factores son:

- Factores relacionados con el ciclo menstrual
- Factores relacionados con el embarazo
- Factores heredo-familiares
- Factores relacionados con la patología mamaria benigna
- Otros factores: radiaciones ionizantes, etc.

a) **Factores relacionados con el ciclo menstrual:** comprenden un grupo de asociaciones que atribuyen un papel importante al ovario activo en la génesis del cáncer de mama. Es muy valorable el hecho de que la castración reduce sustancialmente el cáncer de mama en la mujer, (SMITH, 17). Esta disminución es mayor cuanto antes se realice, de tal manera que una ooforectomía realizada antes de los 35 años se asocia con una reducción del riesgo a un tercio frente a mujeres con menarquia temprana o menopausia tardía, (FERNÁNDEZ-CID, 18).

Existen estudios clínicos muy similares, (HEIBERG, 19 y OLCH, 20), que recogen una serie importante de mujeres con cáncer de mama llegando a la conclusión que la in-

cidencia es significativamente superior en aquellas que habían tenido una menopausia tardía.

b) Factores relacionados con el embarazo: para diversos autores, (McMAHON, 21), el factor que está más asociado al cáncer de mama es la edad en que la mujer tiene a su primer hijo. Las mujeres con embarazo a término antes de los 18 años reducen en un tercio el riesgo a padecer cáncer de mama frente a aquellas cuya edad en el primer embarazo era superior a los 30 años.

Por otra parte estas mujeres con embarazo tardío, tienen a su vez mayor riesgo que las multíparas. En un estudio realizado sobre 162 mujeres con cáncer de mama y un grupo control con similar edad y situación socio-cultural, (PÉREZ-LÓPEZ, 22), se comprobó que la menopausia tardía, la nuliparidad o el primer parto después de los 30 años son los factores de riesgo que se presentan con mayor frecuencia en las mujeres con cáncer de mama.

c) Antecedentes heredo-familiares: existen claros indicios de un aumento de la frecuencia del cáncer de mama entre la hermana y la madre de la paciente afectada, (FERNÁNDEZ-CID, 18).

También se ha comprobado que las familias en las que existen dos o más mujeres afectadas de cáncer de mama, existen más posibilidades de presentación de cáncer de colon, estómago, ovario, endometrio, sistema nervioso central, leucemia y

sarcoma, (LYNCH, 23).

Esta asociación puede atribuirse a factores ambientales y genéticos, pues parece que la herencia desempeña un papel no despreciable en la carcinogénesis. Las mujeres que tienen un familiar directo o de primer grado con cáncer de mama tienen un riesgo especialmente elevado, aproximadamente dos veces mayor que el de la población normal, (PETRAKIS, 24).

El cáncer de mama familiar se define como la aparición de dicha neoplasia en dos parientes o más de primer grado, en ausencia de cáncer hereditario de tal órgano. El riesgo relativo, (RR), de padecer la enfermedad para una mujer con un pariente de primer grado con cáncer era de 2.3; para mujeres con parientes de segundo grado fué de 1.5, y aquellas con la madre y hermanas afectadas fué de 14,. Las hermanas de mujeres con cáncer de mama bilateral diagnosticadas a los 50 años de edad o antes, tenían un RR de 5, riesgo que iba en claro aumento conforme la edad del diagnóstico era menor, (SATTIN, 25).

El cáncer de mama hereditario indica un patrón dentro de una familia particular que pone de manifiesto la segregación mendeliana de la neoplasia mencionada. En tal sentido, el cáncer de mama hereditario comprende a toda la familia que presenta herencia mendeliana de susceptibilidad a sufrir tal neoplasia, y de este modo no denota una categoría homogénea

Ante los datos históricos, la frecuencia y el impacto del cáncer de mama hereditario en el riesgo que tienen los miembros del grupo familiar, es paradójico que el antecedente familiar del cáncer mencionado suele ser el aspecto más descuidado en la evaluación médica. El interrogatorio óptimo debería incluir a todos los parientes de primer grado (padres, hermanos e hijos de la mujer), y parientes informativos de segundo grado, (abuelos de ambas líneas, tíos y tías).

Ante las dudas persistentes respecto a la heterogeneidad, la historia o antecedentes familiares, deben incluirse obligatoriamente todos aquellos datos referentes a cáncer de los demás lugares anatómicos.

d) Factores relacionados con la patología benigna de la mama: el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres portadoras de mastopatía fibroquística es cuatro veces mayor que en mujeres sanas. Aunque esta relación en la actualidad no está bien identificada, parece existir alguna alteración endocrina relacionada con la grasa de la dieta, que sería la responsable de ella.

e) Otros factores: estudios realizados en 1977 por MCGREGOR, (29), BOICE, (30) y SHORE, (31), coinciden en señalar que existe un mayor riesgo de padecer cáncer de mama en aquellas mujeres que recibieron dosis relativamente altas de radiaciones ionizantes, (100 rads. y mayores), como es el caso de las supervi-

vientes de las catástrofes de Hiroshima y Nagasaki, de las antiguas tuberculosas y de las mastitis puerperales que fueron sometidas a radioterapia.

El efecto de las dosis menores y fragmentadas, particularmente en las mamografías, es discutible, ya que aunque su efecto sea posiblemente carcinogénico, los beneficios que proporcionan en cuanto al diagnóstico minimizan su riesgo.

Igualmente, intentando encontrar factores etiológicos que tuvieran alguna incidencia en la aparición del cáncer de mama, se ha estudiado una partícula vírica tipo B identificada por MOORE, (32) en la leche del ratón con cáncer de mama; asimismo AXEL, (33), encontró una RNA-transcriptasa inversa, que siendo un marcador bioquímico de un virus oncogénico, está también presente en la leche del ratón con cáncer mamario.

Otros autores han relacionado distintos factores con el riesgo de padecer cáncer de mama con resultados poco concluyentes, como son por ejemplo el hábito de fumar cigarrillos, (ROSEMBERG, 34), el hábito de beber alcohol, (LE, 35), o el tipo de lactancia al recién nacido, (BYERS, 36).

ANATOMIA. -

Las glándulas mamarias caracterizan entre otros rasgos a los mamíferos, aparecen muy precozmente en el embrión, y a lo largo de la vida de la mujer van sufriendo cambios morfológicos y funcionales que se correlacionan con las distintas fases evolutivas de los ciclos biológicos femeninos; así la glándula de la niña es distinta a la de la mujer adulta en reposo, durante el embarazo, los periodos de lactancia, y a la mama senil. Al término de la actividad sexual de la mujer, en la menopausia, la glándula involuciona y tiende a la atrofia, (ORTS-LLORCA, 37).

RECUERDO EMBRIOLÓGICO. -

La glándula mamaria inicia su desarrollo y formación embriológica mucho antes que cualquier órgano accesorio de la piel, (ORTS-LLORCA, 37).

En el embrión de seis semanas, un espesamiento en forma de banda y de carácter ectodérmico, se extiende desde cada axila a la región inguinal. EGAN, (38), la llamó "cresta mamaria" o "cordón lácteo". Mientras que otras áreas de esta banda de tejido experimentan regresión, el epitelio de las partes pectorales de esta línea se interna en el tejido conjuntivo.

En el quinto mes brotan del espesamiento epitelial o yema ectodérmica, una serie de cordones sólidos que profundizan en el corion en distintas direcciones; son los

conductos galactóforos primarios, que en sus extremos se redondean discretamente apuntando ya los futuros acinos glandulares. Poco antes del nacimiento, los cordones se ahuecan y se transforman en tubos. Los conductos y los tubos glandulares convergen hacia la piel para desembocar en un pequeño embudo ectodérmico que cercano al nacimiento se eleva sobre la piel, formando el pezón, (ORTS-LLORCA, 37).

Durante la infancia crecen lentamente los túbulos glandulares, ramificándose y alargándose. En los niños este crecimiento se detiene totalmente en la época de la pubertad, mientras que en las niñas aumenta a partir de esta etapa; tanto el crecimiento de los túbulos epiteliales como de tejido conjuntivo y graso mamario, cuyo crecimiento es el que hace más visible el desarrollo exterior de la mama. El desarrollo total de la mama sólo tiene lugar al final del embarazo, (ORTS-LLORCA, 37).

RECUERDO ANATÓMICO.-

La glándula mamaria aparece como una eminencia semiesférica de mayor o menor tamaño, según su proporción de grasa. El volumen no depende de la cantidad de tejido conjuntivo que la rellena, por ello, el mayor o menor volumen de una mama no es nunca expresión de su capacidad funcional.

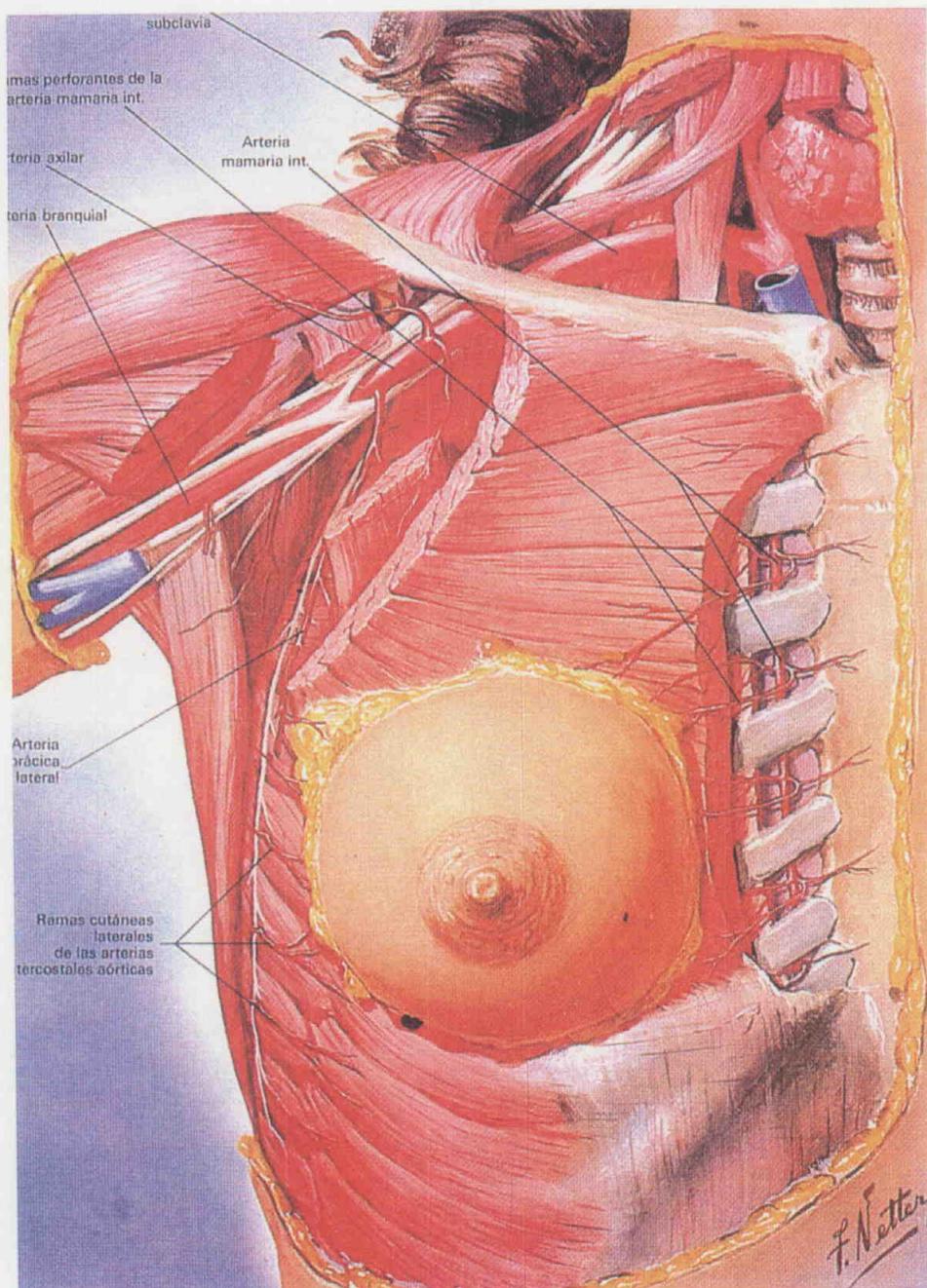
La mama se sitúa en la porción anterolateral de la pared torácica, y se extiende desde la segunda costí-

lla hasta la sexta o séptima, desde la línea paraesternal en el lado medio, hasta la línea axilar anterior. Entre ambas mamas queda un espacio llamado seno mamario. En la mamas jóvenes con un tejido conjuntivo elástico y firme, se observa una forma cónica y una consistencia más dura; después de los veinticinco años o de embarazos repetidos pierde elasticidad y firmeza el aparato conjuntivo de la glándula, y entonces van quedando paulatinamente flácidas. (ORTS-LLORCA, 37). Figura 1.

La mama en su plano profundo ocupa casi todo el área del músculo pectoral mayor extendiéndose en parte sobre el músculo serrato y la aponeurosis del recto anterior del abdomen cuando es voluminosa. Su cara posterior se une a la fascia del pectoral mayor por medio de un tejido conjuntivo muy laxo, permitiéndole un fácil desplazamiento sobre el plano muscular, (ORTS-LLORCA, 37).

En el vértice de la mama se sitúa el pezón, que se eleva como un pequeño botón de piel rugosa y pigmentada fuertemente sobre la superficie cutánea de la mama. En él confluyen los conductos galactóforos que se abren en su superficie por medio de pequeños orificios. El pezón está rodeado por una pequeña zona circular llamada areola, que durante la pubertad es de color claro y que eventualmente se torna más oscura hasta transformarse en color pardo durante el embarazo, (ORTS-LLORCA, 37).

FIGURA 1.-



Vision global de las relaciones anatómicas de la región mamaria. (LAIN,153).

Parénquima glandular. -

La glándula mamaria consiste en 15 ó 20 lóbulos irregulares que convergen hacia el pezón, separados por finos tabiques fibrosos asimismo irregulares y mal definidos. No están uniformemente distribuidos, sino que están más escasos en sentido medial e inferior, y son más abundantes en sentido superior y externo. Un lóbulo contiene numerosos lobulillos en los que se encuentran los acinos glandulares. Los lobulillos representan las unidades estructurales. Los acinos se reúnen formando los conductos galactóforos y están provistos de un conducto excretor de un diámetro que oscila entre 2 y 4,5 mm., delineado por epitelio escamoso estratificado, (HOEFFKEN, 40). Figura 2.

Estos conductos terminan en una dilatación local por debajo de la areola que constituye el seno galactóforo. Cada conducto va constriñéndose conforme pasa al vértice del pezón y finaliza en una abertura independiente de 0,4 a 0,7 mm. de diámetro. El epitelio poliestratificado y cornificado de la piel del pezón se continúa unos milímetros por el interior de los túbulos glandulares hasta llegar a la proximidad del seno lactífero en que se transforma en epitelio cilíndrico. (OTRS-LLORCA, 37). Figuras 3, 4 y 5

Mamila. -

El pezón varía de tamaño y configuración; puede estar erecto, plano o retraído. En el vértice del pezón

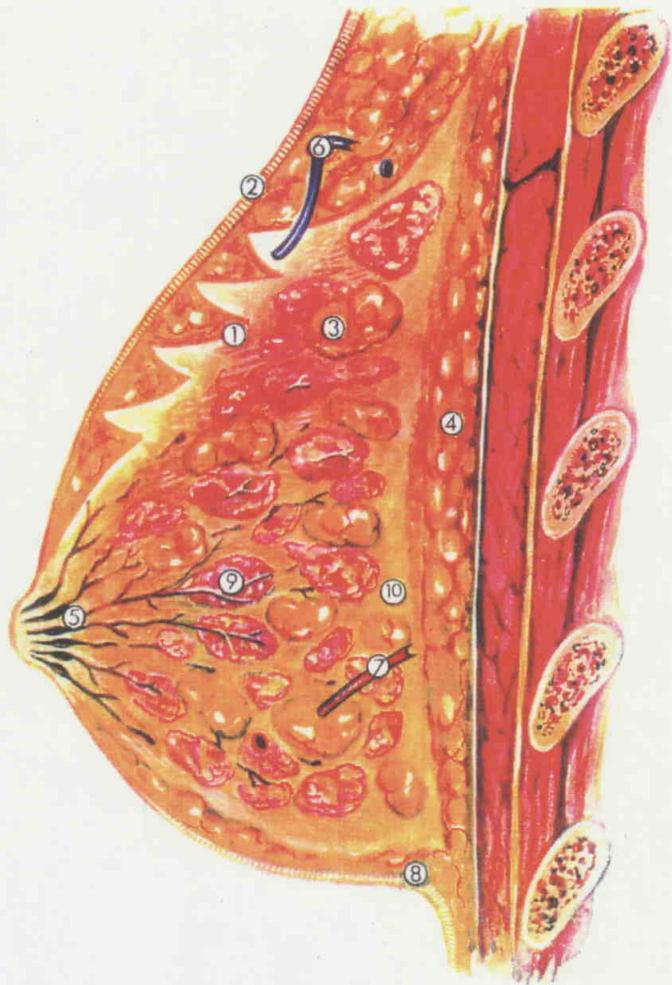


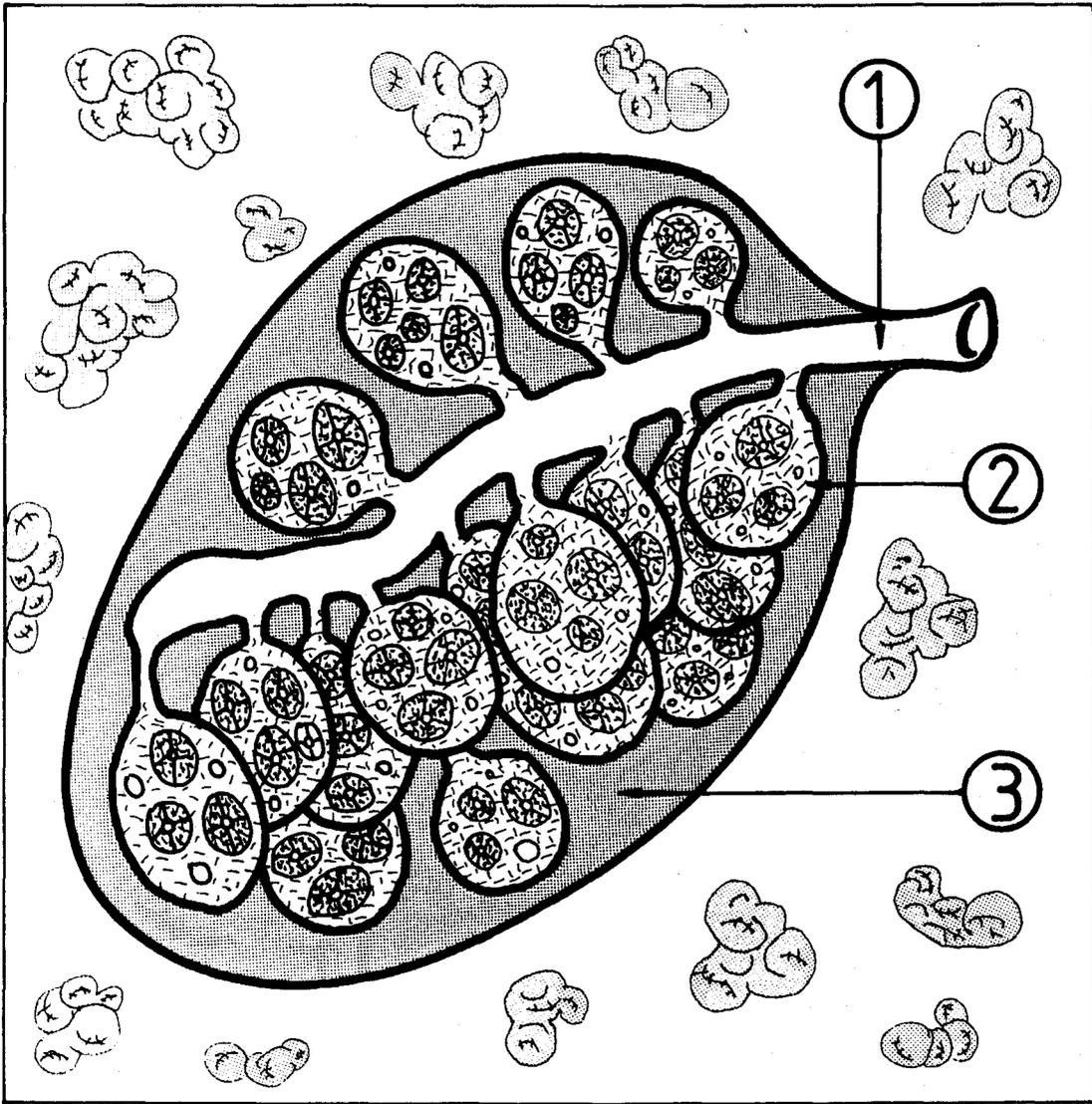
FIGURA 2.-

ESTRUCTURA MACROSCOPICA DE LA MAMA.CORTE SAGITAL.

(HOEFFKEN,40).

- 1.- Ligamento de Cooper.
- 2.- Piel y tejido subcutáneo.
- 3.- Islote graso.
- 4.- Capa adiposa retromamaria.
- 5.- Conductos galactòforos.
- 6.- Venas.
- 7.- Arterias.
- 8.- Piel y tejido subcutáneo.
- 9.- Lóbulo glandular.
- 10.- Tejido conjuntivo.

FIGURA 3.-

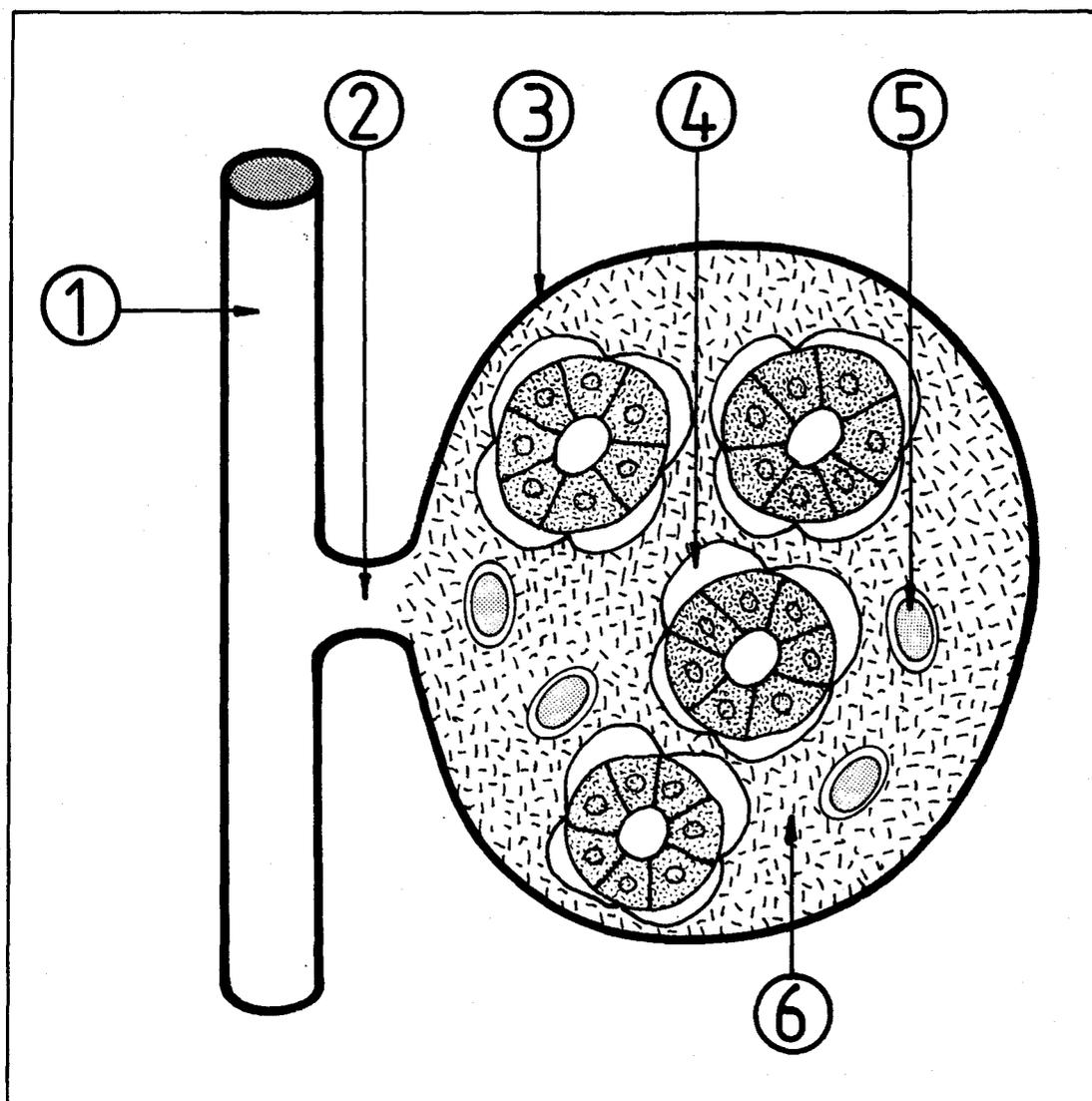


ESTRUCTURA DEL LOBULO MAMARIO.

(TEJERINA, 46)

- 1.- Conducto del lóbulo.
- 2.- Lobulillo.
- 3.- Tejido intersticial.

FIGURA 4.-



SISTEMA ANATOMICO DEL LOBULILLO MAMARIO.

(TEJERINA, 36)

1.- Conducto de tamaño medio

2.- Conducto terminal

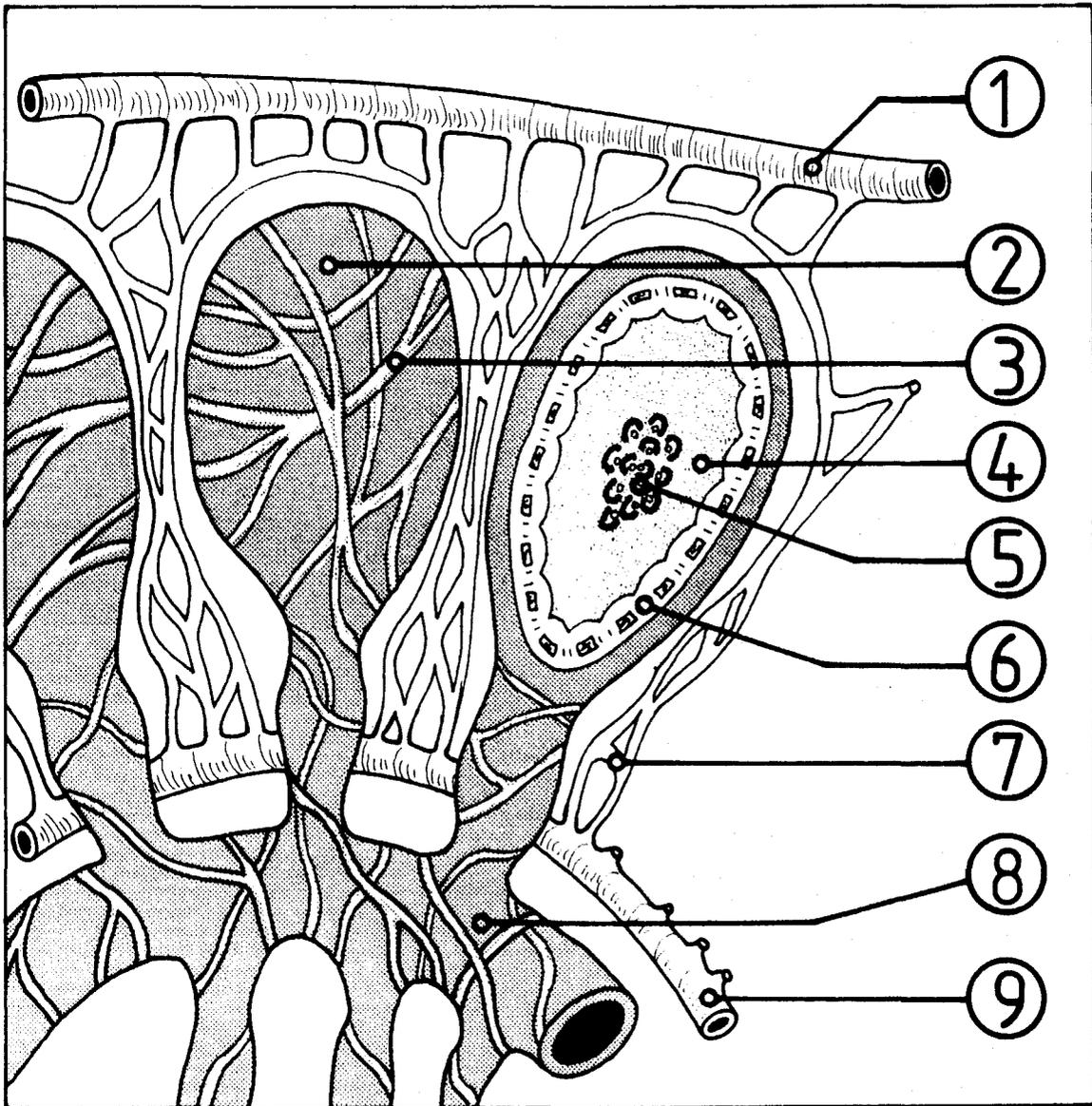
3.- Pared del lobulillo

4.- Acino glandular

5.- Dúctulos intralobulillares

6.- Espacio periacinoso - 38 -

FIGURA 5



DISPOSICION DEL ACINO MAMARIO

- 1.- Vénula.
- 2.- Acino glandular (capa externa).
- 3.- Miofibrillas.
- 4.- Contenido secretorio.
- 5.- Resíduos celulares.
- 6.- Epitelio glandular.
- 7.- Tejido intersticial.
- 8.- Dúctulo terminal.
- 9.- Arteriola.

los orificios de los conductos galactóforos producen ligeras dentelladuras. El pezón se halla localizado el centro de la areola donde el espesor normal de la piel, que es de 0,5 a 1,5 mm., aparece aumentado de 1 a 5 mm. La variabilidad aparente del espesor cutáneo en esta localización es simétrica alrededor del pezón, (HAAGENSEN, 39).

Las glándulas de Montgomery ocasionan ligeras excrecencias en la areola; no son más que glándulas mamarias rudimentarias en número de diez a quince.

En realidad son glándulas apocrinas que tienen como misión segregar durante la lactancia un líquido grasiento que lubrica la piel del pezón. Alrededor de dichas glándulas pueden existir algunos folículos pilosos, (ORTS-LLORCA, 37, y HOEFFKEN, 40).

En el espesor del pezón y de la areola se encuentra un abundante sistema de fibras musculares lisas y elásticas, ordenadas según el sistema descrito por Beningoff: cuando se estimula el pezón mecánicamente, este sistema se tensa elevando el pezón y manteniéndolo eréctil, (ORTS-LLORCA, 37).

Tejido conjuntivo. -

Forma el estroma, da la forma y consistencia a la mama. Su comportamiento no es el de un simple soporte o sostén, sino que representa un biología tan activa como la

del tejido epitelial: responde a estímulos hormonales, crece, se hipertrofia o se atrofia con los cambios fisiológicos de la mama, (ORTS-LLORCA, 37).

El tejido conjuntivo rodea y envuelve a los conductos. Las vainas fibrosas producen compartimientos que separan los lóbulos de manera imperfecta, con prolongaciones que se bifurcan entre los estratos superficial y profundo de la fascia superficial, (COOPER, 41). Este tejido interlobular es denso, pobre en contenido celular y rico en fibras y colágeno. Las vainas fibrosas, al discurrir a lo largo de los conductos, constituyen el armazón de soporte, que tienen la función de ligamentos suspensores, llamados ligamentos de Cooper; (MAXIMOW, 42).

Tejido adiposo. -

Rodea al tejido glandular y dependiendo de la cantidad de grasa, será mayor o menor el tamaño de la mama. Este tejido adiposo en relación con el tejido fibroglandular, va siendo cada vez mayor. En la menopausia parece haber cantidades equivalentes de tejido graso y fibroglandular, (EGAN, 38), y MAXIMOW, 42).

El estrato de tejido adiposo subcutáneo entre la capa superior de la fascia superficial y de la piel en algunas mamas es mínimo, sobre todo en la mama puberal. Durante la época en la que la mujer se aproxima a la etapa pre-

menopáusica hay como mínimo un promedio de espesor de un centímetro de tejido adiposo subcutáneo, (EGAN, 38).

Arterias.-

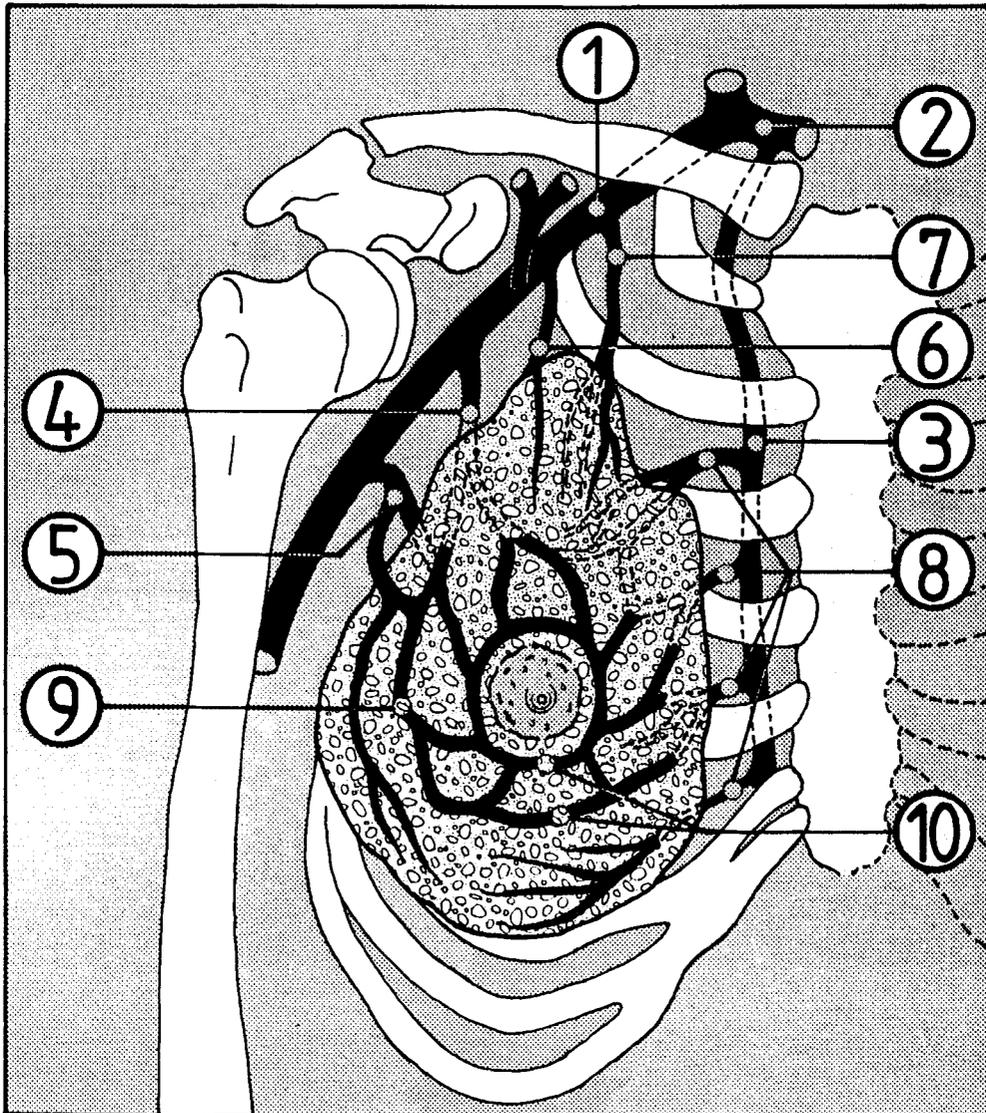
Las arterias que irrigan las glándulas mamarias constituyen un plexo subcutáneo e intraglandular procedentes de diversos troncos. Fundamentalmente estos pueden clasificarse en dos grupos de distinto origen: (FERNANDEZ-CID, 18).
Figura 7.

A) Ramas de la arteria mamaria interna. Están encargadas de irrigar la casi totalidad del parénquima mamario. Desde su profundo origen en el espacio retrocostal, perforan el plano intercostal en su extremo interno y abordan la glándula por su cara posterior, en su borde esternal. Se sitúan en los espacios intercostales I, II, III y IV; correspondiendo el mayor calibre a los dos superiores, (HOEFFKEN, 40); (FERNANDEZ-CID, 18).

B) Ramas de la arteria axilar. Si bien intervienen menos en la vascularización mamaria, poseen gran interés quirúrgico por constituir valiosos puntos de referencia para la disección del hueco axilar. Destacan pues, tres troncos arteriales:

-Arteria toracoacromial: envía una rama colateral al pectoral mayor; rama que debe seccionarse en las técnicas de mastectomía que extirpan total o parcialmente dicho músculo.

FIGURA 7.-
SISTEMA ARTERIAL DE LA GLANDULA MAMARIA.



1.- Arteria axilar; 2.- Arteria subclavia; 3.-
Art. mamaria externa; 4.-Art. escapular inf.; 5.-
Art. acromio-toracica; 6.-Art. torácica superior
7.-Art. intercostales; 8.-Art. circulares de la
areola; 9.-Círculo arterial mamario.

-**Arteria pectoral menor:** cruza por encima de la vena axilar, en el punto de unión de los tercios externos e internos

-**Arteria subescapular y su rama colateral:** La arteria subescapular circunfleja, cuyas ramas terminales van dirigidas a irrigar los músculos dorsal ancho, serrato mayor y subescapular, en una amplia área que ha sido calificada clásicamente como "ángulo sangrante" de la mastectomía, (FERNÁNDEZ-CID, 18).

Venas.-

El sistema venoso de la mama podemos dividirlo en red venosa superficial y profunda, (ORTS-LLORCA, 37); (HOEFFKEN, 40) y (FERNÁNDEZ-CID, 18). Figura 8.

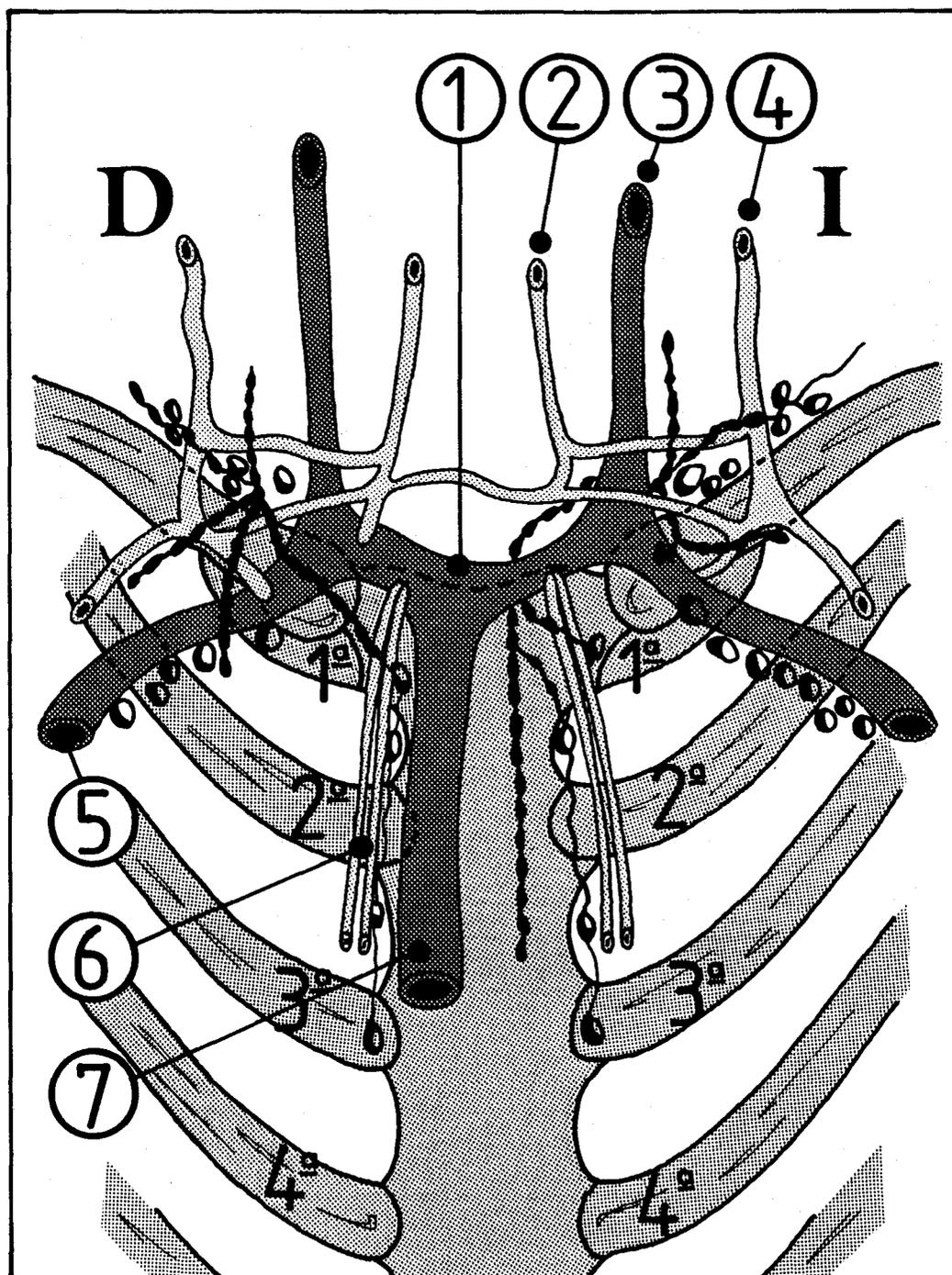
-**Sistema venoso superficial.** Constituido por vasos de pequeño calibre que discurren inmediatamente por debajo de la fascia superficial, anastomosándose en forma de red o malla, de disposición básicamente transversal, longitudinal o mixta, según condiciones individuales. Reviste especial importancia la red periareolar, que hay que tener en cuenta en las incisiones sobre esta zona, muy usadas en la práctica de biopsias y exéresis de tumoraciones benignas. Esta red periareolar es llamada también círculo venoso de Haller, (ORTS-LLORCA, 37);

-**Sistema venoso profundo.** Como en el sistema arterial, se estudian sus troncos principales y sus ramas aferentes

FIGURA 8.-

DRENAJE VENOSO DE LA REGION MAMARIA.

(TEJERINA, 36)



1.-Tronco venoso braquiocefalico; 2.-Vena yugular ant.
3.-Vena yugular interna; 4.-Vena yugular externa;
5.-Vena axilar; 6.-Venas mamarias internas y sus gan_glios; 7.-Vena cava superior.

en tres grupos:

A) Ramas perforantes: Desembocan en la vena mamaria interna, acompañando a las arterias homónimas anteriormente descritas.

B) Vena axilar y ramas tributarias: Dicha vena constituye el punto clave de la linfadenectomía axilar, que exige la visualización de la totalidad de su trayecto. Se origina en la unión de la vena cefálica y humeral, que en algunos casos tiene lugar en la mitad interna de la axila, lo que puede sugerir la existencia de una doble vena axilar. En todo su trayecto discurre por delante de la arteria axilar a la que oculta, y por delante y debajo del plexo braquial.

En su trayecto, la vena axilar recibe múltiples colaterales:

-Vena cefálica: que la aborda por su borde superior, distancia muy variable del vértice de la axila, y que puede respetarse prácticamente en todos los casos.

-Venas procedentes de los músculos pectorales: que suelen acompañar a las ramas arteriales respectivas.

-Vena toracoacromial: que igualmente sigue a su arteria homónima.

-**Ramas venosas inconstantes** en número, calibre y situación, procedentes del hueco axilar y de la pared torácica, que deben ser individualizadas separadamente para conseguir una buena disección sin ningún riesgo de lesión de la vena principal.

C) **Ramas venosas tributarias de las venas intercostales:** el sistema venoso profundo tributario, tanto de la vena axilar como de las intercostales, conduce la circulación de retorno de la mayor parte de la glándula mamaria, hacia la red capilar pulmonar, a través del círculo menor, facilitando la implantación de metástasis pulmonares en caso de diseminación del cáncer mamario, (FERNÁNDEZ-CID, 18).

-**Sistema venoso vertebral:** una parte del drenaje venoso realizado a través de las venas intercostales pasa al círculo menor directamente a través de la vena ácigos, mientras que el resto se desvía hacia los plexos venosos vertebrales. El carácter avalvular de estos plexos facilita la circulación venosa en sentido retrógrado, por lo cual sangre procedente de la mama puede alcanzar el sistema óseo, salvando la circulación del sistema cava. Ello explica la posible aparición de metástasis óseas, esencialmente vertebrales, en ausencia de lesión pulmonar metastásica. (EGAN, 38).

Linfáticos. -

Resulta obvio señalar la importancia de la

circulación linfática y de la distribución de las cadenas linfáticas de la glándula. distinguiremos tres apartados: red linfática de la mama, vías de drenaje linfático y cadenas ganglionares, (FERNÁNDEZ-CID, 18). Figura 9.

A) Red linfática de la mama: existen dos redes linfáticas, de situación superficial y profundo respectivamente, e íntimamente anastomosadas entre sí. La primera recoge el drenaje linfático de la piel y planos superficiales, y tiene su máxima densidad en el plano periareolar, al cual, a su vez, concurren los linfáticos glandulares profundos perigalactofóricos. (ORTS-LLORCA, 37); (HOEFFKEN, 40).

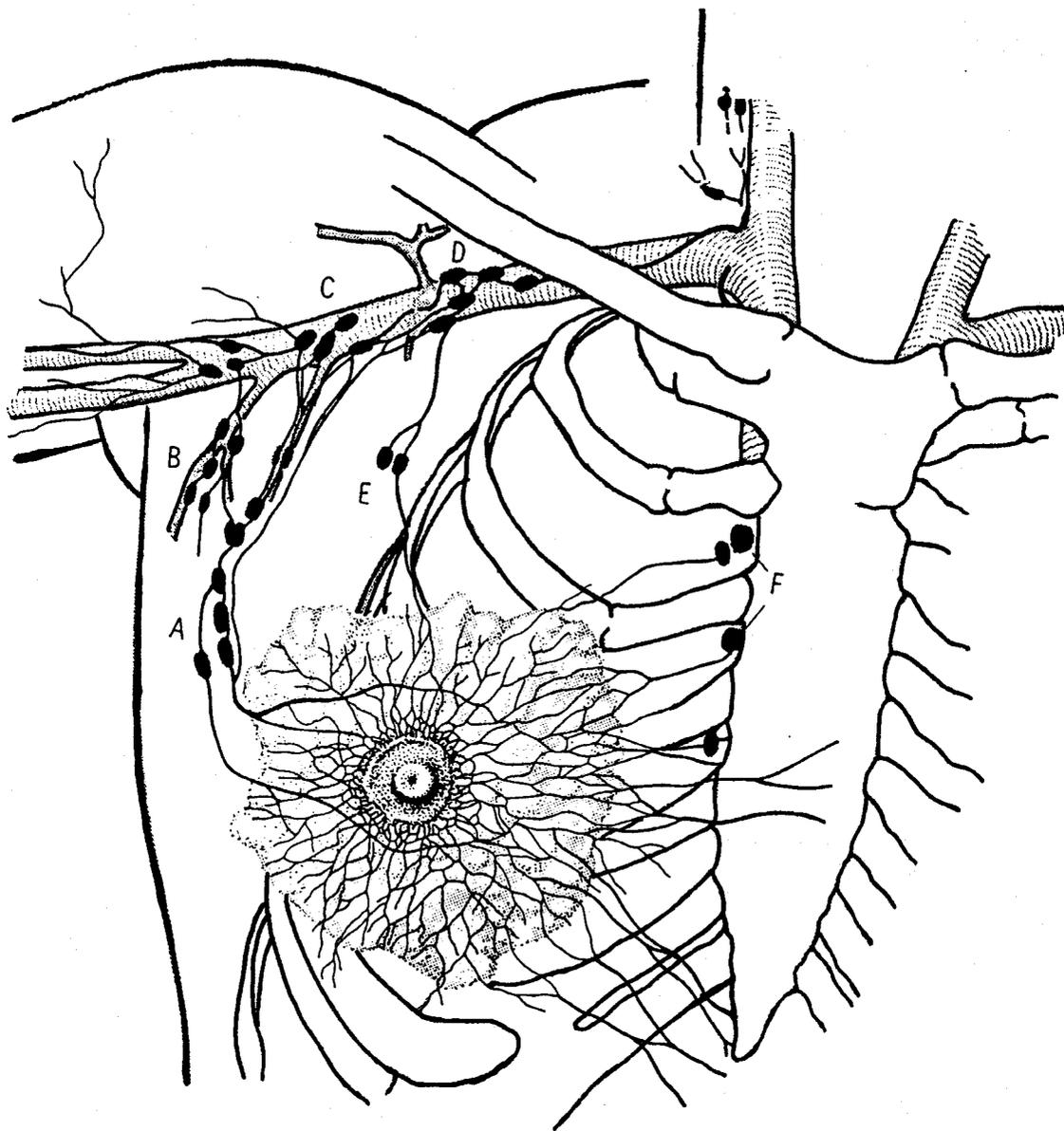
Los conductos eferentes de esta red linfática intramamaria drenan en las cadenas ganglionares axilares o de la mamaria interna o en ambas.

El drenaje linfático tiene lugar en un 75 % hacia la axila, si bien sigue vigente el concepto de TURNER-WORWICK de 1959, según el cual en circunstancias especiales cualquier cuadrante mamario puede drenar en las dos estaciones ganglionares principales, axilar y mamaria interna, (FERNÁNDEZ-CID, 18).

B) Estaciones ganglionares: las aportaciones de la linfografía permiten precisar con bastante exactitud un mapa patrón de las cadenas ganglionares que reciben más inmediata-

FIGURA 9.-

SISTEMA LINFÁTICO DE LA GLANDULA MAMARIA.
(HOEFFKEN, 40)



A.-Grupo linfático ant. pectoral; B.-Grupo linfático subescapular; C.-Grupo linf. central axilar
D.-Grupo linf. subclavicular; E.-Ganglios de ROTTER;
F.-Grupo linfático paraesternal interno;

mente el drenaje linfático de la mama. La distribución ganglionar, al igual que los conductos aferentes a los ganglios, sigue muy de cerca la distribución de los vasos arteriales y venosos de la mama, (HOEFFKEN, 40).

-Ganglios axilares: Incluidos en la grasa del hueco axilar, se presentan como el mayor número de adenopatías tributarias de los linfáticos mamarios, en consonancia con la predominancia del flujo linfático hacia esta zona. Su número es extremadamente variable, oscilando entre 10 y 40 unidades, (HOEFFKEN, 40), y se sitúan en siete regiones anatómicas:

1.-**Ganglios mamarios externos:** son de pequeño tamaño y se sitúan por debajo del borde inferior del pectoral mayor y en la pared lateral del tórax, por encima del serrato mayor, entre las costillas II a IV.

2.-**Ganglios subescapulares:** se sitúan en el trayecto de los vasos homónimos, desde la vena axilar hasta el dorsal ancho y la pared lateral del tórax.

3.-**Ganglios centrales:** constituyen el grupo más importante y numeroso, y son los más frecuentemente invadidos por la diseminación neoplásica. Al estar incluidos en el tejido adiposo del centro de la cavidad axilar, resultan fácilmente palpables en la exploración física.

4.-Ganglios interpectorales: ocupan el espacio laxo existente entre el pectoral mayor y el menor. Son universalmente designados como ganglios de ROTTER. Se describen dos a tres ganglios de pequeño tamaño. En los completos estudios histopatológicos, es excepcional su constatación y aún mucho más su colonización por tejido neoplásico.

5.-Ganglios de la vena axilar.-

6.-Ganglios subclaviculares.-

7.-Ganglios de la cadena mamaria interna: estos siguen el trayecto de los vasos en un espacio areolar limitado por delante por el borde esternal, y en la profundidad por la fascia pretorácica que lo separa de la pleura parietal. Es característico el escaso tamaño de estas adenopatías, cuyo diámetro oscila entre dos y seis mm. Por otra parte, se ha comprobado la existencia de formaciones linfáticas microscópicas diseminadas en el tejido areolar del espacio mamario interno, (FERNÁNDEZ-CID, 18).

HAAGENSEN, (39), acepta la posibilidad de interconexión de los elementos linfáticos de cada lado, que se verifica preferentemente detrás del manubrio esternal, a nivel del espacio intercostal.

C) Vías de propagación linfática extramamaria: a partir

de las cadena linfáticas que acabamos de describir, el drenaje linfático eferente puede seguir las siguientes vías:

-**Tronco linfático:** desde el vértice de la axila drenan en la vena yugular interna y recogen la mayor parte del flujo linfático de la mama. Pueden hacerlo directamente o a través de anastomosis con linfáticos cervicales; en el lado izquierdo pueden desembocar en el conducto torácico. (FERNÁNDEZ-CID, 18).

-**Derivación linfática hacia ganglios supraclaviculares:** la afectación de estos ganglios supraclaviculares exige previamente la invasión de los llamados ganglios centinela, situados profundamente debajo de la clavícula en el tercio exterior del esternocleidomastoideo, (HOEFFKEN, 40).

-**Vía linfática mamaria interna:** Los linfáticos procedentes de la porción profunda y medial de la mama, después de perforar la fascia pectoral y el músculo pectoral mayor, atraviesan la musculatura intercostal en su extremo interno, acompañando a los vasos perforantes. Finalmente, cruzando el borde superior de los cartílagos costales correspondientes alcanzan los ganglios de la cadena mamaria interna, ORTS-LLORCA, (37).

-**Vía linfática del Recto Anterior:** Se trata de una de las múltiples vías de que confluyen en los ganglios linfáticos prepericárdicos anteriores, situados sobre la cara supe-

rior del diafragma, a los cuales afluyen linfáticos aferentes de regiones anatómicas más caudales.

-Drenaje linfático contralateral: los estudios anatómicos y quirúrgicos no han podido demostrar la existencia de vías concretas que unan los territorios linfáticos ganglionares o cutáneos de ambas mamas, por tanto, sólo en casos de carcinoma avanzado con bloqueo de todas las cadenas ganglionares aferentes puede producirse diseminación retrógrada del flujo linfático, (FERNANDEZ-CID, 18).

-Drenaje linfático de la pared torácica: Teniendo en cuenta que los linfáticos de los músculos pectoral mayor y menor, y de la fascia que recubre al serrato mayor desembocan en su totalidad en los ganglios axilares, la vía de propagación a través de la pared torácica sigue siempre las vías linfáticas, que a través de los músculos intercostales internos, y siguiendo los vasos intercostales, se dirigen hacia la parte posterior desembocando en los ganglios intercostales posteriores, situados en las proximidades de las articulaciones costovertebrales, (HOEFFKEN, 40).

Nervios. -

La glándula mamaria tiene una importante inervación motora y sensitiva, destinada especialmente al pezón y a la región areolar. Esta red nerviosa superficial procede de las ramas III y IV del plexo cervical, en lo que res-

pecta a la mitad superior de la mama, y en su hemisferio caudal de ramas de los nervios intercostales, (ORTIS-LLORCA, 37).

La inervación intrínseca de la mama tiene escasa significación clínica, (FERNANDEZ-CID, 18).

A continuación se describen los troncos nerviosos situados en sentido posterior y lateral a la glándula:

-**Plexo braquial:** próximo a la vena axilar.

-**Nervio del pectoral mayor:** atraviesa la fascia clavi-coraco-axilar por fuera del borde externo del pectoral menor, y acompañado de los elementos vasculares correspondientes, penetra por la cara posterior del pectoral mayor.

-**Nervio del pectoral menor:** también procedente del plexo braquial, flanqueado por su paquete vascular, cruza por encima de la vena axilar a nivel de su tercio interno, y alcanza el músculo por su cara posterior.

-**Nervio del serrato mayor o torácico largo:** sale por debajo del tercio medio de la vena axilar y desciende verticalmente adosado a la pared lateral del tórax.

-**Nervio del dorsal ancho o torácico dorsal:** emerge

por debajo del tercio externo de la vena axilar y en situación interna a los vasos subescapulares, desciende en la cara interna de la axila, hasta alcanzar el músculo.

-Nervio intertorácico braquial o II nervio cutáneo lateral: es un nervio sensitivo, que desde el vértice de la axila atraviesa el hueco axilar e inerva una zona más o menos extensa de la cara interna del tercio superior del brazo. Dicho nervio procede de las ramas cutáneas del II y III nervios intercostales.

FISIOLOGÍA.-

SISTEMA HORMONAL FEMENINO.-

Según GUYTON, (1), el sistema hormonal femenino incluye tres tipos diferentes de hormonas:

A.- Una hormona de liberación hipotalámica, que es el factor de liberación de la hormona luteinizante LHRH.

B.- Las hormonas prehipofisarias o gonadotropinas:

-hormona folículo-estimulante: FSH.

-hormona luteinizante: LH.

-hormona luteotropa: LTH. (también conocida por Prolactina).

Ambas se secretan como respuesta a la hormona liberadora procedente del hipotálamo.

C.- Las hormonas ováricas: estrógenos y progesterona, segregadas por los ovarios en respuesta a las dos hormonas de la adenohipófisis.

Las diferentes hormonas se segregan con ritmos muy diferentes según las etapas del ciclo menstrual, (GUYTON, 43).

CICLO OVARICO.-

El período reproductor normal de la mujer se caracteriza por cambios de periodicidad mensual en la intensidad de secreción de hormonas femeninas, y los correspondientes

cambios en los órganos sexuales. A este comportamiento rítmico se le conoce como ciclo sexual femenino (o menos correctamente como ciclo menstrual), (GUYTON, 43).

La duración de este ciclo es de 28 días y los resultados importantes de este ciclo sexual femenino son: en primer lugar, hace que un sólo óvulo maduro sea liberado de los ovarios cada mes, de tal manera que pueda empezar a crecer cada vez un feto.

En segundo lugar, el ciclo sexual prepara adecuadamente el endometrio uterino para la implantación de un huevo fecundado en el momento adecuado del mes, (GUYTON, 43). Este ciclo sexual depende de las hormonas gonadotropinas hipofisarias, de tal manera que los ovarios que no son estimulados por tales hormonas se conservan inactivos; ello ocurre durante la infancia, cuando la hipófisis casi no segrega hormonas.

Aproximadamente cada 28 días, las gonadotropinas prehipofisarias estimulan nuevos folículos, llamados de Graaf, para que empiecen a crecer en los ovarios. Sobre el decimo-cuarto día del ciclo sucede la rotura de uno de tales folículos liberándose así un óvulo listo para ser fecundado. Durante la fase de crecimiento de los folículos, las hormonas que se segregan son los estrógenos; después de la ovulación el cuerpo amarillo continúa segregando estrógenos y progesterona bajo la influencia de las gonadotropinas. Después de otras dos semanas

el estímulo de las gonadotropinas desaparece, con lo cual decrece mucho el nivel de hormonas ováricas, y comienza la menstruación. A continuación comienza un nuevo ciclo, (GUYTON, 43) y (CHANNING, 44). Gráfica 4.

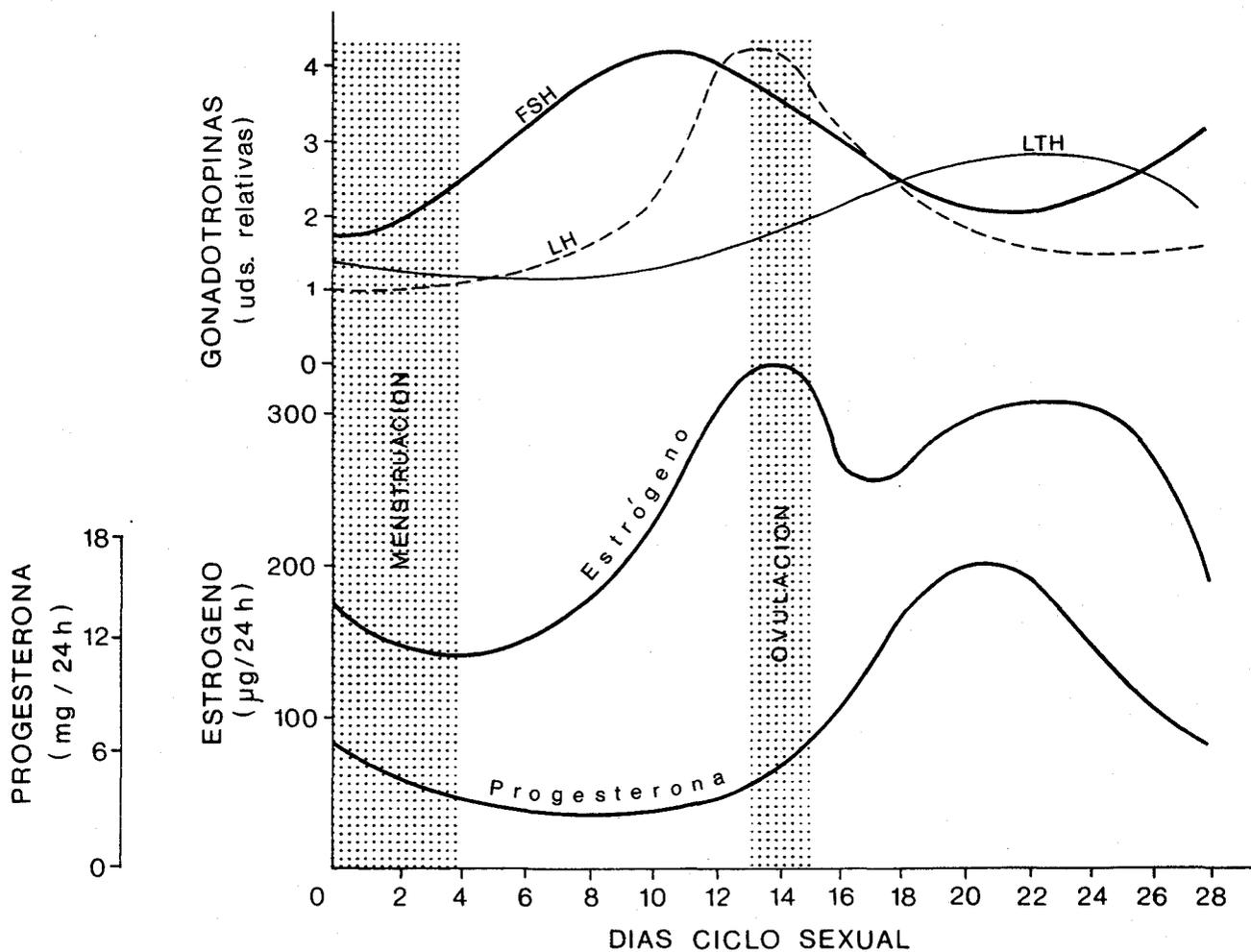
FUNCIÓN DE LAS HORMONAS OVARICAS Y SU EFECTO SOBRE LA MAMA.-

La principal función de los estrógenos es provocar proliferación celular y crecimiento de los tejidos de los órganos sexuales y de otros tejidos relacionados con la reproducción. La progesterona se relaciona casi exclusivamente con la preparación del útero para el embarazo, o de las mamas para la lactancia. Los estrógenos provocan en las mamas depósitos de grasa, desarrollo del estroma y crecimiento de un amplio sistema de conductos; y tienen poco efecto sobre el desarrollo de los lobulillos y los alveolos de la mama. Por esta razón, los estrógenos, a diferencia de la progesterona y prolactina, no completan el trabajo de convertir las mamas en órganos reproductores de leche, (HOEFFKEN, 40).

La progesterona estimula el desarrollo final de los lobulillos y alveolos de la mama; sin embargo, no provoca en realidad secreción de leche por los alveolos, pues ésta sólo ocurre después que la mama preparada es estimulada secundariamente por la prolactina de la adenohipófisis. También la progesterona influye en que la mama aumente de volumen por aumento de líquido en el propio tejido subcutáneo, además del desarrollo secretorio de lobulillos y alveolos, (GUYTON, 43).

GRAFICA 4.-

CAMBIOS CICLICOS EN LAS SECRECIONES OVARICAS Y
ADENOHIPOFISARIAS DE LAS HORMONAS QUE INTERVIENEN
EN EL CICLO SEXUAL FEMENINO=
(GUYTON, 43)



CAMBIOS EN LA ESTRUCTURA MAMARIA DURANTE EL CICLO OVÁRICO.-

El ciclo ovulatorio debe considerarse como un conjunto de cambios biológicos orientados a la instauración y mantenimiento de la gestación. La mama experimenta cambios que, aunque de forma muy incipiente, indican su preparación para una eventual gestación, (CALAF, 45).

Los fenómenos tisulares inducidos en la mama por las hormonas ováricas tienen una similitud con los endometriales. Sin embargo, los conocimientos que se tienen sobre el control hormonal de la mama son mucho menores que los que se poseen sobre el endometrio.

Las razones para ello son diversas, pero destacan: la dificultad para la obtención de muestras de tejido en momentos determinados del ciclo, el comportamiento no homogéneo de las distintas zonas de la mama, y la confusión entre los elementos que participan de los distintos estadios funcionales de la mama: menstrual, gestacional y lactacional, (CALAF, 45).

Durante la fase folicular o proliferativa se induce la multiplicación celular, especialmente de las células canaliculares, mientras que en la fase luteínica o regresiva, la progesterona provoca la aparición de engrosamientos prealveolares al final de los canalículos, y limita la proliferación epitelial de los mismos y el edema del tejido intersticial interlobulillar, (CALAF, 45)

Clinicamente estos cambios se expresan con una ingurgitación periovulatoria que se mantiene y puede incrementarse en la fase luteínica hasta el inicio de la menstruación. Estos fenómenos son más evidentes en las etapas extremas de la vida reproductiva (pubertad y climaterio) y en los casos de alteraciones menstruales, (GUYTON, 45).

CAMBIOS MAMARIOS DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA;

Pocas semanas después de la concepción, los efectos de embarazo se ponen en evidencia en las mamas. Se tornan más llenas y firmes. Las glándulas de la piel de la areola se oscurece. Los pezones se agrandan y se hacen más erectos. Las mamas se agrandan constantemente a medida que los lobulillos aumentan de tamaño y en número, adaptándose de esta manera el tejido glandular a la producción de leche.

Este crecimiento está influenciado por:

- La gran cantidad de estrógenos que produce la placenta.
- La hormona del crecimiento.
- La prolactina.
- Glucocorticoides suprarrenales e insulina.

y es particularmente importante hasta el primer semestre de la gestación; a partir de entonces se hace más paulatina.

Así como que para el desarrollo final de la mama como órgano secretor de leche es precisa la acción adicional de la progesterona. Para que se produzca la secreción lác-

tea es necesario el efecto de la prolactina liberada por la hipófisis materna.

La concentración plasmática de la prolactina aumenta de manera constante desde la quinta semana del embarazo hasta el parto. La primera secreción de las mamas después del parto es el calostro amarillento.

El no haber leche durante el embarazo está motivado por los efectos inhibidores de la progesterona y los estrógenos, que al existir en tan gran cantidad sobrepasan los efectos lactógenos de la prolactina. Al despenderse la placenta desaparece tal efecto inhibidor y la prolactina desarrolla plenamente su acción lactógena.

La secreción láctea tiene lugar mediante liberación apocrina de unas vesículas que están rodeadas de una membrana que se rompe vertiendo su contenido a la luz de los conductos galactóforos, los cuales se ensanchan, quedando los senos lactíferos como reservorios de leche.

Con la supresión de la lactancia comienza la reducción del volumen de la mama en los acinos glandulares, mientras que los conductos galactóforos tardan más en reducir su calibre.

INVOLUCIÓN SENIL DE LA MAMA.-

Normalmente empieza al comienzo del climaterio, coincidiendo con el cese de la actividad hormonal. En este momento las mamas disminuyen algo de tamaño y se hacen menos densas.

Con estos cambios postmenopáusicos en las mamas, existe frecuentemente una disminución del número y tamaño de los campos glandulares, es decir, de los acinos y conductos galactóforos, rodeándose de fibrosis periductal. Aumenta el tejido graso; los septos conjuntivos son cada vez más delgados y escasos, perdiendo su misión de sostén y ocasionando flaccidez mamaria

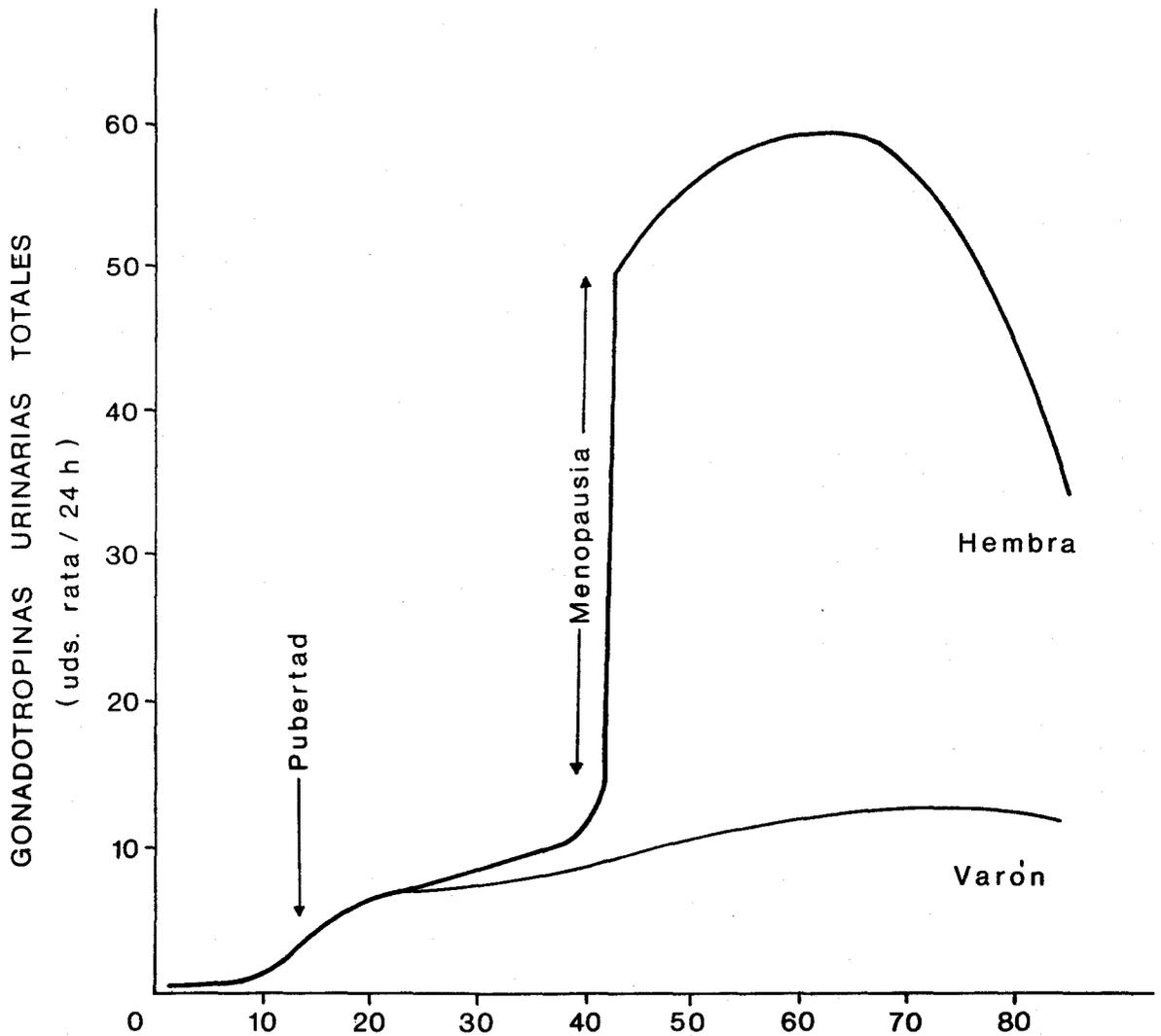
Esta involución parenquimatosa comienza en su parte medial e inferior, y continúa hacia arriba en dirección lateral.

Por otra parte, la involución puede no ser simétrica, y al persistir parénquima en una sola mama, se pueden plantear dificultades diagnósticas diferenciales. Gráfica 5.

GRAFICA 5.-

VARIACION DE LAS GONADOTROPINAS URINARIAS EN RELACION
CON LA EDAD; TANTO EN HEMBRAS COMO EN VARONES.

(GUYTON, 43)



HISTORIA NATURAL
DEL CANCER DE MAMA.-



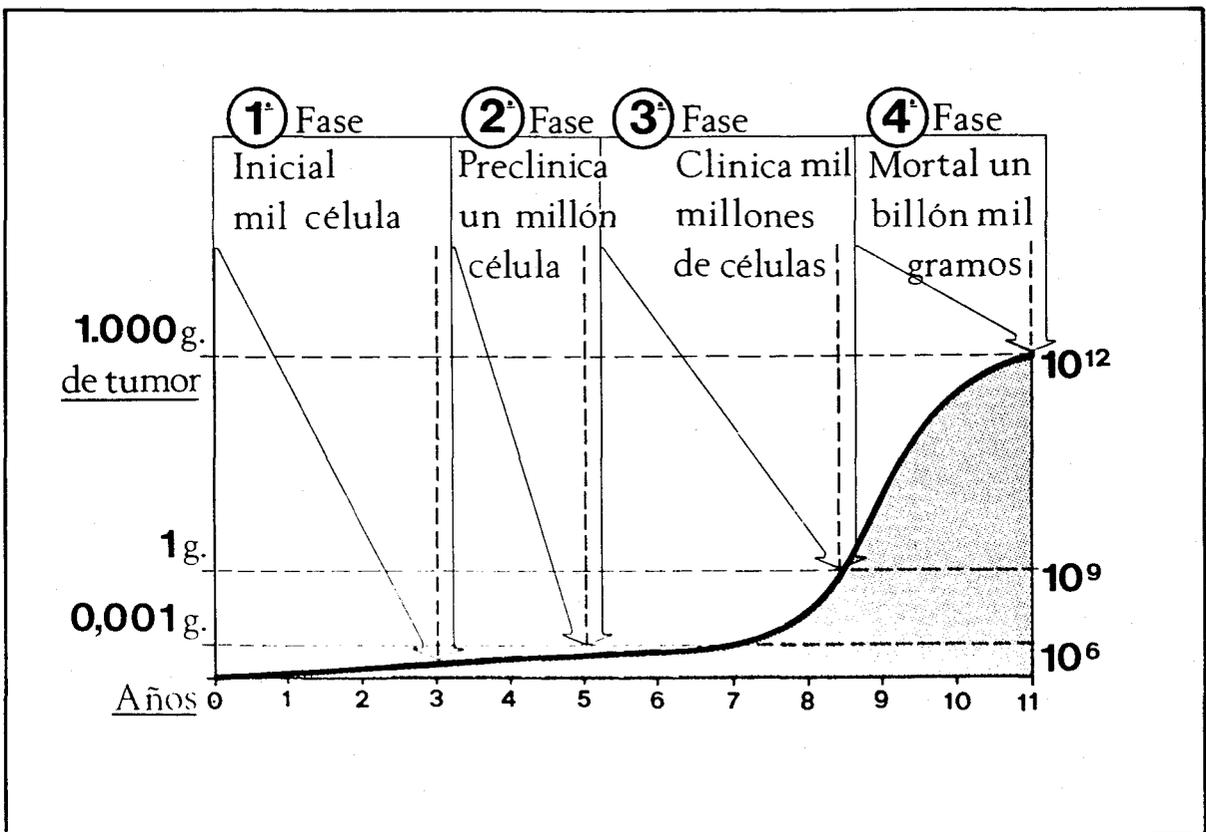
El cáncer de mama tiene una larga y natural evolución, con una alta tendencia a diseminarse con el tiempo, que le dá el carácter de enfermedad sistémica. Este concepto ha sido motivo de controversia en el sentido de considerar al cáncer de mama como una enfermedad curable. Sin duda lo es ya, puesto que una alta proporción de mujeres debidamente tratadas de su cáncer de mama, viven, sin que en el futuro de su existencia se pueda evidenciar rastro alguno de su enfermedad original, (TEJERINA, 46).

Se considera que, de manera normal, transcurren de 5 a 6 años, o tal vez más, hasta que el tumor alcanza un volumen de 0.5 cc, o bien un diámetro de 4 a 6 mm., capaz de ser detectado radiológicamente. Esta es la fase "clínica" del tumor, en la que ya existen **MIL MILLONES DE CÉLULAS MALIGNAS** para formar un gramo de tumor maligno, (TEJERINA, 46). Figura 10.

La diseminación del Cáncer en la mama ocurre por infiltración directa en el parénquima glandular por los conductos mamarios y por los linfáticos de la mama.

Las diferentes vías de diseminación nos hacen suponer la probabilidad de que el cáncer esté presente en la mama más allá de la masa palpable. Las cadenas axilares constituyen el área principal del drenaje linfático de la mama. Un 50 % de los pacientes con carcinoma de mama ten-

FIGURA 10.-



FASES DE CRECIMIENTO DE LAS CELULAS DE UN CANCER DE MAMA.

(TEJERINA, 36)

drán evidencia histológica de afectación axilar, guardando este concepto relación directa con el tamaño de la lesión primaria. Sólo el 20 % tendrán metástasis ganglionares en la cadena de la mamaria interna, que es la segunda zona en importancia de la diseminación nodal del cáncer de mama, (VERONESI, 47).

La diseminación sistémica del cáncer de mama ocurre sobre todo en los huesos, el pulmón y el hígado. (HAAGENSEN, 39). A veces estas metástasis aparecen incluso a los 10 años después de una mastectomía.

El intervalo libre de enfermedad entre el tratamiento locorregional y la aparición de metástasis será más o menos largo según la fracción de crecimiento del tumor.

Una serie de parámetros clínicos y biológicos tales como la extensión axilar, la presencia de receptores hormonales, y el contenido de DNA, nos ayudarán a predecir el comportamiento del tumor y a clasificar a las pacientes en diferentes grupos de riesgo.

Para facilitar la clasificación del cáncer de mama mediante criterios clínicos que permitan agrupar a las pacientes según datos pronósticos y actitudes de tratamiento, se pueden considerar las siguientes categorías:

- Cáncer de mama sin afectación ganglionar axilar
- Cáncer de mama con afectación axilar
- Cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio y metastásico. (CERVANTES, 1)

BLOOM y cols(48 y 49), hicieron un estudio comparativo de supervivencia entre mujeres no tratadas y las tratadas en aquella época con los métodos en uso, observando que la supervivencia media de las mujeres no tratadas fué de dos años.

De forma simbólica, pero con gran sentido práctico, se puede afirmar que toda mujer que después de asistida sobrevive los dos y medio a tres años, encontrándose bien y sin molestias, "ha ido ganando a la enfermedad", (TEJERINA, 46).

ESTADIAJE CLÍNICO.-

La primera clasificación TNM del carcinoma de mama fué propuesta por la UICC (Unión Internacionale contre le cáncer), y publicado en 1954. Después de ser generalmente aprobada se modificó en 1972 y se ratificó en 1978.

Posteriormente el sistema de estadiaje con mayor aceptación fué el propuesto por la AJCC (American Joint Commitee on Cancer)-UICC en 1986 que se basa en el sistema TNM y cuyos criterios es previsible que se sigan manteniendo durante bastante tiempo más.

La clasificación tumoral puede adaptarse a dos criterios: uno clínico, previo al tratamiento, que surge de los hallazgos exploratorios, (aunque puede complementarse con los radiológicos), y otro histopatológico una vez se ha estudiado la pieza quirúrgica resecada

La clasificación según criterios clínicos es la que tiene mayor importancia para el propósito de informar y valorar las indicaciones y técnicas quirúrgicas a emplear, así como para establecer un pronóstico de la enfermedad.

El estadiaje de la enfermedad sólo es aplicable a tumores malignos de la mama, (FERNANDEZ-CID, 18).

Sistema de Estadíos T.N.M. (AJC-UICC. 1986).

T: Tumor primario.

Tis: Carcinoma preinvasor, (in situ), carcinoma ductal no infiltrante o enfermedad de Paget del pezón sin tumor demostrable.

T₀: No hay evidencia de tumor primario.

T₁: Tumor menor o igual a 2 cm. en su mayor diámetro.

-T_{1a}: Menos de 0.5 cm. en su mayor diámetro

-T_{1b}: Entre 0.5 y 1 cm. en su mayor diámetro

-T_{1c}: Entre 1 y 2 cm. en su mayor diámetro

T₂: Tumor mayor de 2 cm pero menor o igual a 5 cm. en su mayor diámetro.

T₃: Tumor de más de 5 cm. en su mayor diámetro.

T₄: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o a la piel.

-T_{4a}: extensión a la pared torácica

-T_{4b}: edema (incluyendo piel de naranja), o ulceración de la piel de la mama, o nódulo cutáneos satélites confinados a la mama.

-T_{4c}: extensión a la piel y a la pared torácica además.

-T_{4d}: Carcinoma inflamatorio.

N: Ganglios regionales

N₀: ausencia de metástasis en ganglios regionales

N₁: metástasis en los ganglios axilares móviles homolaterales

N₂: metástasis en ganglios fijos de la axila homolateral

N₃: metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna homolateral.

La valoración post-quirúrgica se establece en base al análisis de los ganglios regionales obtenidos en la pieza quirúrgica.

pN: Ganglios regionales (valoración post-quirúrgica).

pN₀: ausencia de metástasis en los ganglios regionales

pN₁: metástasis en los ganglios axilares móviles homolaterales

pN_{1a}: Sólo micrometástasis (menos de 0,2 cm.)

pN_{1b}: metástasis mayores de 0,2 cm.

pN_{1BI}: metástasis en 1-3 ganglios menores de 2 cm.

pN_{1BII}: metástasis en 4 o más ganglios menores de 2 cm.

pN_{1BIII}: extensión más allá de la cápsula de un ganglio de menos de 2 cm.

pN_{1BIV}: metástasis en ganglios de más de 2 cm.

pN₂: metástasis en ganglios axilares fijos entre sí o a otras estructuras

pN₃: metástasis de la cadena mamaria interna homolateral

M: Metástasis a distancia

M₀: Ausencia de metástasis a distancia

M₁: metástasis a distancia incluyendo las adenopatías supraclaviculares.

Agrupaciones por estadios

ESTADIO 0 :	T _{is}	N ₀	N ₀
ESTADIO I :	T ₁	N ₀	N ₀
ESTADIO II A :	T ₀	N ₁	N ₀
	T ₁	N ₁ *	N ₀
	T ₂	N ₀	N ₀

ESTADÍO II B :	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
ESTADÍO III A :	T ₀	N ₂	M ₀
	T ₁	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁ , N ₂	M ₀
ESTADÍO III B :	T ₄	cualquier N	M ₀
	cualquier T	N ₃	M ₀
ESTADÍO IV :	cualquier T	cualquier N	M ₁

* El pronóstico de los pacientes con ganglios clasificados en estadio N_{1,m} es similar al de aquellos en estadio N₀.

DIAGNÓSTICO.-

El diagnóstico precoz y certero del cáncer de mama tiene máxima importancia si se tiene en cuenta la apremiante necesidad de discernir entre la patología benigna y la maligna, en orden a mejorar las tasas de supervivencia. Las afecciones mamarias benignas son muy frecuentes.

Tres cuartas partes de las mujeres van a presentar a lo largo de su vida algún cuadro mamario benigno y un 10-12 % un cáncer, siendo los síntomas iniciales que nota la mujer muy parecidos para ambos casos, (VERGÉ, 50).

Existen tres pilares básicos para establecer el diagnóstico de cáncer de mama, que son:

- I.- Diagnóstico clínico: que incluye la anamnesis, el cuadro clínico y la exploración física.
- II. -Diagnóstico por la imagen: que incluye sobre todo la mamografía y también otras pruebas como la ecografía, la termografía o la Xeromamografía.
- III.-Diagnóstico histopatológico: que incluye la citología aspirativa y el estudio histológico de la biopsia.

A continuación desarrollaremos dichos puntos.

I. -DIAGNÓSTICO CLÍNICO.-

La historia clínica cuidadosamente confeccio-

nada es tan importante en las enfermedades de la mama como en cualquier otra enfermedad. Por lo general la paciente descubre el carcinoma por casualidad, con ocasión de realizar su higiene corporal diaria, o después de autoexplorarse al haber recibido un mínimo traumatismo. En cualquier caso, la presencia de tumor palpable es el hallazgo más común en la historia y el examen físico de las pacientes con carcinoma de mama, (CERVANTES, 1).

ANAMNESIS. -

No sólo va dirigida al estudio de la enfermedad motivo de la consulta, sino también a la investigación de todos los antecedentes que puedan ayudar al diagnóstico diferencial, y sobre todo al descubrimiento de los factores que consideramos de riesgo, (FERNANDEZ-CID, 18).

La anamnesis debe incluir:

a) **Edad:** es importante en orden a la valoración del riesgo, que es inversamente proporcional a la edad cronológica de la paciente.

b) **Ficha obstétrica y ginecológica:** la cual debe recoger información sobre la edad de aparición de la menarquía, las características del ciclo menstrual, la existencia de relaciones sexuales y el uso de métodos anticonceptivos, número y características de los embarazos, edad al primer parto, tipo de lactancia y su duración, etc. También se debe interrogar acerca de las enfermedades o alteraciones ginecológicas sufridas por la

paciente.

El hecho de coexistir con un embarazo el momento de la consulta tiene gran interés, ya que va a condicionar el esquema terapéutico a seguir. En este sentido, la edad prolongada de la paciente en el momento de la menopausia, es decir una historia estrogénica prolongada, es también importante porque puede condicionar el protocolo terapéutico.

c) Características sociales: se deben incluir los orígenes geográficos raza, profesión, y clase social.

d) Antecedentes familiares: la investigación de la patología mamaria benigna, y sobre todo la maligna, en la propia generación de la paciente y, como mínimo, en las dos generaciones previas, tiene gran valor clínico.

d) Antecedentes patológicos mamarios: investigar la existencia de mastitis, displasias y traumatismos mamarios; si fueron tratados médica o quirúrgicamente, recabando el informe médico, y si existe, el histopatológico. Se hará constar si hubo antecedentes mamarios malignos, la fecha de presentación del proceso y los métodos que se emplearon para su diagnóstico y tratamiento.

e) Antecedentes patológicos extramamarios: se consideran de mayor interés los siguientes: infecciones frecuentes,

especialmente las víricas, hepatopatías agudas y/o crónicas, estados de hiperestrogenismo, situación de inmunodepresión comprobados, frecuencia de tumores malignos de otra localización, y en definitiva, cualquier patología asociada que pueda condicionar la aplicación del protocolo terapéutico, tales como estados de insuficiencia cardio-respiratoria o renal.

f) **Antecedentes tóxicos y farmacológicos:** aparte del interrogatorio clásico sobre el hábito de fumar, alcoholismo y consumo de drogas, tiene especial interés el consumo de sedantes y depresores del sistema nervioso central, concretamente en el caso de galactorrea secundaria. El consumo de hormonas, en especial aquellas que determinen una situación de hiperestrogenismo, y la exposición a radiaciones tanto las empleadas con fines diagnósticos como terapéuticos, merecen especial atención.

g) **Enfermedad actual:** reviste interés fundamental conocer el tiempo transcurrido desde la aparición del primer síntoma y/o el descubrimiento del tumor hasta la primera visita, así como si ha experimentado crecimiento y si éste fué rápido o lento.

El primer síntoma de la enfermedad, que es el que motiva la consulta, es el tumor o nódulo en un 75 % de los casos, y en mucha menor proporción, la retracción del pezón o la mastalgia.

SÍNTOMAS CLÍNICOS INICIALES.-

TUMOR: La lesión neoplásica se suele presentar como una masa única, unilateral, dura, de contornos irregulares, indolora y que no se moviliza con independencia del tejido mamario, (CERVANTES, 1). Ocasionalmente las pacientes no se detectan tumores hasta que éstos no superan los 5 cm. de diámetro. Hay un considerable número de pacientes que detectan la tumoración mediante el autoexamen que se hacen periódicamente.

Toda tumoración o nódulo aparecido en la mama debe considerarse en principio como un carcinoma mientras no se demuestre lo contrario, (PATEL, 51).

DOLOR: aunque generalmente se considera que una afección dolorosa mamaria es típica de un proceso benigno, esto no siempre es así, ya que algunos cánceres mamarios producen dolor. Como síntoma inicial, el dolor ha sido estudiado por RIVER, (52) y CORRY, (53). Ambos autores han recalcado al dolor como síntoma inicial del cáncer de mama.

Hay algunas características que nos orientan a pensar en una posible malignidad del tumor si el dolor es:

- Unilateral
- Sin relación con el ciclo menstrual
- De corta evolución.

De cualquier forma no parece que el dolor sea un síntoma muy importante para el diagnóstico de esta enferme-

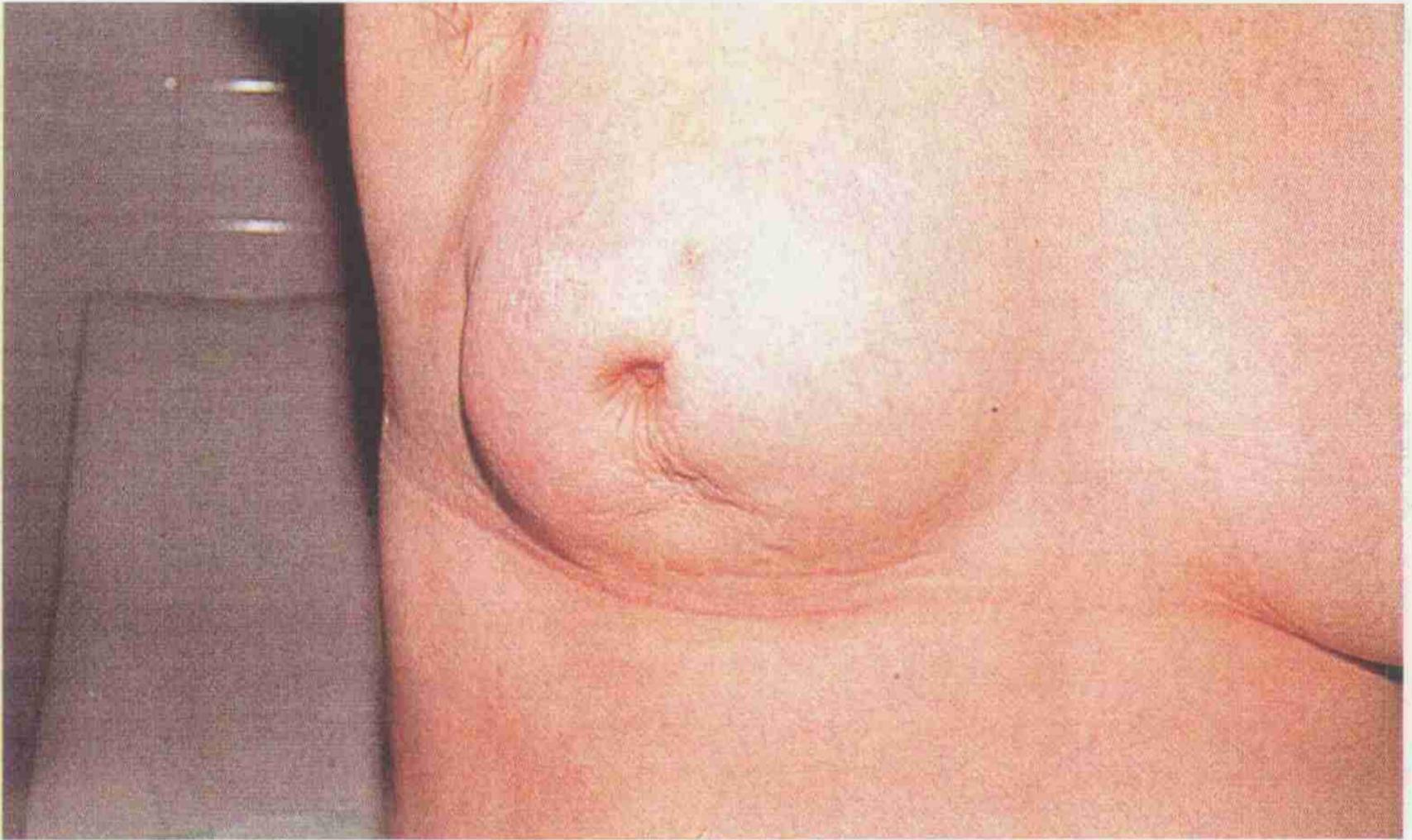
dad, y aún su forma más sugestiva se presenta tan infrecuente que no se le debe dar demasiado crédito.

RETRACCION: este fenómeno puede manifestarse como depresión de la piel hundimiento de la mama o retracción del pezón. Las mujeres ocasionalmente observan retracciones del pezón, pero por lo general no descubren la retracción de la piel ni la distorsión del contorno de la mama, aún cuando éstas sean exageradas. Figura 11.

FLUJO POR EL PEZON: se agrupan bajo esta denominación todos los rezumamientos no lácticos que tienen lugar fuera de la lactancia y del puerperio. No es un síntoma frecuente. Se presenta en un 3 % de las pacientes que consultan por problemas mamarios. El flujo por el pezón con significación patológica generalmente escapa de forma espontánea a través de él, mientras que el flujo que debe ser provocado, por lo general no es patológico, (HAAGENSEN, 39).

Las características de la secreción constituyen un rasgo distintivo importante. Existen dos tipos de flujo que son los más comunes: el seroso y el sanguinolento. El primero de ellos se debe frecuentemente a un papiloma intracanalicular del área subareolar. El flujo sanguinolento suele ser de color castaño, y no necesariamente implica lesión maligna, ya que puede tratarse de la proliferación epitelial que constituye uno de los componentes de la enfermedad quística, o de ectasia de

FIGURA 11.-



GRAVE RETRACCION DERMICA CON INVAGINACION DEL PEZON
EN UNA PACIENTE CON CANCER DE MAMA.

los conductos mamarios, o de la ingurgitación mamaria de los últimos meses del embarazo.

A veces la secreción sanguinolenta se debe a una proliferación epitelial maligna intracanalicular tal como el carcinoma papilar intracanalicular, (HAAGENSEN, 39).

La secreción por el pezón de tipo acuosa e incolora sugiere origen carcinomatoso de la misma, según LEWISON Y CHAMBERS, (54), aunque sea extraordinariamente infrecuente.

ENROJECIMIENTO DE LA PIEL: en los casos de pacientes que tienen un carcinoma de mama, el enrojecimiento de la piel se considera como un signo de enfermedad avanzada, aunque el cuadro clínico no sea el del carcinoma del tipo inflamatorio.

SINTOMAS DEBIDOS A METÁSTASIS: el dolor por metástasis vertebrales es otro tipo de síntoma inicial de un carcinoma de mama. Puede estar localizado en la espalda o en la pelvis, o puede irradiarse a miembro inferior.

EXPLORACIÓN FÍSICA.-

Parecería lógico pensar que el examen clínico de la mama por su situación no debería plantear dificultades, pero en realidad, la exploración mamaria es difícil, y su complejidad reside en diferenciar clínicamente el tejido glandular normal del patológico.

Otra de las dificultades radican en la posible sobrecarga adiposa y en la hipertrofia glandular, situaciones que pueden menoscabar la interpretación manual de la mama. De tal forma es así, que un nódulo es más fácil de reconocer en una mujer de edad o de senos flácidos, que en una joven de mamas exuberantes, (HAAGENSEN, 39).

La exploración física comprende:

- Inspección de la mama.
- Palpación de la mama.
- Palpación de axilas.
- Exploración general.

INSPECCIÓN DE LA MAMA: se realizará con la paciente desvestida hasta la cintura, sentada en un taburete, con el tronco vertical y los brazos caídos a lo largo del tronco. Otras posiciones son en decúbito supino y los brazos levantados sobre la cabeza y en posición de "jarra". De esta manera se compara el aspecto de ambas mamas.

El examinador debe comparar el contorno de ambas mamas, siguiéndolas desde el pliegue axilar anterior hacia la línea media de cada lado. La mama hundida del carcinoma avanzado de crecimiento lento y la mama agrandada y edematosa del carcinoma agudo inflamatorio son evidentes de inmediato, pero los signos ligeros de retracción debidos a lesiones más recientes no son tan evidentes. En determinados casos existe a-

simetría mamaria sin valor patológico, ya que obedecen a defectos constitucionales anatómicos.

Otros puntos en los que debe reparar el examinador son: la circulación venosa subcutánea, enrojecimiento y edema de la piel y alteraciones en los pezones. Las neoplasias de mama que crecen rápidamente determinan una hipervascularización sanguínea; los cistosarcomas parecen tener una especial tendencia a provocar un éstasis venoso subcutáneo mamario.

El enrojecimiento y la elevación de la temperatura de la piel, aunque son sugestivos de patología mamaria benigna, en ocasiones se presentan también en las neoplasias, como es el caso del carcinoma inflamatorio, o como resultado de la necrosis o infección dentro de la lesión.

El edema de la piel causado por el bloqueo de los linfáticos subdérmicos se puede desarrollar tanto en infecciones mamarias como en el carcinoma avanzado, y generalmente comienza dentro de la areola, o justo en dirección caudal respecto de ella, en la zona más declive de la mama. Es asimismo importante buscar desviaciones, retracciones o inversiones en los pezones, que pueden denotar incluso carcinoma de Paget del pezón, HAAGENSEN, (39). Pero lo corriente es encontrar retracción, es decir un pezón hundido hacia la profundidad glandular, tanto más importante cuanto más reciente y fija sea, PATEL, (51).

PALPACION MAMARIA: debe hacerse con la paciente en posición de decúbito supino con los brazos elevados por encima de la cabeza. La mama en toda su extensión debe ser palpada con las yemas de los dedos, mientras yace relativamente aplanada y equilibrada sobre la pared del tórax.

La región subareolar y la porción de la mama justo caudal a la areola, son zonas que deben ser palpadas tanto en decúbito supino como sentada, ya que a este nivel, la estructura mamaria es, por lo normal, comparativamente más laxa y menos densa que el resto, y un virtual tumor de pequeño tamaño situado en el tejido subareolar puede ser casi impalpable en la posición de supino, mientras que se percibe fácilmente con la paciente en posición sentada.

En general puede decirse que la enfermedad neoplásica de la mama toma la forma de un tumor único dominante, mientras que el aumento de nódulos debidos a cambios fisiológicos afecta un área considerable en una mama. Las principales características a explorar son:

Tamaño.-

Forma.-

Delimitación.-

Consistencia.-

Movilidad.-

Fijación.-

Situación.-

Adenopatías.-

II.- DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN.-

MAMOGRAFÍA.-

La mayor esperanza para mejorar la supervivencia del cáncer de mama es la detección temprana del mismo, y la mamografía es el método más adecuado tanto para el screening de grandes núcleos de población, como para identificar inicialmente el cáncer mamario, (BAKER, 55); (TABAR, 56). Se ha estimado que en términos generales dicho procedimiento detecta el cáncer de mama dos años antes de que sea palpable, (CIATTO, 57).

Desde que SALOMON y GERMAN en 1913 incorporaron la radiología al estudio de la mama, han ido apareciendo periódicamente nuevos avances y técnicas más sofisticadas, como es el caso de STAFFORD WARREN, radiólogo de la universidad de Rochester, EE. UU., que fué el primero que empleó la mamografía en 1930, (58). Sin embargo no fué utilizada de forma amplia por problemas técnicos. En 1960, ROBERT EGAN introdujo un método para practicar estudios radiológicos de los senos, empleando altos miliamperajes y bajos kilovoltajes, (59). La primera unidad radiológica para la práctica de la mamografía fué diseñada por GROSS, (60), y en ella utilizó un ánodo de molibdeno y un dispositivo para la compresión de la mama durante la exposición, con el fin de eliminar el movimiento y mejorar la calidad de imagen. Otro progreso importante se hizo en 1972, y fué la introducción de la mamografía de filme-pantalla, que permitió el procesamiento automático rápido,

exposiciones más breves e imágenes más nítidas, (WEISS, 61).

La compresión adecuada del seno es esencial para la mamografía, pues con ella se inmoviliza la mama, se separan tejidos para mostrar lesiones pequeñas, se mejora la calidad de imagen al disminuir la radiación dispersa y se reduce la dosis de radiación al disminuir el espesor del tejido mamario, (BASSET, 62).

Hasta el momento, ninguna técnica diagnóstica ha sido capaz de igualar a la mamografía en sensibilidad y especificidad para la detección de lesiones no palpables. A pesar de su alta especificidad y sensibilidad, una mamografía negativa no excluye la posibilidad de tener un carcinoma, y los datos clínicos deben complementar siempre a los hallazgos radiológicos. Por otra parte la mamografía debe preceder siempre a la biopsia, pues ayuda a evaluar la mama contralateral, sirve para buscar lesiones ocultas e informa de la probable afectación de los linfáticos dérmicos, (CERVANTES, 1)

Características de las lesiones benignas y malignas.-

Las características radiológicas de un cáncer pueden dividirse en signos primarios, secundarios e indirectos. Los primeros incluyen una masa con densidad radiográfica relativamente grande, microcalcificaciones o ambas. Los secundarios se manifiestan en forma de engrosamiento y re-

tracción de la piel, normalmente detectados también a simple vista, y que no nos ocuparemos de ellos. Los signos indirectos sutiles, que quizá sea la única manifestación de un cáncer no palpable, incluyen distorsión de la arquitectura del seno y la aparición de una neo-densidad.

Signos radiográficos primarios: El borde irregular o espiculado constituye el signo mamográfico más importante que señala que una masa en un seno es maligna.

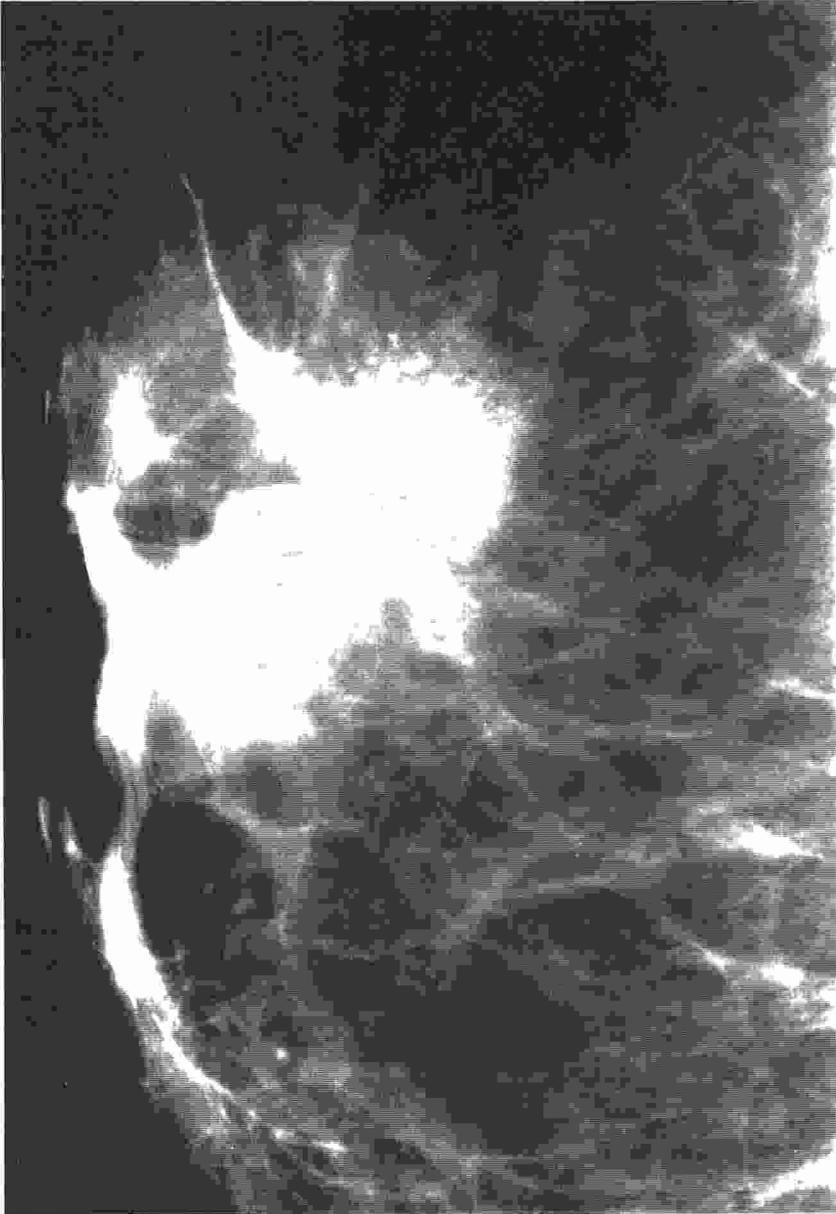
Cuanto más infiltrante sea la lesión, más espículas tendrá el margen de la lesión en el mamograma, (GOLD, 63).

Las calcificaciones cancerosas pueden aparecer con una masa o sin ella, (STOMPER, 64). De manera típica, las microcalcificaciones son numerosas y en grupos con diversos tamaños y formas, y pueden tener una configuración ramificada. Cuanto más calcificaciones haya en un grupo, mayor será la posibilidad de que sea de naturaleza maligna.

El grupo puede definirse como tres o más calcificaciones en un área de 0,5 cm². Figura 12.

Las calcificaciones no cancerosas tienen una distribución más uniforme en sus agrupamientos. Las secreciones benignas dentro de los conductos generan calcifica-

FIGURA 12.-



MICROCLCIFICACIONES EN EL SENO DE UN CARCINOMA
ESCIRRO DE LA MAMA. RETRACCION DE LA AREOLA.

(HOEFFKEN, 40)

ciones gruesas, lineales y anulares. Las calcificaciones de los fibroadenomas por lo común son más gruesas, STOMPER, (64).

Signos radiográficos indirectos: incluso el 20% de los cánceres no palpables pueden identificarse en los mamogramas por signos indirectos sutiles que incluyen: distorsión de la arquitectura, asimetría del parénquima, un foco unilateral de uno o más conductos notables, y una neodensidad de evolución activa, (SICKLES, 65).

Para reconocer estos signos suele ser necesario contar con mamogramas previos para su comparación. Cuando los datos no cambian desde los primeros estudios, a veces no se precisan biopsias redundantes; por esto conviene conservar estos documentos.

Errores en la interpretación de las mamografías.-

Las masas con bordes espiculados o poco definidos suelen ser cancerosas, pero a veces se identifican imágenes semejantes en el caso de cicatrices radiales, adenosis esclerosante, o necrosis grasa postraumática de la mama. Los cánceres menos infiltrantes pueden tener bordes apenas irregulares o incluso perfectamente demarcados.

En ocasiones el carcinoma está tan bien circunscrito, que remeda una lesión benigna. En este sentido, habría que considerar a los carcinomas papilares, medulares y

coloides, (BASSET, 62).

Las calcificaciones de las formaciones fibroquísticas pueden remedar las del cáncer, y hacer que los mamogramas sean falsamente positivos. Figuras 13, 14, 15 y 16.

Localización de lesiones con aguja previa a la biopsia.-

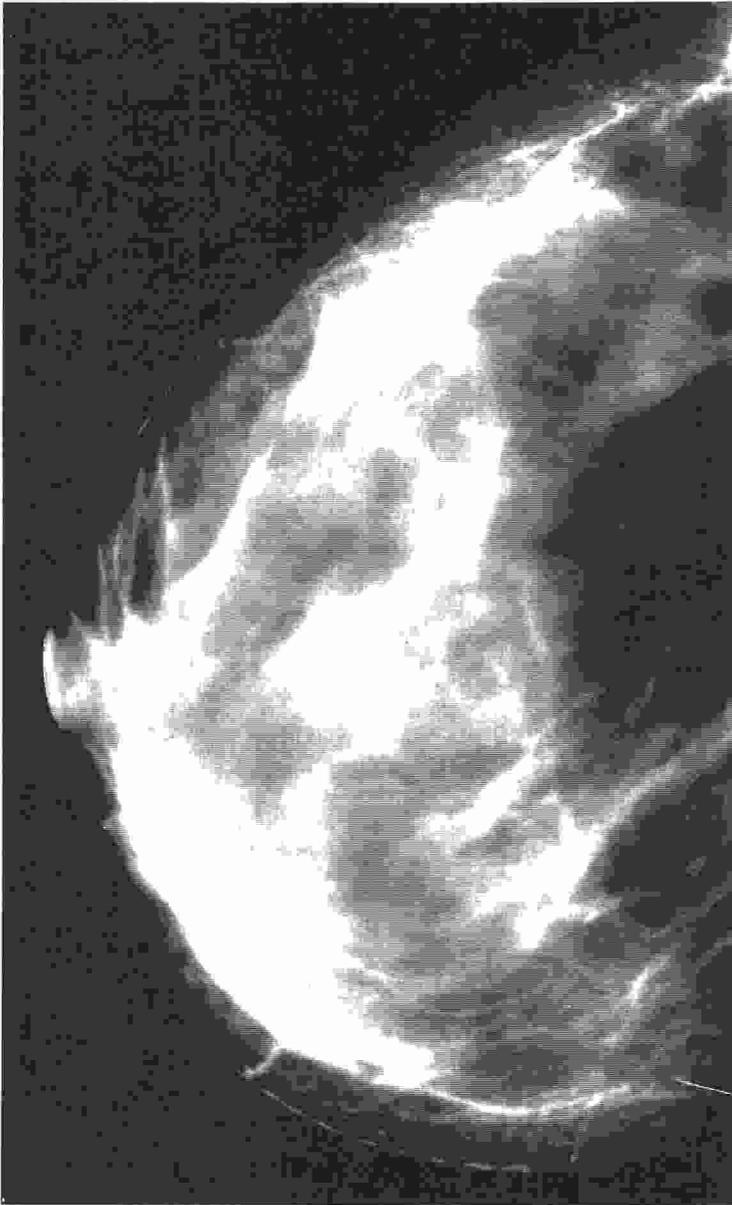
La localización de una lesión con la aguja, combinada con control mamográfico es útil en la obtención de tejido de cualquier lesión sospechosa que se detecte en este tipo de estudios, pero que no se identifique en la exploración clínica. La finalidad de la localización comentada es asegurar la evaluación ablativa y patológica de la lesión oculta, con la mínima deformidad posible del seno, (BERGER, 66).

Las aplicaciones de esta localización con aguja incluyen:

- 1) empleo directo de la aguja cuya punta se introduce lo más cerca posible de la lesión fijándose a la piel con un punto de sutura, previa comprobación mamográfica de su situación correcta, lo cual sirve como referencia para una posterior extirpación, (THREATT, 65).

Recientemente la tecnología ha avanzado en este campo, introduciendo una aguja que incorpora un sistema de "anzuelo" en su punta que sería activado para fijarse al

FIGURA 13.-



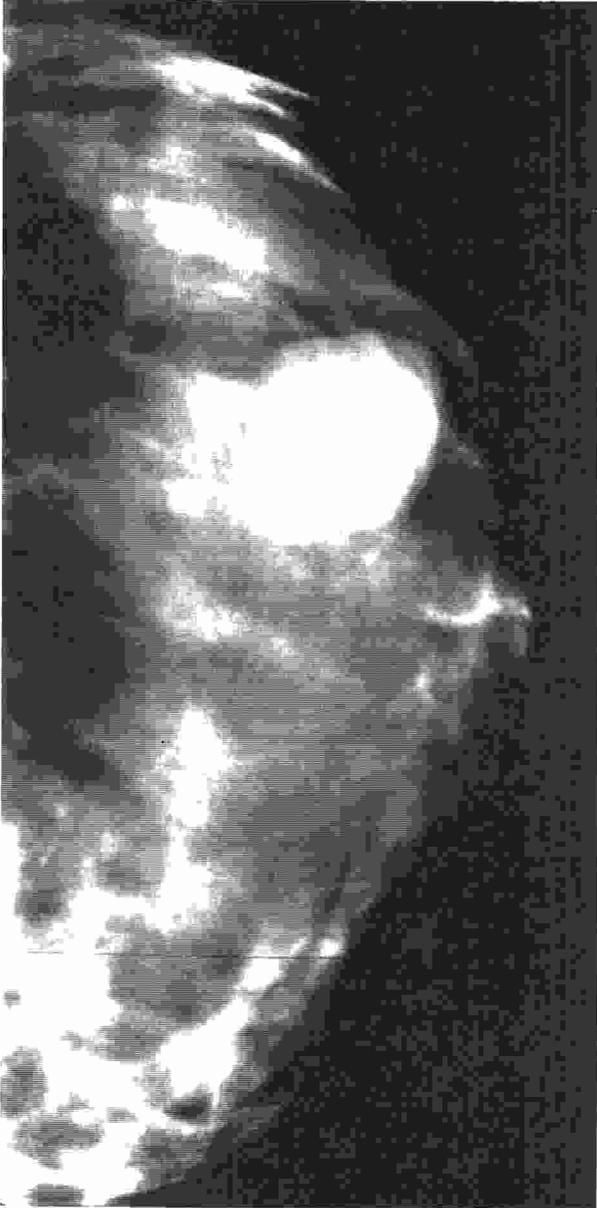
MAMOGRAFIA NORMAL. PROYECCION LATERAL.
(HOEFFKEN, 40)

FIGURA 14.-



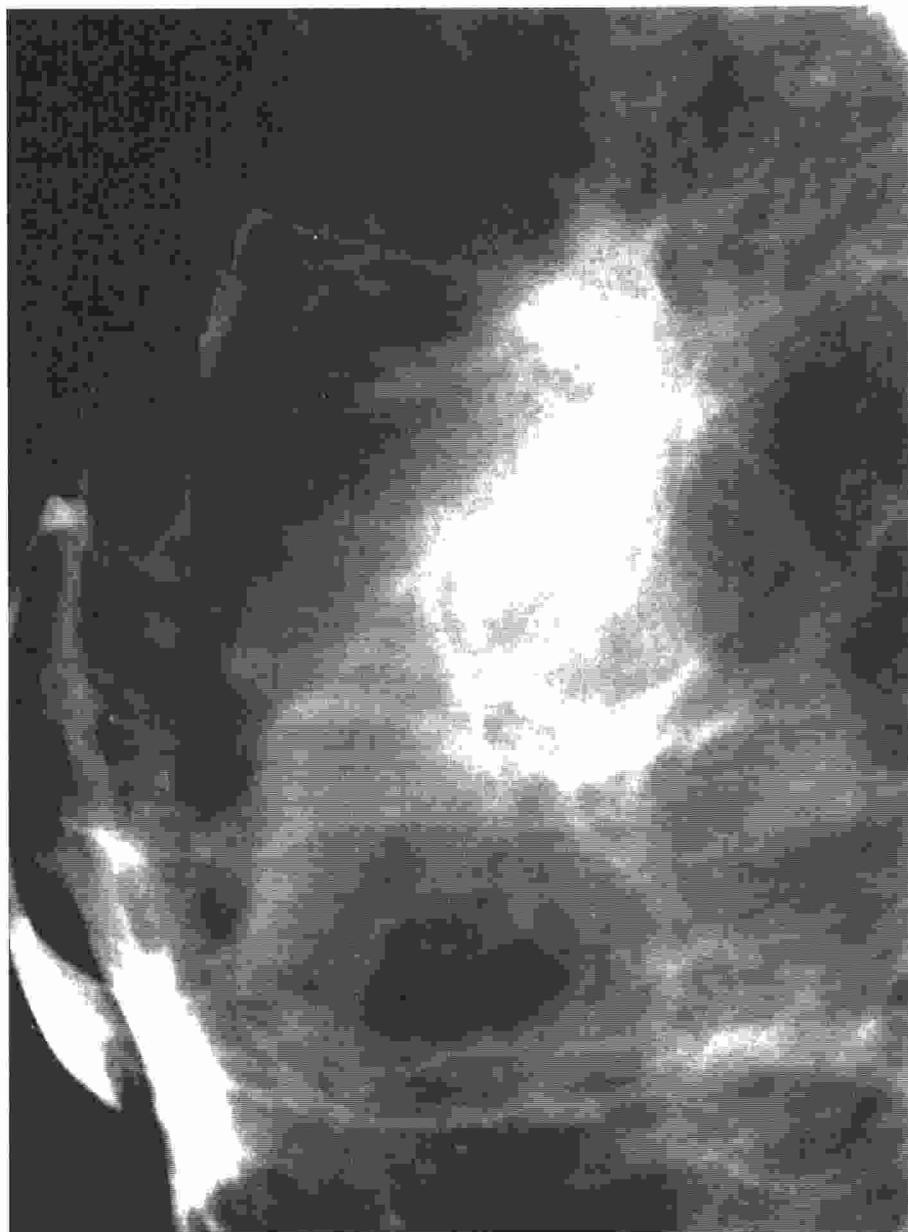
MAMOGRAFIA NORMAL. PROYECCION CRANEO-CAUDAL.
(HOEFFKEN, 40)

FIGURA 15.-



MAMOGRAFIA DE NODULO BENIGNO:FIBROADENOMA
(HOEFFKEN, 40)

FIGURA 16.-



MAMOGRAFIA CON NODULO IRREGULAR DE MARGENES ESPICULADOS
TIPICO DE UN CARCINOMA LOBULILLAR CON CRECIMIENTO ESCIROSO
(HOEFFKEN, 40)

lugar de la lesión una vez comprobada su colocación correcta.

2) el método de la "mancha", que conlleva la inyección de 0,1 ml del colorante azul de metileno a través de la aguja previamente colocada, igualmente como referencia visual ante la biopsia a cielo abierto, (EGAN, 66).

Una vez extirpada la lesión se toma una nueva mamografía de la pieza para confirmar que va incluida en la misma.

XEROMAMOGRAFÍA.-

Consiste en un procedimiento electrofotográfico que registra la imagen radiológica. Para ello se utiliza una delgada lámina de selenio amorfo que por medio de vapor se aplica encima de una placa de aluminio como portador principal de la lámina. La capa de selenio "sensibiliza" mediante carga en la oscuridad de unos 600 a 800 voltios. Debido a la elevada resistencia específica del selenio, la carga permanece constante en la superficie de la lámina, siempre que se mantenga en la oscuridad. Si la capa de selenio cargado se coloca en una caja de paredes opacas a la luz, y se somete a radiación ionizante, se convierte en conductora de la electricidad y se descarga hacia la lámina metálica portadora. La imagen "de carga" se hace visible espolvoreando un polvo fino, (llamado "matizador"), de partículas coloreadas muy finas, eléctricamente cargadas. El revelado sólo dura 10

seg. y para utilizarla como documentación permanente, la imagen puede reproducirse sobre papel.

Este método diagnóstico goza de las siguientes ventajas:

- representación de una gran amplitud de objeto.
- representación nítida, incluso de pequeñas diferencias estructurales.
- poca dosis radiactiva.
- obtención simple y rápida de la imagen sin cámara oscura. Figura 17.

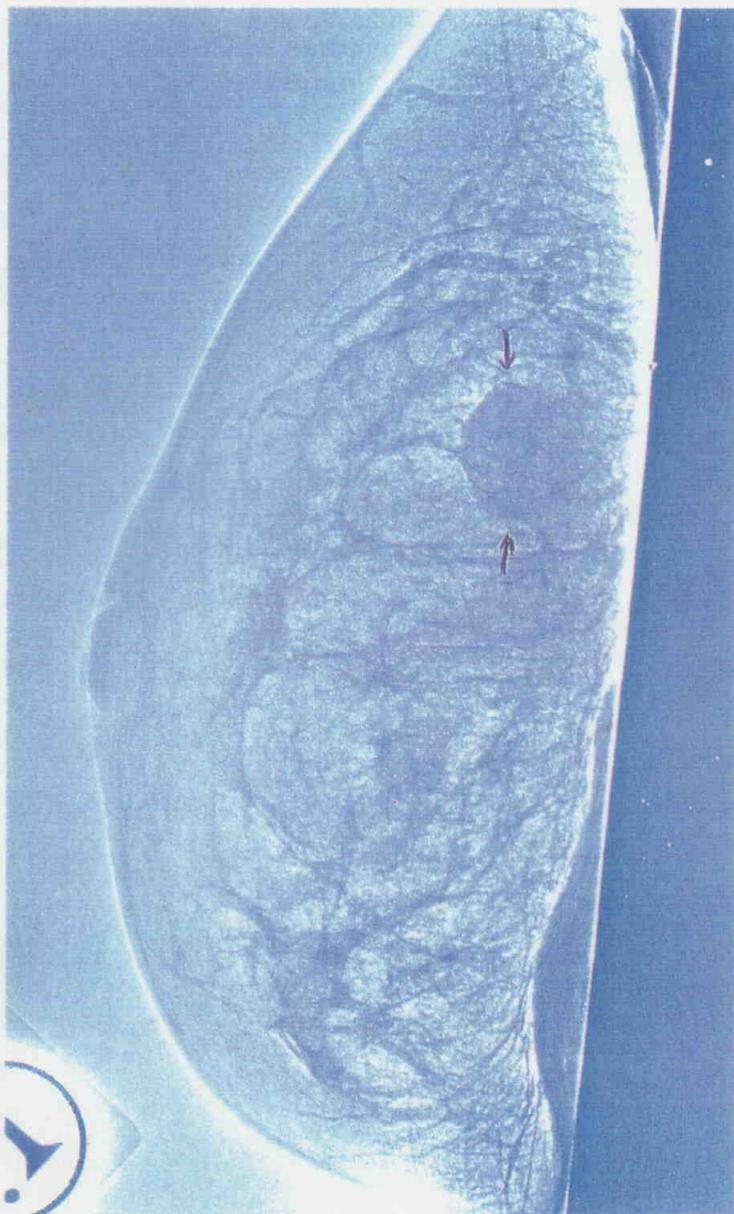
ULTRASONOGRAFÍA.-

Las mamas fueron de los primeros órganos estudiados por ultrasonidos, pero en sensibilidad y especificidad fueron mucho menores que la mamografía, (BASSET, 62).

La ecografía no es apropiada como técnica de screening en pacientes asintomáticas, ni puede diferenciar con certeza entre lesiones malignas y benignas. Las limitaciones del ultrasonido en la detección del cáncer de mama radican en: resultados insatisfactorios en senos grasos, incapacidad de mostrar microcalcificaciones, detección inconsistente de lesiones menores de un centímetro.

La ultrasonografía es más eficaz como complemento de la mamografía para saber si las masas palpadas son

FIGURA 17.-



XEROMAMOGRAFIA. NODULO DE FIBROADENOMA.

quísticas o sólidas. Puede ser también útil para la vigilancia de los senos de jóvenes menores de 25 años y mujeres embarazadas, por carecer de toxicidad radiactiva.

Con la ecografía, los matices de precisión que se consiguen para diferenciar masas sólidas de líquidas llegan al 96-100 % ; detecta los quistes líquidos menores de 2 cm. y las características de los mismos, (límites, forma), y sobre todo, la ecogenicidad de su interior, y la identificación de ecos en sentido distal a la lesión, (HILTON, 67).

Las características ecográficas del carcinoma dependen de su tipo histológico. El cáncer de mama es casi siempre hipoeoico y puede ser semejante en su ecotextura al tejido graso, de ahí su dificultad para diferenciarlos claramente. Los carcinomas infiltrantes canaliculares tienen bordes anteriores irregulares moderadamente penetrantes, pero desiguales; sin embargo, sus bordes posteriores son indiferenciados o no existen, y los ecos pueden mostrar atenuación distal a la lesión, (COLE-BEUGELT, 68).

Los ecos internos no son homogéneos y son más débiles que los del parénquima vecino.

Como ocurre con la mamografía, el 10 % de los cánceres identificados por ecografía, tienen bordes circunscritos con imágenes que remedan a los fibroadenomas.

La ecografía ha aportado datos interesantes en el diagnóstico de las adenopatías axilares, sin embargo, a pesar de que mejora el nivel de detección en la exploración física, no puede considerarse como una alternativa a la disección axilar en la búsqueda de adenopatías metastásicas, (BRUNETON, 69). Figuras 18, 19 y 20.

DIAFANOSCOPIA O TRANSILUMINACIÓN.-

Esta técnica fué introducida en la clínica hace más de 50 años, (JACKSON, 70). Después del interés inicial, sólo a partir de 1950 se reavivó su uso. Se han realizado progresos al advertir que el cáncer mamario absorbe más radiación cercana al infrarojo que el tejido normal. Se han utilizado cámaras de TV. para registrar la radiación infraroja y mostrar la imagen en un monitor que use el espectro de la luz visible.

A pesar de estos progresos, la transiluminación tiene la desventaja que no muestra las lesiones profundas ni las pequeñas, (MONSEES, 71).

TERMOGRAFÍA.-

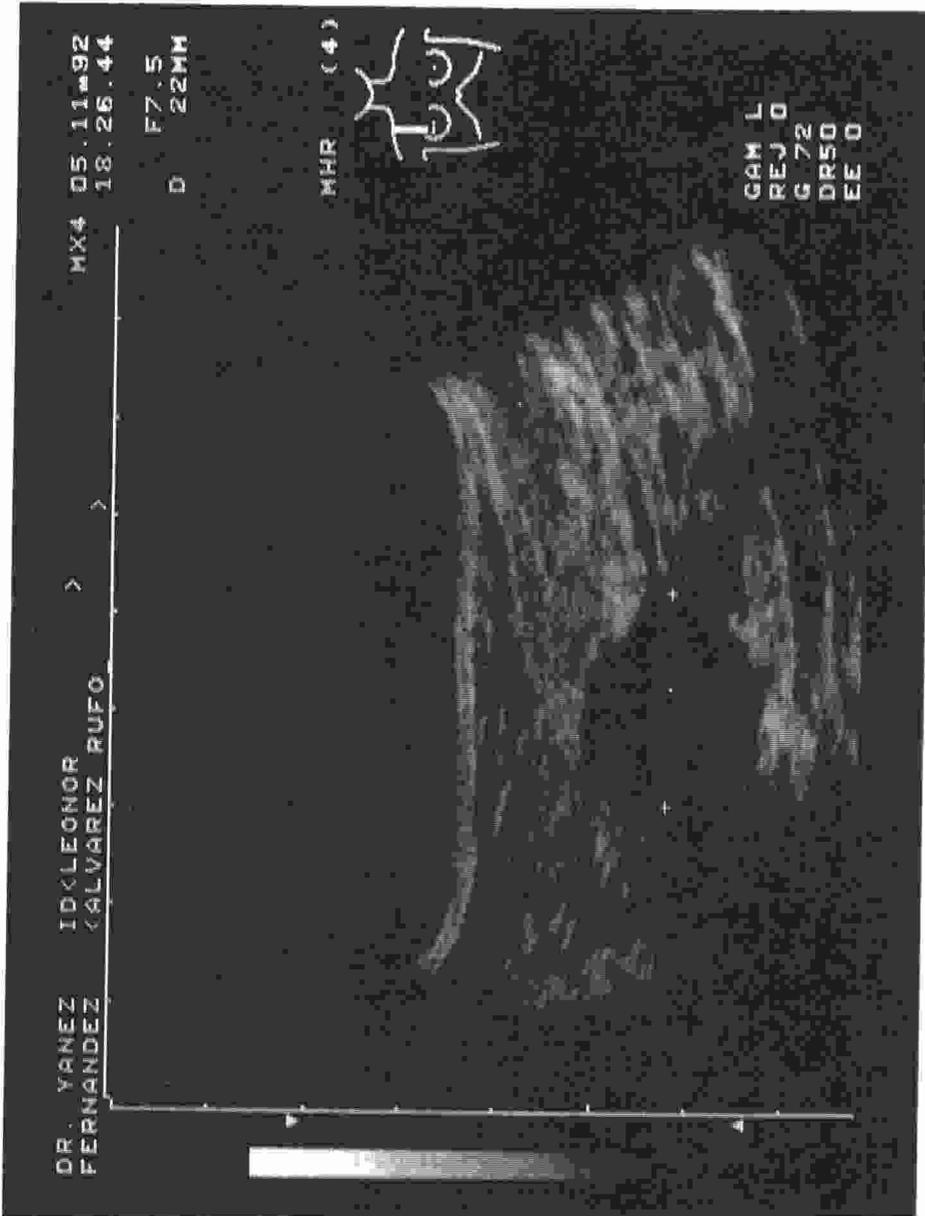
El objeto de esta técnica es detectar los cambios de temperatura en las mamas, que pueden indicar alteraciones como el carcinoma. La teletermografía utiliza radiación infraroja, mientras que la termografía de cristales líquidos usa ésteres de colesterol que cambian de color en

FIGURA 18.-



ECOGRAFIA DE FIBROADENOMA. LIMITES PRECISOS Y
ECOESTRUCTURA HOMOGENEA CON BUENA TRANSMISION SONICA

FIGURA 19.-



ECOGRAFIA DE QUISTE MAMARIO SIMPLE. IMAGEN ANECOGENICA DE LIMITES PRECISOS CON REFUERZO SONICO POSTERIOR

FIGURA 20.-



ECOGRAFIA DE NEOPLASIA MAMARIA. NODULO DE ESTRUCTURA HETEROGENEA E IRREGULAR CON INVASION DE LA LAMINA ADIPOSA ANTERIOR Y CON SOMBRA ACUSTICA.

respuesta a los cambios térmicos, (MOSKOWITZ, 72).

La termografía sigue siendo un tema controvertido en lo que se refiere a la detección del cáncer de mama. Innumerables lesiones no palpables no generan mayor calor, y muchas mujeres con una zona de mayor calor en un seno, no padecen cáncer, (THREATT, 80).

RESONANCIA MAGNÉTICA.-

Es un método del que apenas se han publicado artículos en la literatura científica. En la actualidad no existe unanimidad en cuanto a la diferencia de las características de las lesiones benignas con las malignas con tal método, (ROSS, 74).

También el elevado costo y su incapacidad de resolución ante masas más pequeñas y microcalcificaciones, la hacen ser poco práctica para el estudio de los senos.

GALACTOGRAFÍA.-

Es la representación positiva de los conductos galactóforos mediante la introducción en los mismos de contraste iodado.

Está indicada en las pacientes con secreción mamaria patológica. En estos casos, normalmente se pueden abordar los orificios de los conductos galactóforos para su



sondaje e inyección de no más de 1-2 ml del medio de contraste. Inmediatamente se realiza la senografía en dos planos, cuidando de que no se extravase el contraste mientras dura esta maniobra.

Con esta técnica, en los papilomas y papilomatosis se ven acúmulos de contraste redondeados y prolongados dentro de los galactóforos. El contorno liso de estas imágenes es signo de benignidad. Sin embargo con la galactografía no es posible hacer diagnóstico diferencial entre un papiloma benigno y otro maligno.

Los carcinomas causan obstrucción, estenosis y un curso irregular en los conductos galactóforos pertenecientes a la zona. Es indudable que los carcinomas papilares de los galactóforos de crecimiento intraductal no se pueden reconocer con la mamografía normal, en tanto no den lugar a microcalcificaciones, (HOEFFKEN, 40).

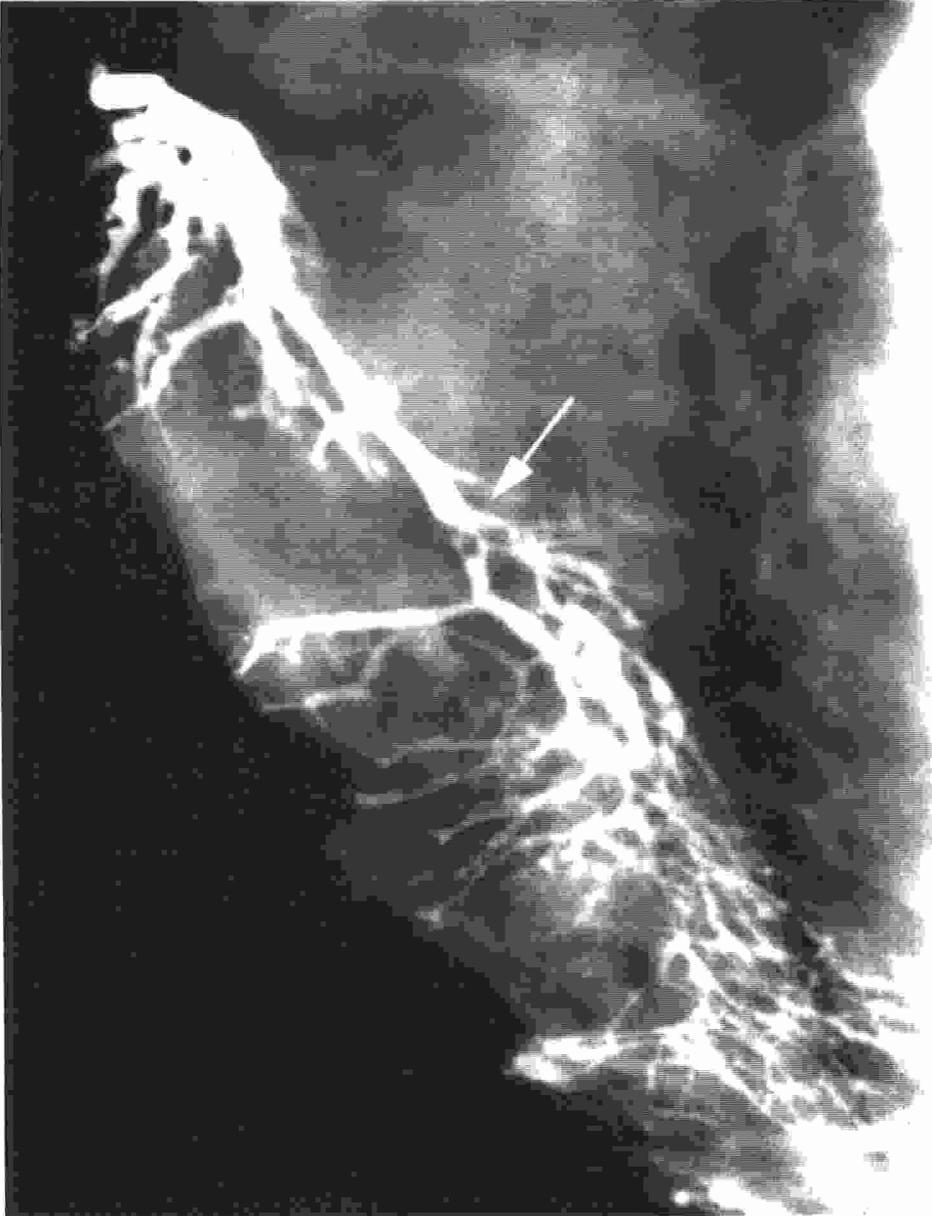
En estos casos relativamente raros, sólo con la galactografía puede verse precozmente el acúmulo intraductal, del medio de contraste. Figura 21.

III.- DIAGNOSTICO HISTOPATOLÓGICO.-

A) Punción-aspirado con aguja fina.-

En 1930, MARTIN y ELLIS, introdujeron el uso de la aspiración por medio de aguja fina para obtener muestras

FIGURA 21.-



GALACTOGRAFIA. PAPILOMA INTRADUCTAL. DEFECTO DE RELLENADO DEL CONTRASTE DEBIDO A UN PAPILOMA EN EL PUNTO DE BIFURCACION DE UN CONDUCTO GALACTOFORO. (HOEFFKEN, 40)

para el examen patológico.

Ante el temor de que esta técnica produjese diseminación del tumor, se abandonó hasta la investigación decisiva de FRANZEN, (75), por la cual se renovó el interés por ella. Una condición básica para practicar esta técnica es que la masa sea palpable o que sea identificada por mamografía.

Para una punción certera con buen material recogido, la especificidad y la precisión diagnóstica se acerca al 100 %.

La tasa de resultados falsamente negativos oscila entre el 2 y el 10 %, (WILKINSON, 76), aunque algunos autores como WATSON, (79), encontrara hasta un 25.8 % de falsos negativos en una serie de 350 casos. Tabla 1.

Tabla-1

Punción aspirado con aguja fina de masas mamarias sólidas

Autor	nº casos	Cáncer(%)	Falso neg.	Falso pos.
HALEVY, (77)	1.953	18.2	6.3	0
SHEIKH, (78)	2.623	9.8	9.0	0
WATSON, (79)	350	13.4	25.8	0.4
SMITH, (80)	590	22.5	6.0	0

Estos falsos negativos pueden ser debidos a:

- Errores de muestreo
- Errores de microscopía
- Errores de interpretación.

El estudio de la citología del material aspirado con aguja fina, también puede aplicarse en la evaluación de ganglios linfáticos axilares y supraclaviculares, a condición de que sean palpables.

Como complicaciones de esta técnica se han descrito las siguientes:

- Neumotórax
- Hematoma o hemorragia
- Mastitis aguda
- Proliferación tumoral en el trayecto de la aguja.

El equipo necesario es muy simple; se puede emplear un porta-jeringas al que se adaptan jeringas de 10 y 20 ml, y que permite realizar la técnica con facilidad. Las agujas pueden ser de calibre 22 y de 3.75 cm de largo.

Es fundamental que la masa esté fija o estabilizada para introducir fácilmente la aguja. Se debe accionar el émbolo de la jeringa de forma completa por varias veces y en distintos puntos de la misma masa, para que la muestra recogida sea lo más completa posible. El principio fun-

damental es "llenar la aguja y no la jeringa" con el contenido celular. Se ha observado que el interior de una aguja puede albergar incluso 100.000 células con dicha técnica, (WILKINSON, 81).

El contenido de la aguja se exprime y deposita sobre un cristal portaobjetos accionando de forma energética el émbolo de la jeringa varias veces, y finalmente se realiza la extensión y se fija sumergiéndolo en acetona o mediante un spray de laca fijadora, quedando así lista para su examen por el patólogo.

Cuando los hallazgos físicos y mamográficos sugieren la presencia tumor a pesar de la citología negativa, se debe repetir la punción-aspirado con aguja fina. Si persiste la negatividad de la citología y la lesión sigue siendo sospechamente cancerosa, se procederá a biopsia a cielo abierto de la misma, (PATEL, 82).

B) Biopsia excisional.-

La decisión del cirujano de practicar la biopsia del tumor mamario depende de la evaluación minuciosa de los antecedentes personales y familiares de la mujer, de los factores de riesgo, de la exploración física y los hallazgos mamográficos.

En las lesiones sospechosas está justificada

la biopsia sólo sobre bases clínicas, a pesar de no haber detectado células malignas por otros procedimientos diagnósticos menos penetrantes.

"La piel de naranja" o la secreción sanguinolenta por el pezón también son signos que justifican la práctica de la biopsia de cualquier masa subyacente, bien sea palpable o se demuestre por mamografía.

A veces el cuadro inicial es el de una masa axilar antes de identificar la masa primaria, aunque menos del 1 % de los cánceres de mama se manifiestan clínicamente por adenopatía axilar, (NEMOTO, 83).

La biopsia es una técnica relativamente benigna, con pocas complicaciones, pero si se planifica incorrectamente en la mama, puede alterar la evolución natural de una lesión maligna. La obtención de tejido debe hacerse en el supuesto de que la masa sea cancerosa, y en consecuencia habrá que escoger el sitio idóneo, no sólo para obtener los fragmentos adecuados, en aras de la estética, sino también para incluir la zona en una eventual mastectomía o pieza de tilectomía ulteriores si estuvieran indicadas más adelante.

Son más aconsejables las incisiones periareolares, porque al coincidir con las líneas de LANGER de tensión de la piel, el aspecto estético y la cicatrización se

ven favorecidos. Las incisiones curvilíneas paralelas a las líneas de LANGER permitirán además el acceso a casi toda la mama. Sin embargo, para lesiones del cuadrante infero-inter-no, el abordaje preferible es mediante incisión radial, en la medida en que esté incluida en la posible cicatriz de la mastectomía planeada.

La ablación de la masa debe incluir un borde de 0.5 a 1 cm de tejido aparentemente sano, y nunca debe realizarse con bisturí eléctrico, ya que los receptores hormonales son muy termosensibles, y en caso de que fueran positivos, quedaría dificultada su visualización y conteo, y por tanto la interpretación de los resultados, (WITLIF, 84).

La hemostasia cuidadosa es imperativa, ya que las células malignas pueden diseminarse en diversos planos cuando hay un hematoma o equimosis, disminuyendo así las posibilidades de control local.

La opción "cirugía en una sola etapa", o biopsia intraoperatoria, (biopsia seguida de examen histológico durante el mismo acto quirúrgico y tratamiento quirúrgico definitivo si procede), tiene en la actualidad gran aceptación y amplio uso. Figura 22.

En cuanto al tiempo transcurrido entre la biopsia y el tratamiento quirúrgico definitivo, existen es-

tudios de diversos autores en los que tras valorar la supervivencia de enfermas en las que hubo un plazo de tiempo entre la biopsia y el tratamiento definitivo, no encontraron diferencias significativas con otros grupos en los que ambas actuaciones fueron simultáneas. De cualquier forma, BERTARIO, (86), opina que el plazo entre la biopsia y la mastectomía, en caso de precisarse ésta, no debe ser superior a las dos semanas.

El análisis histopatológico del corte por congelación, por un patólogo experto, permitirá detectar el cáncer mamario en un 90 % de los casos, con pocos falsos positivos, si es que los hay, (ROSEN, 85). En caso que exista alguna duda respecto de la certeza diagnóstica de la medición de los cortes por congelación, habrá que diferir la técnica quirúrgica definitiva hasta confirmar el diagnóstico por medio de cortes tras inclusión en parafina.

FIGURA 22.-



PIEZA DE BIOPSIA PARA ANALISIS INTRAOPERATORIO

FACTORES PRONÓSTICOS.-

Para cualquier mujer con cáncer de mama, la evolución es en gran medida impredecible. Algunas fallecen por metástasis al término de año, en tanto que otras sobreviven decenios.

Dada la extraordinaria variabilidad en el curso clínico, ha habido gran interés en identificar las características que permiten predecir el comportamiento del tumor; interés acuciado por el advenimiento de estrategias prometedoras en los tratamientos coadyuvantes sin afectación de ganglios linfáticos.

Las mujeres sin adenopatías y que están en gran peligro de recidiva temprana de la enfermedad, pueden beneficiarse de dichos tratamientos, en tanto que de ser identificados con exactitud, se podría evitar a las pacientes de poco riesgo de recurrencia la toxicidad de terapéuticas sistémicas.

Innumerables estudios clínicos han demostrado relaciones estadísticas entre algunos factores pronósticos, y dos intervalos importantes en la progresión del cáncer de mama: el momento del diagnóstico inicial hasta la primera recidiva, y el momento hasta la muerte por cáncer mamario. Además de predecir el lapso de supervivencia después del diagnóstico, los factores pronósticos auxilian al clínico aportándole datos sobre el sitio o sitios posibles de recu-

rrencia inicial, el curso clínico una vez que ha recurrido tal situación, y la reacción prevista a las terapéuticas médicas.

Estos factores pronósticos ofrecen gran variabilidad según el objetivo del tratamiento que se está valorando.

En primer lugar, los factores pronósticos que se correlacionan con la probabilidad de respuesta al tratamiento, son diferentes de los que se correlacionan con la sobrevivencia.

En segundo lugar, varían según distintos tratamientos, así, factores pronósticos válidos para la predicción de la sobrevivencia de pacientes tratados con hormonoterapia, pueden tener poca importancia en pacientes tratados con cirugía o quimioterapia.

En tercer lugar, tratamientos del mismo tipo, como la quimioterapia, pero de diferente eficacia, van a generar factores pronósticos diversos, (HORTOBAGYI, 91).

I. - FACTORES RELACIONADOS CON EL HUESPED. -

I. a **Edad:** En estudios recientes se ha observado que pacientes con los dos extremos de edad, < 35 y > 70 años, tienen un pronóstico bastante menos favorable, con una pro-

babilidad de recurrencia y mortalidad que los grupos intermedios.

I. b **Obesidad:** Pacientes obesas tienen una probabilidad de recurrencia más alta que otras que su peso se aproxime al peso ideal de acuerdo con su estatura, (DONEGAN, 87).

Esto se cree que es debido a que la grasa periférica es metabólicamente activa en la conversión de hormonas esteroideas.

I. c **Raza:** Pacientes de raza negra tenían una sobrevivencia menos favorable que los de la raza blanca, aún si se consideraban otros factores considerados pronósticos, tales como el tamaño del tumor y el grado de invasión axilar.

II.- FACTORES RELACIONADOS CON EL TUMOR.-

II. a.- **Tamaño y localización:** A medida que aumenta el tamaño del tumor primario, aumenta la probabilidad de recurrencia local, diseminación a distancia y mortalidad, (A REPORT..., 88).

Aunque algunos autores preconizan que tumores de cuadrantes internos tienen un pronóstico menos favorable que los externos, en estudios recientes no ha podido confirmarse este hecho, (FISHER, 89).

II.b.- Presencia de signos graves: cuando el tumor primario infiltra la piel, produce ulceración, nódulos cutáneos satélites sobre el seno, edema de piel, o cuando invade estructuras de la pared torácica anterior, el pronóstico empeora de manera sustancial, aún controlando el tamaño del tumor y el grado de compromiso ganglionar regional

II.c.- Invasión de los linfáticos regionales: Es el factor pronóstico de mayor importancia en el cáncer de mama primario.

La presencia de uno o más depósitos metastásicos en ganglios axilares empeora el pronóstico de manera considerable, (FISHER, 90).

Además, a medida que aumenta el número de ganglios positivos, aumenta en forma lineal la posibilidad de recurrencia, metástasis y mortalidad por cáncer.

La invasión de ganglios de la cadena mamaria interna es más frecuente en pacientes con invasión axilar y con tumores localizados en cuadrantes mediales.

NEMOTO, (92), estableció una correlación del número de ganglios axilares afectados con la sobrevida y con la recurrencia de la enfermedad a los 5 años. Tabla 2.

Tabla-2.-

nº ganglios	nº casos	Sobrevida global %	Int. libre de enfermedad %	recurrencia
0 ...	12.299 ...	71.8 ...	59.7 ...	19.4
1 ...	2.012 ...	63.1 ...	48.4 ...	32.9
2 ...	1.338 ...	62.2 ...	45.4 ...	39.9
3 ...	842 ...	58.8 ...	39.3 ...	43.0
4 ...	615 ...	51.9 ...	38.4 ...	43.9
5 ...	478 ...	46.9 ...	29.1 ...	54.2
6 a 10 .	1.262 ...	40.7 ...	23.0 ...	63.4
11 a 15 .	562 ...	29.4 ...	14.8 ...	71.5
16 a 20 .	301 ...	28.9 ...	13.3 ...	75.1
> 20 ...	225 ...	22.2 ...	9.8 ...	82.2

Según estos datos, la supervivencia global y el intervalo libre de enfermedad serían inversamente proporcionales al número de ganglios axilares invadidos. La recurrencia de la enfermedad sería directamente proporcional al número de ganglios axilares afectados.

La invasión de ganglios supraclaviculares es un factor pronóstico adverso muy importante, (SICHER, 93), y se correlaciona con una probabilidad de metástasis a distancia de más del noventa por ciento.

III.- FACTORES HISTOPATOLÓGICOS.-

III.a.- Tipo histológico: Las pacientes con cáncer de mama de tipo ductal tienen una probabilidad de recurrencia y mortalidad algo mayor que el tipo lobulillar, el tubular o el coloidal, que tienen un comportamiento más benigno.

Existe controversia acerca del comportamiento del carcinoma medular. El carcinoma inflamatorio tiene un comportamiento clínico muy pobre.

III.b.- Grado de diferenciación: Tanto el grado de diferenciación histológica, como el grado de diferenciación nuclear se ha correlacionado de forma estrecha con el pronóstico, (BLACK, 94). Tumores pobremente diferenciados tienen un pronóstico peor que otros bien diferenciados.

La superficie nuclear grande y actividad mitótica elevada representan factores pronósticos adversos independientemente del número de ganglios positivos o el tamaño del tumor primario.

Otros factores histológicos adversos incluyen : densa celularidad del tumor, necrosis tumoral, presencia de tumor invasivo multicéntrico, metástasis extracapsulares en la axila e hiperplasia del centro germinal de los ganglios regionales, (FISHER, 95).

IV.- FACTORES RELACIONADOS CON LA CINÉTICA CELULAR.-

El método más extensamente utilizado es el índice de captación de Timidina, (GENTILI, 96); (MEYER, 97).

El número de células en fase de síntesis de ADN puede medirse incubando tejido fresco con Timidina marcada con radio-núclidos (Tritio).

Un índice de captación de Timidina elevado se correlaciona con tumores pobremente diferenciados, receptores hormonales negativos y otros factores pronósticos adversos, y por tanto tienen una probabilidad de recurrencia y de mortalidad más elevada que aquellas con un índice bajo.

Hace ya varios años que se demostró la semejanza de la información cinética obtenida por medio de la citometría de flujo y el índice de captación de Timidina, (MEYER, 98).

Además de proporcionar el porcentaje de células en fase S, la técnica de la citometría permite calcular el contenido de ADN y cuantificar otros componentes celulares como proteínas, receptores, etc. El contenido de ADN (o ploidía), y la cuantificación del porcentaje de células en fase S medidos por citometría de flujo o por autorradiografía es de importancia pronóstica en pacientes con cáncer de mama primario, (CLARK, 99).

Pacientes con tumores aneuploides tienen una probabilidad de recurrencia (metástasis) y mortalidad más alta que aquellas con tumores diploides. Varios estudios han demostrado que pacientes con un porcentaje de células en fase S mayor del promedio, tienen una probabilidad de recurrencia, metástasis y mortalidad más elevado que las que presentan un porcentaje menor, (CLARK, 99).

En pacientes con tumores diploides, el porcentaje de células en fase S representa un factor pronóstico adicional, separando el grupo diploide en un grupo de mejor pronóstico, y otro grupo de pronóstico pobre. En pacientes aneuploides, el porcentaje de células en fase S no contribuye a la predicción de pronóstico.

V.- RECEPTORES HORMONALES.-

La presencia de receptores estrogénicos confiere un pronóstico más favorable a pacientes con cáncer de mama primario, (FISHER, 100). Sin embargo, la diferencia en supervivencia libre de enfermedad y en supervivencia total entre grupos de pacientes con tumores receptores-positivos y receptores-negativos, es relativamente pequeña, aunque estadísticamente significativa.

La presencia de receptor de progesterona es también un factor pronóstico importante. En un estudio realizado por FISHER, (101), la presencia de receptores de estró-

geno y progesterona se correlacionó con grado nuclear favorable.

VI.- ANORMALIDADES GENÉTICAS.-

La amplificación del oncogén INT-2, responsable de la producción de una proteína que posiblemente estimule la división celular y la angiogénesis, se relaciona con un pronóstico pobre, (LIDEREAU, 102). Estos mismos autores detectaron la pérdida, (delección), de una región del cromosoma 11 en pacientes con carcinoma mamario con alto riesgo. En este grupo de pacientes, recurrencias o metástasis de cáncer mamario fueron más frecuentes que en mujeres con cáncer mamario sin esta anomalía.

Diversos estudios han demostrado que la amplificación del oncogén c-erb B-2 (HER-2, neu), se asocia a alta probabilidad de recurrencia y mortalidad por cáncer de mama.

Estos genes participarían en el proceso de carcinogénesis, pero en algunas situaciones podrían efectuar cambios fenotípicos en la célula maligna que redundaría en un aumento del potencial metastásico del tumor, y por tanto se correlacionan con la duración de la supervivencia, (SLAMON, 103). Recientemente se comunicó que la presencia de Catepsina-D en tumores malignos se correlaciona con supervivencia corta en pacientes con ganglios negativos, (BUZDAR, 104).

TRATAMIENTO.-

El objetivo del tratamiento del Cáncer de mama pasa necesariamente por la elección de una técnica que brinde las mejores posibilidades de curar el mayor número posible de pacientes con la menor invalidez y los menores efectos indeseables o secundarios.

Por fortuna, las estrategias terapéuticas actuales han logrado una supervivencia sensiblemente prolongada después del tratamiento precoz del Cáncer de mama en sus estadios iniciales. Por consiguiente, el mejor de los tratamientos debe reunir los siguientes objetivos:

- Evitar el desarrollo de metástasis
- Evitar la recidiva local de la enfermedad
- Evitar la cirugía mutiladora. (WILSON, 105)

Durante siglos, la única posibilidad terapéutica frente al Cáncer en general ha sido la extirpación quirúrgica del órgano que contenía el tumor maligno.

Esta actuación mantiene intacta su vigencia en líneas generales para el Cáncer de mama, aunque se pueda matizar en ciertos aspectos, ya que existe en la actualidad una sistemática clínica que permite efectuar una terapéutica no mutilante en gran número de casos.

En este sentido, y a la luz de los conocimientos actuales sobre la biología del cáncer de mama y el

mecanismo de acción de diferentes formas terapéuticas existentes en este campo, se evidencia que estas formas de tratamiento históricas son claramente insuficientes, o son superadas ampliamente en eficacia por las estrategias actuales.

El tratamiento del cáncer de mama tiene carácter **multidisciplinario**, ya que desde el diagnóstico precoz, han de interrelacionarse distintas especialidades en busca del máximo rendimiento terapéutico. Esto sólo se consigue cuando varias disciplinas clínicas colaboran entre sí.

Por estas razones, la perspectiva terapéutica actual del cáncer de mama pasa necesariamente por la participación de histopatólogos, radiólogos, oncólogos, cirujanos y ginecólogos fundamentalmente, organizados mediante comités de patología mamaria.

La elección de la estrategia terapéutica viene condicionada por múltiples factores, edad, situación hormonal, clasificación T N M, grado de malignidad del tumor, grado de afectación ganglionar axilar, etc, que obligan a individualizar cada caso particular.

En líneas generales podemos afirmar que las modalidades terapéuticas son 3: **Cirugía, Radioterapia, y Quimioterapia, incluyendo citostáticos y hormonoterapia**

CIRUGÍA.-

Evolución histórica.-

Desde la primera descripción de una extirpación de una glándula mamaria que ofreciera CELSO en el año 10 de nuestra era hasta la actualidad, las opciones quirúrgicas desarrolladas por los cirujanos han sido múltiples, heterogéneas y diversas, como lo es el Cáncer de mama en sí. (DIE GOYANES, 106).

Estas técnicas han estado muy supeditadas al desarrollo de la anestesia y reanimación y a la aparición de los antimicrobianos; así como también han estado muy condicionadas por las teorías vigentes sobre sus mecanismos de producción y vías de diseminación.

HALSTED, (107), fué el primero que describió en 1894 la técnica de mastectomía radical, que contemplaba la extirpación en bloque de la mama, ambos pectorales y ganglios axilares. Esta estrategia proporcionó mejores resultados que los hasta entonces registrados, sirviendo como pauta de referencia a las técnicas quirúrgicas postreras, y la supervivencia global se elevó desde el 4 hasta el 29 % a los cinco años.

Posteriormente HANDLEY, (108), en 1949, mediante el estudio de las cadenas mamarias internas, y rela-

cionando el grado de afectación de las mismas con la ubicación del tumor, estableció las bases de lo que más tarde fué la mastectomía radical ampliada, que añadía a la mastectomía simple la exéresis completa de la cadena mamaria interna.

Sobre estas bases PATEY, (109), observó que se podía conservar la musculatura pectoral cuando macroscópicamente no estaba afectada, por ser un plano muy pobre en linfáticos. De esta manera desarrolló la técnica denominada mastectomía radical modificada, (M R M.), que respetaba el pectoral mayor.

Algún tiempo después, y tras la divulgación de los resultados obtenidos por los distintos autores referentes a las distintas mastectomías realizadas en cualquiera de sus modalidades, se observó que la supervivencia no variaba sustancialmente por más agresiva que fuera la técnica quirúrgica. Por tal motivo, la M R M. fué comúnmente aceptada.

A pesar de que el 95 % de las mujeres tengan el tumor exclusivamente localizado en la mama cuando son sometidas a tratamiento quirúrgico, casi el 30 % de las mismas desarrollan enfermedad a distancia en los primeros 10 años.

Este hecho confirma que aún antes que la neoplasia sea clínicamente perceptible, su diseminación microscópica ya ha tenido lugar.

Como el tumor tiene una curva de crecimiento exponencial de tipo Gompertziano, mediante estudios de cinética celular, la fase subclínica del mismo se ha establecido en 3-5 años. Durante éstos se han podido suceder microembolias linfógenas y hematógenas que condicionarán el éxito del tratamiento local, (VAZQUEZ, 110).

Aún cuando el cáncer de mama tenga un tamaño mínimo fruto de un diagnóstico temprano, es ya una enfermedad generalizada al menos en el 30 % de los casos, a pesar de que con la tecnología actual no puedan evidenciarse las micrometástasis, (VAZQUEZ, 110).

TRATAMIENTO CONSERVADOR. -

De un lado la mejora tecnológica introducida en la década de los 50, consistente en la radioterapia, de otro la indisposición de las pacientes portadoras de cáncer de pequeño tamaño a ser sometidas a extensas mutilaciones anatómicas, y por fin, la similitud de resultados de la mastectomía radical con la cirugía conservadora, han supuesto sólidos argumentos favorables hacia el tratamiento conservador del cáncer de mama.

Se han publicado múltiples trabajos que muestran que la supervivencia global y el intervalo libre de enfermedad son similares a los logrados con la mastectomía en cualquiera de sus variantes, (CALLE, 111); (MONTAGUE, 112); (VERONESI, 113) y (SPITALIER, 114).

La radioterapia complementaria se hace necesaria al disminuir la potencial enfermedad microscópica residual, lo que en pacientes mastectomizadas sin radioterapia es motivo de recidiva local, al menos en el 20 % de los casos.

La indicación de tratamiento conservador se establece para pacientes clasificables en los estadios I y II. La presencia de adenopatías axilares incluibles en el estadio N-1, no constituyen una contraindicación. Serían criterios de exclusión:

- Multicentricidad tumoral, clínica, radiológica o macroscópica intraoperaria.
- Asociación a signos clínicos inflamatorios.
- Rechazo de la paciente a tipo de tratamiento, previa información completa y detallada.
- Edad mayor de 70 años.
- Dificultad de acudir a controles periódicos de seguimiento.

Procedimiento.-

Habitualmente se practica tumorectomía ampliada con márgenes macrocopicamente sanos y la linfadenectomía axilar homolateral, en continuidad o no con el tumor primario. Algunas escuelas efectúan la llamada cuadrantectomía, que consiste en la escisión de un teórico cuadrante mamario. Aunque la cuadrantectomía sea una denominación inexacta anatómicamente, describe a la perfección la filosofía que dicha técnica contiene.

Con respecto al abordaje de los ganglios linfáticos axilares, en un intento de mejorar la labor del cirujano en el campo operatorio, y por tanto el rendimiento del vaciamiento axilar, se ha establecido una clasificación topográfica de los linfáticos axilares en tres niveles:

- **Nivel I** : Axila baja.- nódulos linfáticos externos en relación al borde externo del musc. pectoral menor.
- **Nivel II** : Axila media.- nódulos linfáticos situados entre los bordes externo y medial del musc. pectoral menor, incluyendo el ganglio interpectoral también llamado de ROTTER.
- **Nivel III** : Axila apical.- nódulos linfáticos situados desde el borde medial del

musculopectoral menor hasta la introducción de la vena axilar en la cavidad torácica, incluyendo aquí los ganglios subclaviculares y supraclaviculares. Figura 23.

Los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna están localizados en los espacios intercostales entre el cuerpo del esternón y la fascia endotorácica.

Aunque el vaciamiento y/o biopsia de estos ganglios no es corriente en la práctica habitual, las técnicas radiológicas modernas, (TAC), pueden hacer posible el diagnóstico de la afectación ganglionar a este nivel, lo que conlleva un estadiaje clínico más exacto.

Cualquier metástasis ganglionar que no sea:

- Intramamaria
- Axilar ipsilateral
- Mamaria interna ipsilateral,

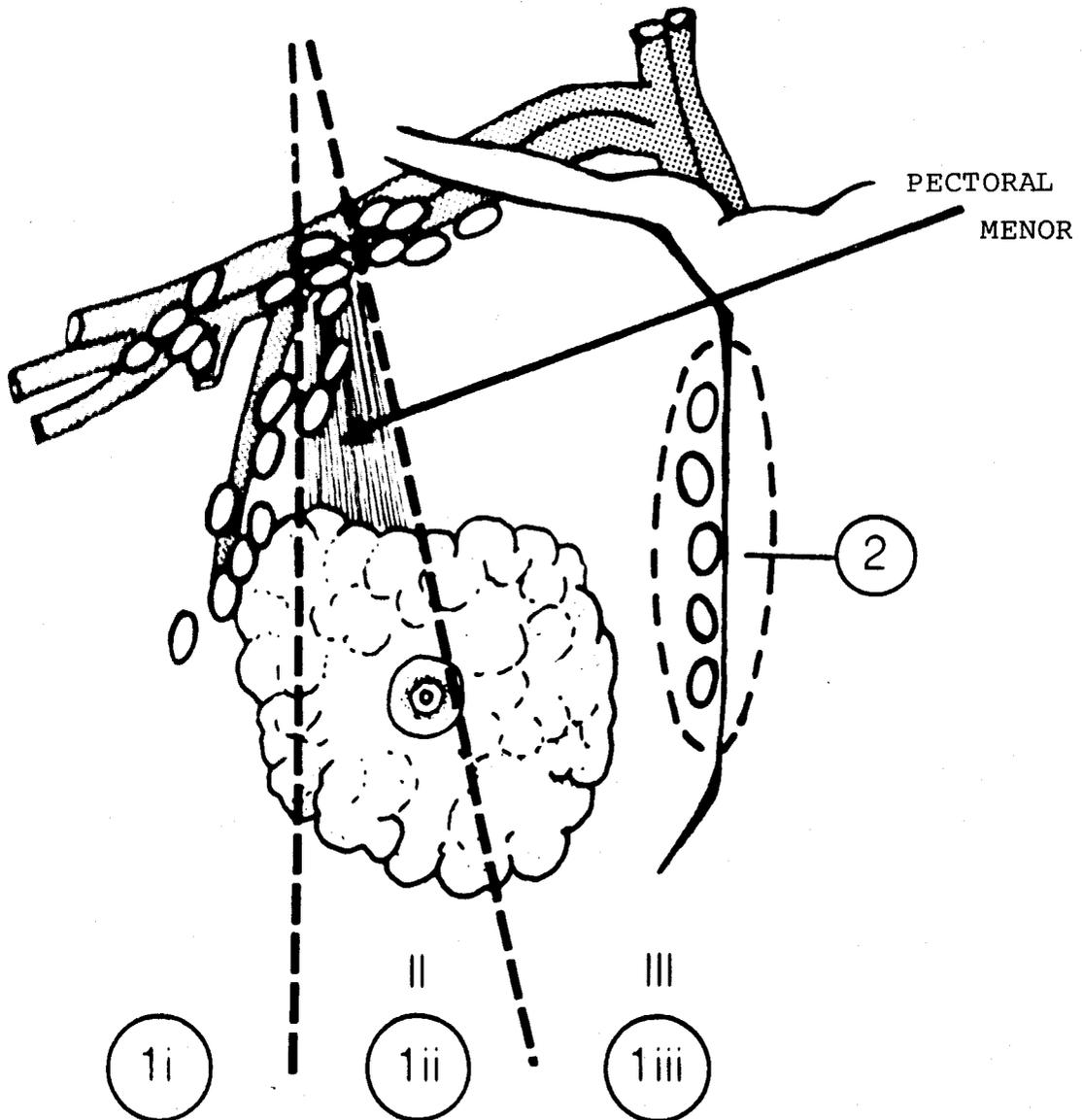
está clasificada como a distancia, es decir, como M₁ de la clasificación TNM, incluyendo en este sentido también las adenopatías supraclaviculares cervicales o de la cadena mamaria interna contralateral, (HUTTER, 115).

FIGURA 23.-

NIVELES DE DISECCION GANGLIONAR DE LA REGION MAMARIA.

li:AXILA BAJA; lii:AXILA MEDIA; liii:AXILA APICAL.

2:CADENA GANGLIONAR DE LA MAMARIA INTERNA.



Con posterioridad, entre las tres y cinco semanas después del tratamiento quirúrgico, se realiza irradiación de supervoltaje empleando telecobalto, acelerador lineal o curiterapia intersticial, a dosis entre 45 y 55 Gy.

Seguimiento post-quirúrgico.-

Una de las principales dificultades que encierra el tratamiento conservador es el seguimiento posterior de las pacientes para el control de la aparición de una eventual recidiva local. Para el control de la recurrencia de la enfermedad, en ocasiones, hay que recurrir además de a la mamografía que se efectúa anualmente, a la teletermografía, a la TAC, o a métodos invasivos como citologías por punción o biopsias quirúrgicas.

Fracasos del tratamiento conservador.-

Son fundamentalmente dos, la recidiva local y la estética deficiente. Aunque es motivo de controversia discernir si la recidiva local fué debida a la persistencia de restos neoplásicos, o si se trata de un segundo tumor primario, pueden considerarse como criterios de riesgo de aparición de recidiva local los siguientes:

- Tipo de cirugía efectuada:** la tumorectomía simple sin suficientes márgenes de escisión frente a la tumorectomía ampliada.
- Radioterapia:** se puede considerar como insufici-

ente una dosis menor de 45 Gy.

- Adenopatías axilares:** a mayor grado de metastatización ganglionar correspondería un índice mayor de recidiva.
- Tipo histológico:** la presencia de focos de carcinoma ductal puro en los casos de carcinoma ductal infiltrante, es muy sugestiva de recidiva local.
- Edad:** En pacientes menores de 35 años la posibilidad de recidiva local es 3 a 5 veces superior al resto de la población tratada. (MONTAGUE, 116); (FISHER, 117); (HARRIS, 118); (KURTZ, 119).

En lo que se refiere a la estética, la conservación mamaria debe comprender no sólo que la mama operada resulte cosméticamente aceptable en forma tamaño y situación, sino que también sea simétrica con la otra mama.

Las causas de esta estética deficiente pueden ser:

- Cirugía:** -incisiones inadecuadas, (deben evitarse las radiales al pezón).
- reconstrucción postumorectomía incorrecta.
- fibrosis 2ª a infecciones o hematomas.
- Radioterapia:** por dosis inadecuadas o técnicas defectuosas.

TRATAMIENTO RADICAL.-

El cáncer de mama localmente avanzado es la modalidad de presentación del carcinoma mamario caracterizada por una importante infiltración del volumen mamario, con un tumor mayor de 5 cm o de menor tamaño pero invadiendo piel, ulcerándola o no, y con afectación linfática regional. Esta situación clínica corresponde al estadio III, excluyendo al carcinoma inflamatorio.

Sin embargo, cuando el tumor está limitado a la mama, sin invadir estructuras como piel o pared torácica, y las metástasis ganglionares axilares son móviles y no fijadas a la grasa axilar, consideramos que estamos ante un carcinoma en estadio inicial, limitado a la glándula. Normalmente esta situación corresponde a los estadios I y II.

En cualquier estadio clínico se practica cirugía radical, dependiendo de la escuela. Si bien para los estadios III y IV la cirugía radical combinada con radio, quimio u hormonoterapia, es la actuación comúnmente aceptada, para tumores en estadios I y II existen criterios más dispares en cuanto a la utilización de una u otra técnica.

El grado de invasión axilar que corresponde a los estadios III y IV es significativa, (N_{2-3}), lo que condiciona una supervivencia global del 20-30 % a los 5 a-

ños. De ahí que el planteamiento terapéutico actual sea el ataque sistémico desde el inicio.

Cuando se trata de lesiones mayores de 5 cm., su evaluación no entraña dificultad alguna, pero cuando existe un tumor en estadio T₄, que puede abarcar desde un pequeño nódulo con escasa retracción dérmica, hasta una gran úlcera neoplásica, se plantea un dilema terapéutico. En estos casos la supervivencia global a los 5 años es del 54 % frente al 85 % de los que podían denominarse falsos T₄.

Estos tipos de presentación se suelen dar en pacientes mayores de 60 años, con tumores de evolución lenta y agresividad biológica moderada, con índices bajos de crecimiento y escasa respuesta local a los tratamientos médicos.

Para algunos autores como MONTAGUE, (116) y SPONZO, (120), la disyuntiva en el tratamiento inicial en este estadio se establece tras clasificar a las pacientes en aquellas que son quirúrgicamente reseables de inicio y las que no, contando incluso con unas determinadas posibilidades de recidiva local que serán menores cuanto mayor fué la extirpación tumoral.

Procedimiento y técnicas.-

El primer tiempo de la cirugía radical

es la mastectomía o tiempo glandular, y el segundo es el vaciamiento axilar.

a) tiempo glandular: la incisión más ampliamente utilizada es la transversa elíptica, abarcando la totalidad de la mama. La extensión de la incisión está condicionada por el tamaño del seno, aunque debe aproximarse cuando menos, hasta un par de centímetros del borde esternal y hasta la línea axilar anterior o media. Esta incisión recibe el nombre de su autor : STEWARD.

La técnica de resección que cuenta hoy en día con mayores adeptos es la mastectomía radical modificada, cuyas bases fueron establecidas por PATEY en 1948, (121).

La glándula se reseca en monobloque desde su vértice medial hacia el hueco axilar, incluyendo la aponeurosis del pectoral mayor.

La novedad que aporta la mastectomía radical modificada sobre la mastectomía radical simple, es la resección del pectoral menor respetando al mayor, lo que mejora el aspecto estético de la paciente sin menoscabar el acceso a los niveles II y III de la disección linfática axilar, (WOOD, 122).

b) tiempo axilar:

Los límites de una correcta disección del hueco axilar son:

- por arriba, la vena axilar, que debe estar completamente aislada en todo su trayecto axilar, hasta que se hace intratorácica.
- por detrás, el músculo dorsal ancho.
- por dentro, la pared torácica con exposición del serrato y del subescapular.

Una de las referencias anatómicas que hay que respetar durante la disección del hueco axilar son los nervios del dorsal ancho y del subescapular, en evitación de posibles complicaciones postoperatorias como son neuralgias y escápula alata.

En cuanto a la elección de las demás técnicas quirúrgicas, por lo general, se suele elegir la mastectomía total o simple para carcinomas intraductales in situ y para pequeños cánceres tubulares sin metástasis ganglionares.

La técnica de HALSTED, (mastectomía radical simple), con ablación de ambos pectorales se emplea en los casos de invasión muscular del tumor.

RADIOTERAPIA. -

Numerosos trabajos científicos han demostrado con poderosos argumentos que la cirugía conservadora seguida de radioterapia son eficaces alternativas a la mastectomía en el tratamiento del cáncer de mama en los estadios clínicos I y II, (FISHER, 6); (SPITALIER, 114); y (VERONESI, 127). Sin embargo, existen criterios distintos en cuanto a la extensión requerida de la cirugía conservadora y a la cantidad de radiación administrada.

Se han identificado ciertos factores de riesgo, tanto de recidiva local de la enfermedad como de recidiva sistémica, que condicionan de manera notable la cantidad y calidad de la radioterapia. Estos factores son:

a) Riesgo de recidiva local:

- Cirugía deficiente o incompleta
- Características histológicas:
 - Invasión intraductal importante
 - Alto grado de malignidad
 - Necrosis tumoral
- Edad inferior a los 35 años. (MARTÍNEZ, 128).

b) Riesgo de recidiva sistémica:

- Invasión ganglionar axilar
- Tamaño tumoral

- Grado nuclear
- Ausencia de "ploidía" (DNA)
- Índice alto de captación de Timidina radiactiva. (MARTÍNEZ, 128).

A pacientes con ganglios positivos, y recientemente a muchas con ganglios negativos, se les aconseja seguir un tratamiento adyuvante. La quimioterapia es beneficiosa para premenopáusicas, especialmente para aquellas que tienen de uno a tres ganglios linfáticos afectados. (BONADONNA, 129).

La terapéutica combinada de radiación y quimioterapia debe ser aceptada teniendo en cuenta que la radioterapia afecta el resultado cosmético de la mama de manera negativa, produciendo un aumento de las complicaciones post-radiación. De forma rutinaria se observa hiperpigmentación mamaria, con aumento de la fibrosis y algunas veces retracciones postquirúrgicas.

Radioterapia de la cirugía parcial.-

Los resultados de estudios clínicos recientes han demostrado que la extirpación del tumor acompañada de 4.500-5.000 cGy aplicados a la mama en un periodo de 5-6 semanas con un refuerzo al lecho tumoral de otros 1.500 cGy hacen posible un control local excelente y un óptimo resultado estético, (CLARKE, 130).



Para pacientes consideradas de alto riesgo, se aconseja implante intersticial radiactivo sobre el lecho tumoral en dosis de 1.500-2.200 cGy. y con un mínimo de dos planos. La sobredosis con el implante consigue mejores resultados estéticos que con electrones, (MARTÍNEZ, 128).

Si se ha realizado una correcta disección axilar y no se han identificado metástasis ganglionares, se considera suficiente irradiar sólo la mama, excepto en los casos en los que el tumor es central o se sitúa en los cuadrantes internos de la glándula. En esta circunstancia hay que irradiar la cadena mamaria interna homolateral.

Si existe invasión ganglionar axilar es recomendable irradiar la axila además de la glándula mamaria y la cadena mamaria interna, (BOSWORTH, 146).

Radioterapia de la cirugía radical.-

Los campos de radioterapia utilizados después de la mastectomía se determinan por la probabilidad de recidivas en las áreas de los grupos ganglionares linfáticos de las cadenas axilares, supraclaviculares y mamaria internas, y la pared torácica.

La irradiación a la pared torácica es transmitida con un campo directo de electrones o campos tangenciales de cobalto o fotones de baja energía. Simultáneamente la axila

y la fosa supraclavicular son tratadas con un campo individual anterior.

La irradiación de la cadena mamaria interna se suele realizar en pacientes con lesiones en los cuadrantes internos y tumores de localización central, con ganglios axilares positivos. A menudo este tratamiento puede ser incluido en los campos tangenciales, evitando la irradiación de estructuras mediastínicas.

La dosis total aplicada debe ajustarse a la cuantía de la enfermedad residual. Se suelen emplear 4.500 a 5.000 cGy en 5-6 semanas a la pared torácica.

En pacientes con ganglios positivos, la cicatriz de la mastectomía es reforzada con 1.080 cGy.

Si existe una cantidad tumoral residual en la pared torácica, el área tumoral es reforzada con una dosis total entre los 6.600 y 7.000 cGy.

Los ganglios linfáticos regionales reciben 4.500-5.000 cGy a no ser que exista enfermedad residual ganglionar, donde se administraría una sobreimpresión de 1.080 cGy con campo directo, (MARTÍNEZ, 128).

La radioterapia posterior a la mastectomía pue-

de proporcionar un beneficio físico y psicológico importante a pacientes con recidiva sistémica o locorregional.

Si coexiste un alto riesgo de recidiva sistémica, la radioterapia puede ser demorada sin problemas por seis meses, hasta que la quimioterapia adyuvante haya sido concluida.

Si la paciente únicamente sufre un riesgo de recidiva locorregional, la radioterapia debe ser aplicada inmediatamente después de la cirugía previamente a cualquier otro tratamiento.

QUIMIOTERAPIA.-

El cáncer de mama es uno de los tumores sólidos con mejor respuesta a los tratamientos oncológicos, produciendo en muchos casos alivio sintomático y aumento de la supervivencia. El momento de la administración de la quimioterapia debe ser meditado por el clínico, quien deberá sopesar el probable beneficio del alivio de los síntomas debidos al tumor con la presencia de síntomas debidos a la toxicidad de los fármacos antineoplásicos, ya que no hay que olvidar que uno de los objetivos más importantes es mejorar la calidad de vida, (GUILLEM, 131).

Mediante la determinación de receptores hormonales (de estrógenos y progesterona), podemos discriminar inicialmente el uso de hormonoterapia o de citostáticos, ya que la hormonoterapia antagónica presenta menos efectos secundarios. En general, y con pequeñas variaciones, podemos agrupar los criterios de aproximación a la hormonoterapia en:

- Receptores hormonales positivos
- En su ausencia o defecto:
 - pacientes de edad avanzada
 - intervalo libre de enfermedad largo
 - metástasis en partes blandas u óseas que por regla general no implican urgencia terapéutica, (WILLIAMS, 132).

La elección de un tratamiento citostático suele hacerse generalmente por exclusión, cuando se piensa que la hormonoterapia no va a ser eficaz.

Los criterios de aproximación a la quimioterapia pueden resumirse en:

- Receptores hormonales negativos
- En su defecto:
 - pacientes de edad joven
 - intervalo libre de enfermedad corto
 - metástasis viscerales o que representen una urgencia terapéutica
- Fracaso de la hormonoterapia.

De todos los fármacos citostáticos reportados como útiles en el tratamiento del cáncer de mama, son cuatro los más corrientemente utilizados, y que constituyen las bases de las combinaciones de la poliquimioterapia: **Ciclofosfamida, 5-Fluoracilo, Metotrexato y Adriamicina.**

Aunque en la actualidad los esquemas iniciales de la poliquimioterapia se consideren poco eficaces y sean objeto de constantes modificaciones y de investigaciones científicas, los tres esquemas más comúnmente aceptados son:

- **Protocolo C M F:**

-Ciclofosfamida 100 mg/m²/día oral, días 1 al 14

-Metotrexato 30-40 mg/m²/día IV. días 1 y 8

-5-Fluoracilo 400-600 mg/m² IV. días 1 y 8

Repetir cada 28 días.

- **Protocolo C A F:**

-Ciclofosfamida 500 mg/m² IV. día 1

-Adiramicina 50 mg/m² IV. día 1

-5-Fluoracilo 500 mg/m² IV día 1

Repetir cada 21 días

- **Protocolo A V:**

-Adriamicina 60-80 mg/m² IV. día 1

-Vincristina 1,4 mg/m² IV. día 1

Repetir cada 21 días.

Las respuestas objetivas se estiman en un 40-70 % de los casos, observándose remisiones completas en 5-25 % de los casos. La supervivencia global con estos esquemas terapéuticos se cifran en 18-26 meses en las enfermas que responden, y 7-10 meses en las que no responden, (GUILLEM, 131).

QIMIOTERAPIA ADYUVANTE.-

Los primeros ensayos de quimioterapia adyuvante perioperatoria frente a tratamiento local emplearon regímenes

de breve duración, administrados por vía IV, en el periodo inmediato postmastectomía. Muchos de estos ensayos asumieron la noción errónea de que una exposición única al agente citotóxico sería suficiente para destruir todas las células tumorales (FISHER, 133); (NISSEN-MEYER, 134). En estos estudios se comprobó un aumento del intervalo libre de enfermedad y de la supervivencia global en el grupo tratado, aunque sólo en el estudio de NISSEN-MEYER las diferencias fueron significativas.

Posteriormente se ensayaron estos tratamientos durante periodos más largos, y casi siempre en pacientes con ganglios axilares positivos, (INGLE, 135).

Los dos ensayos más representativos corresponden al NSABP de 1972 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project), que utilizó Melfalán, (L-Pam), durante dos años, y el Instituto Nacional del Cáncer de Milán que utilizó la combinación de citostáticos C M F.; (FISHER, 136). Ambos estudios incluyen a pacientes pre y postmenopáusicas con 1 a 3 y más de 3 ganglios axilares afectos.

En las dos investigaciones anteriormente mencionadas, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia global de pacientes premenopáusicas, ($p < 0,02$); en el caso de pacientes postmenopáusicas se alargó la supervivencia pero no de manera significativa.

Los efectos adversos agudos de los citostáticos son bien conocidos y comprenden náuseas y vómitos durante los días en que se administran, mielodepresión y alopecia (parcial en los esquemas C M F y total cuando se emplea Adriamicina), cistitis y conjuntivitis. Las náuseas y vómitos se controlan bastante bien con un fármaco reciente denominado ONDANSETRON.

Los quimioterápicos en sí son carcinogénicos, de tal modo que hay que explorar con detalle la aparición de un segundo cáncer (sobre todo Leucemia), después de utilizarlos.

En resumen, podemos decir que la quimioterapia coadyuvante ha ampliado el intervalo libre de enfermedad de casi todas las pacientes y ha alargado la supervivencia global en muchos otros.

La quimioterapia combinada es actualmente considerada como la forma estándar de tratamiento coadyuvante en pacientes premenopáusicas con cáncer mamario y afectación de ganglios linfáticos después del tratamiento quirúrgico primario, ya que su toxicidad es mínima, y alargan tanto el intervalo libre de enfermedad como la supervivencia global.

Los resultados son menos esperanzadores en pacientes postmenopáusicas o en cualquier mujer sin afectación ganglionar.

HORMONOTERAPIA. -

La hormonoterapia del cáncer de mama es conocida desde 1896, cuando BEATSON, (137), observó la regresión de tumores inoperables en pacientes premenopáusicas tras realizar ooforectomías bilaterales. Posteriormente, se utilizaron técnicas como la adrenalectomía o hipofisectomía. Asimismo, la modificación del medio hormonal con la administración de andrógenos o estrógenos, condujo a la regresión de cánceres de mama en algunas pacientes.

Recientemente, con los últimos conocimientos de bioquímica y endocrinología, se ha modificado sustancialmente la estrategia terapéutica hormonal en el cáncer de mama metastásico.

Los estrógenos favorecen el crecimiento y desarrollo del tejido normal y la maduración, diferenciación y crecimiento del tejido tumoral, (JENSEN, 138).

Hoy sabemos que el crecimiento del cáncer de mama está influenciado por la presencia de receptores hormonales en su seno. Su conocimiento ha posibilitado el desarrollo farmacológico de compuestos, que, bloqueando estos receptores, tienen acción antitumoral.

Entre un 50-60 % y un 35-55 % de los cánceres

de mama tienen cantidades medibles de receptores estrogénicos (RE), y de progesterona, (RP), respectivamente. El 55 % de los tumores RE + , responden a diversos tratamientos hormonales, mientras que si son RE -, la posibilidad de respuesta es inferior al 10 %, (Mc GUIRE, 139).

La detección simultánea de RE y RP, permite una mayor predicción de la respuesta. En un análisis retrospectivo de los datos agrupados en 13 estudios, la tasa de respuesta fué del 71 % en tumores RE + , RP +; y del 32 % en tumores RE + , RP negativos. En cambio, para RE - con RP +, la respuesta fué del 53 %, mientras que para ambos receptores negativos la respuesta fué del 9 %, (CLARK, 140).

TRATAMIENTO HORMONAL DEL CANCER DE MAMA METASTASICO.

El objetivo fundamental es reducir la estimulación estrogénica sobre la proliferación celular tumoral, actuando sobre los receptores hormonales, o indirectamente reduciendo el aporte de estrógenos a la célula. Este tratamiento puede realizarse de 4 formas: ablativo, aditivo, competitivo o inhibidor, (LLUCH, 141)

Por regla general, la indicación de un tratamiento hormonal se basará en la presencia de receptores hormonales. Cuando éstos sean desconocidos, hay que guiarse por otros parámetros clínicos como edad, intervalo libre de enferme-

dad, o la biología del propio tumor. No obstante, incluso en el mejor de los casos, la posibilidad de respuesta cuando se desconoce el estado de los receptores, es inferior a la esperada con poliquimioterapia.

a) Tratamiento ablativo.-

- **Ooforectomía:** consiste en la castración quirúrgica, por cirugía o irradiación. Para algunos autores sigue siendo de elección en pacientes premenopáusicas, (VERONESI, 142).

- **Adrenalectomía e hipofisectomía:** han sido abandonadas por su morbilidad y mortalidad, y por disponer de tratamientos médicos igual de eficaces.

b) Tratamiento aditivo.-

- **Estrógenos:** en desuso por sus efectos secundarios riesgo cardiovascular.

- **Andrógenos:** Inducen un índice de respuesta inferior al de los estrógenos y tienen efectos virilizantes.

- **Progestágenos:** Inhiben la síntesis de gonadotropinas hipofisarias, y poseen además una acción antimitótica. Los más usados en la práctica son los acetatos de medroxiprogesterona y de megestrol.

c) Tratamiento competitivo o antagónico.-

- **Antiestrógenos: Tamoxifeno:** Es un inhibidor competitivo estrogénico que bloquea sus receptores hormonales. Estimula la síntesis de RP y de globulina transportadora SHBG, lo que reduce la inducción del crecimiento tumoral. Constituye actualmente el tratamiento de elección en el cáncer de mama avanzado, por su eficacia y baja toxicidad.

d) Inhibidores de la síntesis.-

- **Inhibidores de la aromatasa. Aminoglutetimida:** Es un inhibidor de la función suprarrenal y bloquea la síntesis de los esteroides suprarrenales y ováricos.
- **Análogos de GnRH:** producen una inhibición de la liberación de gonadotropinas, con la consiguiente supresión de la esteroidogénesis ovárica.

En definitiva, cualquier maniobra competitiva, aditiva o inhibidora de la síntesis, es preferible a procedimientos ablativos, los cuales son irreversibles, requieren terapia sustitutiva de por vida, y precisan de una cirugía no exenta de riesgos.

La toxicidad es más baja con antiestrógenos, progestágenos y antiaromatasa que con la utilización de estrógenos y andrógenos.

HORMONOTERAPIA ADYUVANTE. -

El tratamiento del cáncer de mama en los estadios I y II está siendo objeto de recientes perspectivas terapéuticas que se basan en los conocimientos actuales tanto de la historia natural como de la biología del tumor.

Estas nuevas estrategias orientan hacia el uso de la cirugía parcial seguida de radioterapia y/o quimioterapia según los casos, ya que han demostrado ampliamente su eficacia a la hora de aumentar tanto el intervalo libre de enfermedad como la supervivencia global, así como a la hora de disminuir la mortalidad en casi un 40 %, (BONADONNA, 129).

Actualmente la quimioterapia adyuvante a la que hacemos mención, otorga mayores beneficios a pacientes premenopáusicas con enfermedad metastásica o afectación ganglionar.

De todos los quimioterápicos, el que ha sido objeto de mayor número de trabajos científicos ha sido el antiestrogénico TAMOXIFENO, debido a su baja toxicidad y a su eficacia en el control de la enfermedad avanzada, tanto en pacientes premenopáusicas como postmenopáusicas, (INGLE, 135); (FISHER, 143).

La vida media larga en suero, (unos siete días), la eficacia clínica, y la escasa o nula presencia de efectos

adversos, hicieron que el Tamoxifeno se constituyera como un fármaco idóneo para usarlo como quimioterápico adyuvante. Estos estudios indicaron que el Tamoxifeno es un tumoristático, ya que no destruye las células del cáncer mamario, sino que detiene su crecimiento. Este hecho sugirió que podría utilizarse durante largos periodos, (JORDAN, 144).

Otras formas de hormonoterapia adyuvante usadas con menor frecuencia son: ablación ovárica, quirúrgica o radioterápica, y las combinaciones quimiohormonales.

En resumen, los trabajos revisados coinciden en afirmar que el Tamoxifeno es el quimioterápico adyuvante de elección en las pacientes postmenopáusicas con ganglios axilares afectos y receptores hormonales positivos, (CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE..., 145).

Por lo que respecta a las enfermas premenopáusicas con ganglios positivos, la quimioterapia es el tratamiento complementario de elección, sin que la adición de Tamoxifeno haya demostrado efecto beneficioso alguno.

HIPÓTESIS Y PLANTEAMIENTO.-

En los últimos años han proliferado comunicaciones científicas acerca de la práctica cada vez más frecuente de los procedimientos conservadores en el tratamiento del cáncer de mama, (FISHER, 6).

La cirugía conservadora junto con la linfadenectomía axilar y radioterapia han demostrado ser una valiosa alternativa del tratamiento del cáncer de mama, en estadios clínicos I y II, frente a las técnicas radicales mutilantes, (VERONESI, 123).

Ya en 1953 la tasa de supervivencia a los 10 años del cáncer de mama tratado por cirugía simple más radioterapia fué del 49 %, comparada con el 52 % de aquellos casos tratados con cirugía radical, (WILLIAMS, 124). En la actualidad la supervivencia global se ha mejorado bastante. El concepto de conservación de la glándula mamaria afecta de cáncer se remonta a principios de siglo.

Si bien ha discurrido de forma paralela al descubrimiento de los rayos X en 1895 por Roentgen, la Radioterapia no ha sido una práctica generalizada hasta la década de los 60, en gran parte motivada por la falta de tecnología de los equipos de alta energía radiactiva en aquella época, (BOYAGES, 125)

Ya en 1937, G. Keynes escribió: "Puedo a-

segurar que hablo sin ningún afán antiquirúrgico, por cuanto la cirugía pura es la pura preocupación de mi vida. Ya presiento que la ambición de todo cirujano sensato debe ser la eliminación gradual de toda intervención tan extensa y severa como lo es la operación radical del cáncer de mama^a. (126).

Basándonos en la observación del hecho que los resultados finales de la cirugía parcial o conservadora del cáncer de mama han mostrado ser tan eficaces como los de la cirugía radical, nos hemos propuesto establecer en este trabajo un análisis comparativo de dichos resultados. Por tanto, el objetivo del estudio es comprobar en primer lugar si existen diferencias entre los resultados de la cirugía conservadora y la radical en el cáncer de mama en estadios I y II; y en segundo lugar, si éstas son estadísticamente significativas.

Para ello se han considerado como parámetros de control las dos siguientes variables:

a) **Intervalo libre de enfermedad**, es decir, el tiempo asintomático transcurrido desde que se produjo la intervención, hasta la detección del primer síntoma de recidiva tumoral.

b) **Supervivencia a los cinco años**, es decir, cuántas pacientes en total permanecen vivas, ya sea libres de toda enfermedad, o con recidiva tumoral, al cabo de los cinco primeros años tras la intervención quirúrgica.

Procedimiento estadístico.-

El tratamiento estadístico dado a este trabajo para la evaluación de los resultados se ha basado en el test de significancia estadística Chi cuadrado, (χ^2).

Como se recordará, la determinación de significancia estadística se hace mediante la aplicación de la prueba estadística, que en nuestro caso tendrá carácter comparativo.

En este estudio lo que se pretende es hallar, si es que existen, diferencias entre las variables de las dos muestras en cuestión: el grupo de pacientes a las que se practicó cirugía conservadora, y el grupo a las que se practicó cirugía radical. Las dos variables se han mencionado con anterioridad y se refieren al intervalo libre de enfermedad y a la supervivencia a los cinco años. Por consiguiente, la hipótesis de trabajo sería considerar que los resultados obtenidos por la cirugía conservadora del cáncer de mama en los estadios clínicos I y II son iguales o mejores que los observados en la cirugía radical

Mediante el test de significación estadística se podría valorar si la hipotética diferencia observada tiene fundamento científico, o sencillamente se trata de un error de muestreo, o fruto del azar, lo que se denomina como Hi-

pótesis nula.

Si la prueba demuestra que la diferencia observada es demasiado grande para ser explicada exclusivamente por variación aleatoria, (azar), se anunciaría que la diferencia es estadísticamente significativa.

Si en cambio, se demuestra que no existen diferencias en la comparación de los resultados obtenidos de cada grupo, habría que aceptar la hipótesis nula.

Para decidir si se acepta o rechaza la hipótesis nula, la prueba estadística se compara con el "valor crítico" obtenido de tablas estadísticas, y si ésta excede del valor crítico se rechazaría la hipótesis nula y se declararía la diferencia como estadísticamente significativa.

MATERIAL Y MÉTODO.-

Hemos realizado en este trabajo un análisis retrospectivo de pacientes operadas de cáncer de mama desde 1983 a 1987, es decir, durante un periodo de 5 años.

Una población de 1155 casos de cáncer de mama en este periodo fué objeto de revisión, seleccionándose una muestra final de 215 casos que se encontraban en el momento del diagnóstico en los estadios clínicos I y II, de la clasificación T N M de la AJCC-UICC de 1986, y que necesariamente fueron tratadas mediante una de estas dos opciones:

- a) Cirugía conservadora, que se refiere a: tumorectomía o cuadrantectomía y linfadenectomía axilar seguida de radioterapia.
- b) Cirugía radical, que incluye mastectomía tipo PATEY, (con preservación del pectoral mayor), y linfadenectomía axilar, con o sin radioterapia ulterior.

Por diferentes razones, -sobre todo por interrupción por parte del paciente del control de seguimiento de su enfermedad-, de los 215 casos seleccionados no se incluyeron finalmente en la estadística a 21 de ellos, por lo que la muestra definitiva y objeto de este estudio quedó reducida a 194 pacientes

Criterios de inclusión.-

- 1.- Estar incluida en el periodo de revisión, entre 1983 y 1987.
- 2.- Presentar tumor mamario maligno menor o igual a 5 cm. de diámetro máximo, con o sin invasión axilar en el momento del diagnóstico, y sin extensión a pared costal ni a piel
- 3.- Haber sido sometida a cirugía, conservadora o radical.
- 4.- Para los casos sometidos a cirugía conservadora se exigió haber recibido radioterapia.
- 5.- Histología de tumor epitelial de la glándula mamaria: lobulillar o ductal.

Fueron excluidos del estudio aquellos casos de cáncer de mama en los estadios clínicos III y IV, aquellos casos en los que se detectó multicentricidad o bilateralidad, y por último, dos casos con enfermedad de Paget de la mama

Criterios de exclusión.-

- 1.- Presentar tumor maligno mamario en los estadios clínicos III y IV.
- 2.- Presentar carácter de multicentricidad o bilateralidad.

3.- Histología de tumor mamario extraepitelial: Pa-
get, mesenquimales, Filodes, carcinosarcoma,
etc.

Se estableció el punto de corte en Diciem-
bre de 1992 al objeto de disponer de un tiempo de seguimiento
, es decir de evaluación de resultados, de 5 años como mínimo.
Por tanto, el tiempo máximo de observación fué de 10 años y el
promedio de 7 años y medio.

Los pacientes fueron seleccionados del
Servicio de Cirugía y Oncología del Hospital Oncológico Du-
ques del Infantado de Sevilla.

Del conjunto de 194 casos se establecieron
pues dos grupos:

GRUPO I: constituido por 58 casos a los que se
aplicó cirugía conservadora.

GRUPO II: constituido por 136 casos a los que
se aplicó cirugía radical.

Para los casos del grupo I se aceptaron
como técnicas de cirugía conservadora la tumorectomía y la
cuadrantectomía. En los casos de tumorectomía simple se exigió
la confirmación histológica de la ausencia de invasión de los

bordes de resección del tumor. El vaciamiento linfático axilar homolateral se realizó en la mayoría de los casos mediante incisión axilar independiente y al menos hasta los niveles I y II de la red linfática de la cadena axilar, con aislamiento de un promedio de 8 ganglios.

La radioterapia se inició por término medio 3-4 semanas después de la retirada de los puntos de la herida operatoria, utilizando RX de 6 MV generados en un acelerador lineal.

Para el Grupo I, constituido por 58 pacientes sometidas a cirugía conservadora, se administró en casi todos los casos una dosis media de 47,25 Gy sobre los cuadrantes interno y externo de la mama intervenida a lo largo de un periodo de 5-6 semanas.

Además se reforzó el lecho quirúrgico con una sobredosis de 1500 cGy.

Para el Grupo II, formado por 136 pacientes a las que se sometió a cirugía radical, se administró una dosis media de 50 Gy (rango 48-52) sobre la mama, región supraclavicular, y región axilar; sobreimpresión (mediante electrones) de 10 Gy en la cadena mamaria interna en los casos en los que la lesión se localizaba en cuadrantes internos.

La dosis-tumor por sesión fué de 200 cGy, y la dosis-tumor total fué de 5000 + 5000 + 1000 + cGy. Fueron radiadas la totalidad de las pacientes del grupo I y 76 pacientes del grupo II.

Para los casos del grupo II la técnica más comunmente empleada fué la mastectomía radical modificada según PATEY, es decir, preservando el pectoral mayor se extirpa en bloque la mama, pectoral menor desde su inserción proximal, y la cadena linfática axilar en los niveles I, II y III.

Se realizó radioterapia complementaria a las pacientes de este grupo que mostraron una grave afectación ganglionar, entendiéndose por ello la intracción neoplásica de 6 o más de las formaciones ganglionares resecaadas, o bien roturas capsulares e infiltración de la grasa adyacente.

Se administró hormonoterapia antagónica con Tamoxifeno a 102 pacientes operadas, que suponen el 52.5 % de los casos.

La quimioterapia más comúnmente empleada fué el protocolo CMF, realizándose con un promedio de 8 ciclos de Ciclofosfamida, Metotrexate y 5-Fluoracilo en el 39.3 % de los casos que recibieron quimioterapia, y con mucha menor frecuencia, el 3.03 % de los casos se realizó con otros citostáticos como Adriamicina, Vincristina o Mitomicina-C.

A cada paciente integrante del estudio se le evaluaron los siguientes parámetros:

- 1.- Edad
- 2.- Síntoma predominante que motivó la consulta
- 3.- Estado hormonal en relación con la menopausia
- 4.- Localización topográfica de la lesión primaria
- 5.- Pruebas diagnósticas complementarias que condujeron al diagnóstico
- 6.- Tipo de cirugía realizada
- 7.- Tipo histológico del tumor
- 8.- Receptores hormonales del tumor
- 9.- Tamaño del tumor
- 10.- Estado de los ganglios linfáticos axilares. Número de afectados por el proceso y el total de ellos extirpados.
- 11.- Estadiaje clínico.
- 12.- Radioterapia/Quimioterapia/Hormonoterapia

El periodo de seguimiento se ha hecho según a los datos recogidos de la documentación clínica revisada. En la mayoría de los casos la evolución se ha seguido en consultas externas con gran variabilidad de intervalos entre visita y visita. En aquellos casos con ausencias prolongadas se ha establecido comunicación telefónica, postal o personal.

DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA.-

De los 1.155 casos de cáncer de mama revisados durante el periodo de 1983 a 1987, se seleccionaron por cumplir los criterios de inclusión a 215 de ellos.

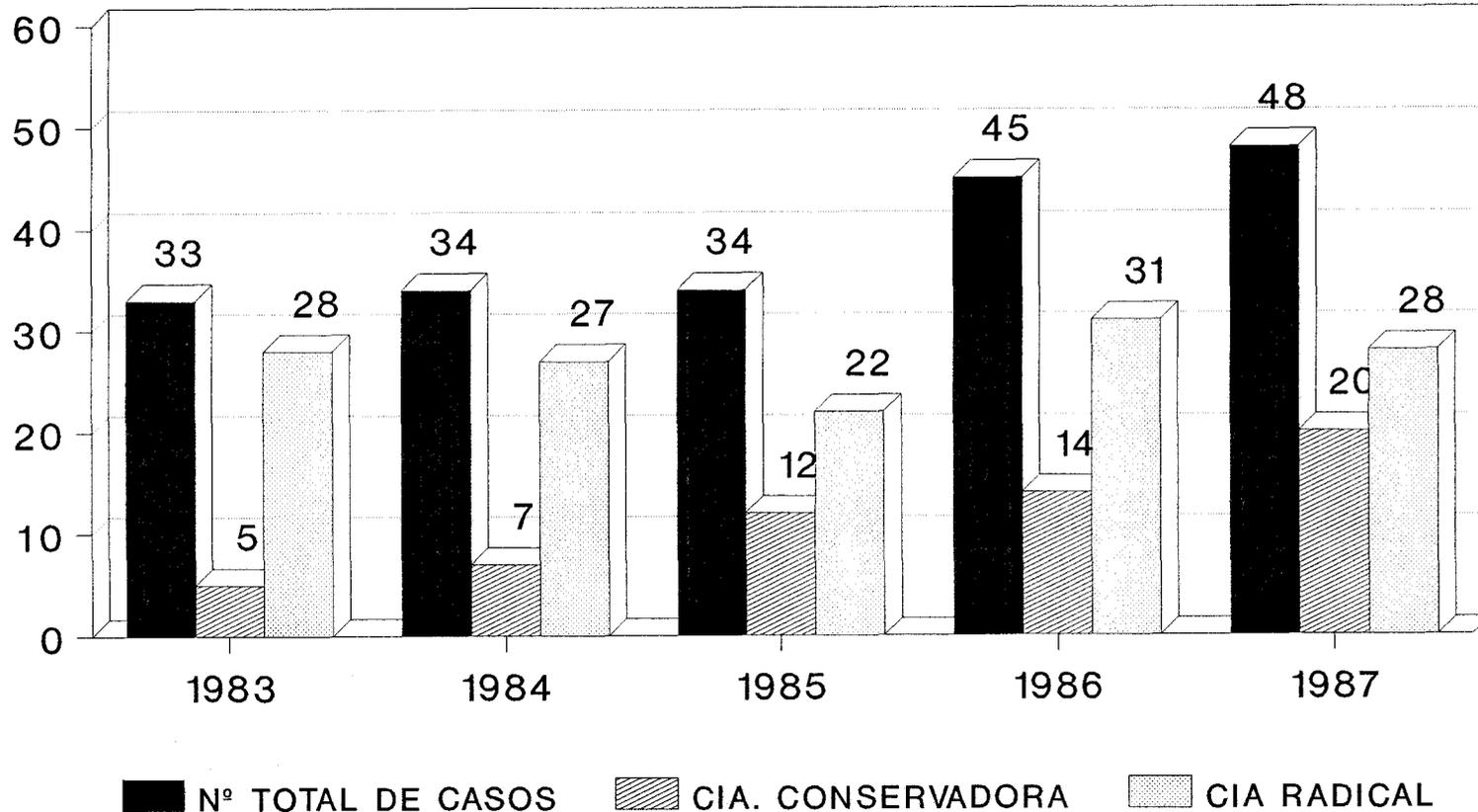
Lamentablemente, la documentación clínica de 21 de estos 215 casos seleccionados, quedó incompleta y finalmente no pudieron ser incluidas en los resultados finales, que se limitaron pues a 194 casos. En la mayoría de estos 21 casos excluidos, el motivo fué la incomparecencia de las pacientes a las revisiones programadas de su evolución clínica.

La distribución de la serie durante los cinco años fué la siguiente: Gráfica 6.

Año	nº casos / %	Cirugía conservadora / %	Cirugía radical / %
1983	33 17.01	5 8.62	28 20.58
1984	34 17.52	7 12.06	27 19.85
1985	34 17.52	12 20.68	22 16.17
1986	45 23.19	14 24.13	31 22.79
1987	48 24.74	20 34.48	28 20.58
Totales	194	58	136

MATERIAL Y METODO

DISTRIBUCION DE LA SERIE



- 172 -

GRAFICA 6



Los doce parámetros evaluados a los que se hace mención en la página 168, se escogieron por considerarlos como representativos de un control clínico correcto.

A continuación desglosamos los datos recogidos de la muestra.

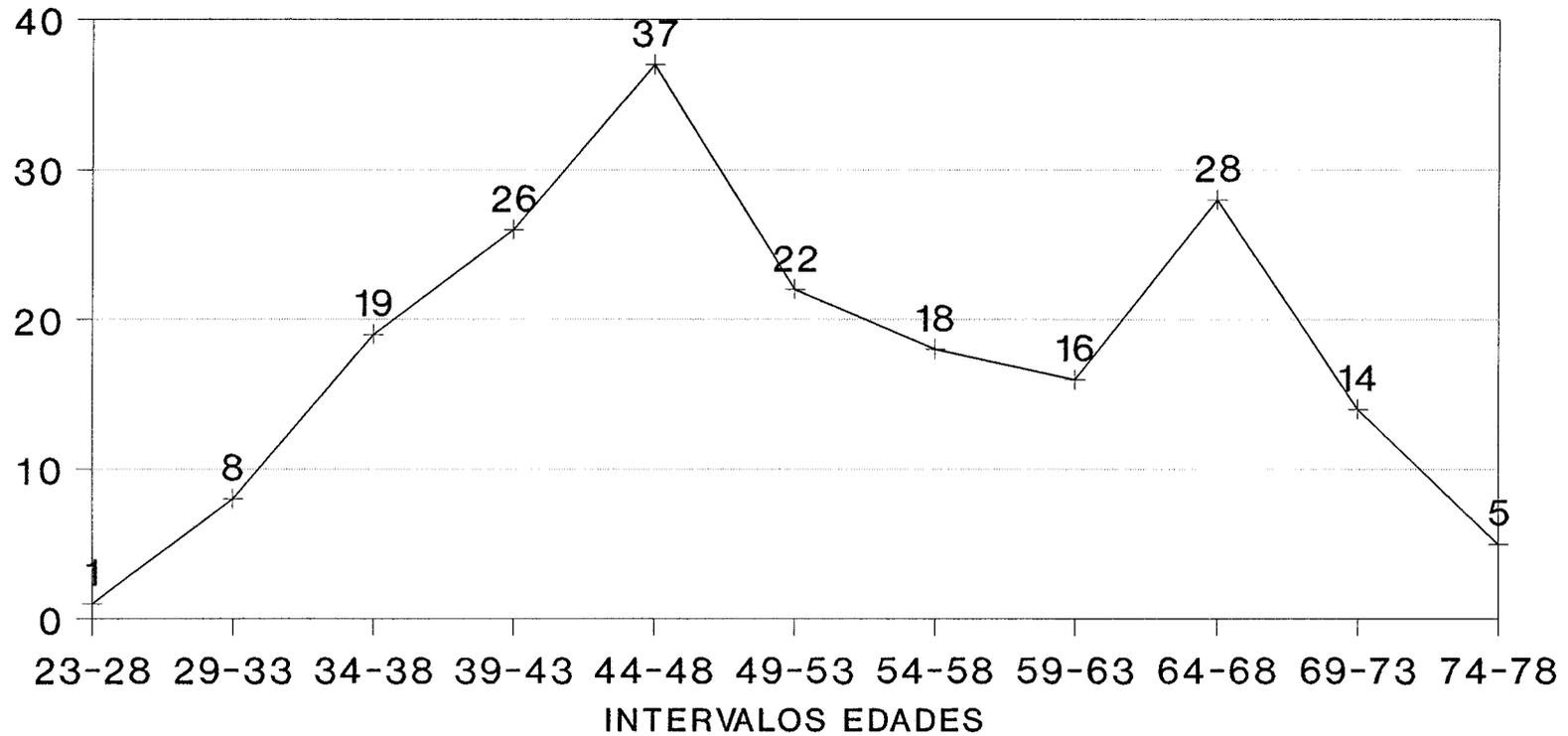
1.- Edad.-

La paciente más joven tenía 23 años y la más vieja 78. Destacan dos picos de incidencia de la enfermedad en la serie, el primero desde los 38 a los 53 años con 82 casos, que corresponde a mujeres pre y perimenopáusicas, y el segundo a los 63-68 años, con 25 casos que corresponde a mujeres postmenopáusicas. Gráfica 7. La distribución fue la siguiente:

Intervalo de edad	nº de casos	Porcentaje
- 23 a 28 años	1	0.51 %
- 29 a 33 "	8	4.12 %
- 34 a 38 años	19	9.79 %
- 39 a 43 "	26	13.40 %
- 44 a 48 "	37	19.07 %
- 49 a 53 "	22	11.34 %
- 54 a 58 "	18	9.27 %
- 59 a 63 "	16	8.24 %
- 64 a 68 "	28	14.43 %
- 69 a 73 "	14	7.21 %
- 74 a 78 "	5	2.57 %

MATERIAL Y METODO

DISTRIBUCION DE EDADES



—+— Nº CASOS

GRAFICA 7

2.- Motivo de consulta.-

El motivo de la primera consulta fué preferentemente la detección por parte de la mujer de una induración en el seno.

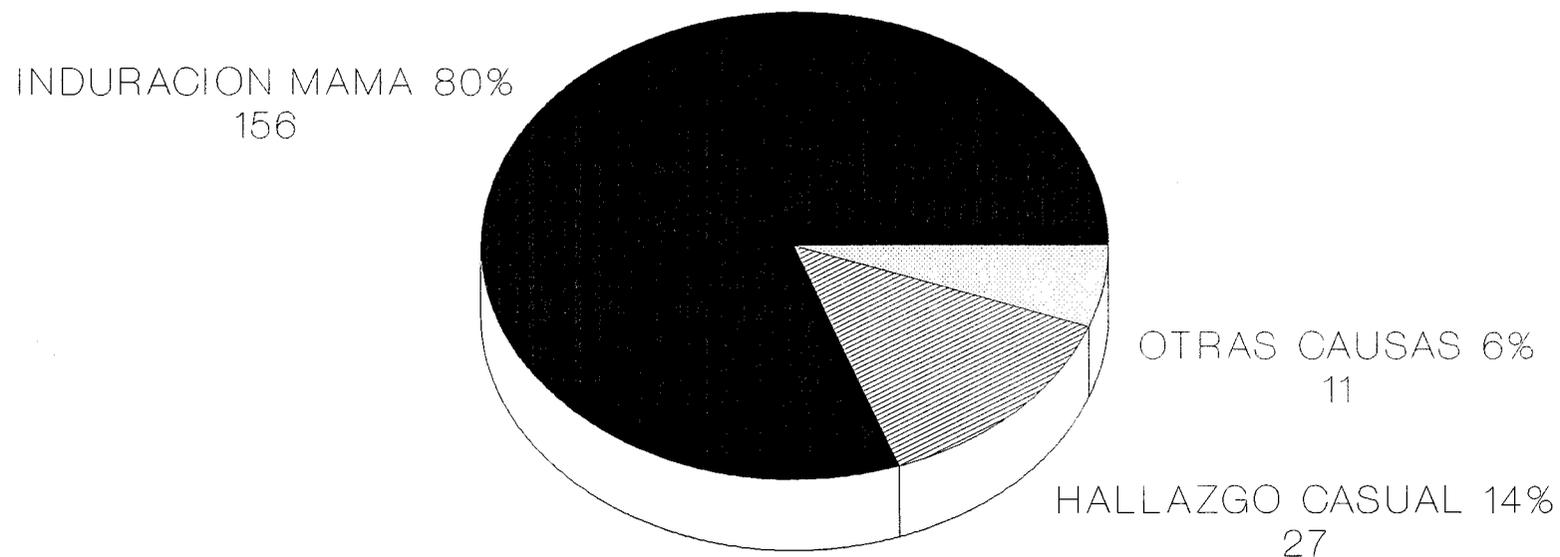
Esta induración de características irregulares resultó ser dolorosa en el 22 % de los casos. Sin embargo, el dolor como síntoma inicial se registró sólo en menos del 5 % de todos los casos.

El segundo suceso más frecuente fué el hallazgo casual de tumoración mamaria, la mayoría de las veces por chequeo rutinario. Gráfica 8.

La distribución fué la siguiente:

MATERIAL Y METODO

MOTIVO CONSULTA



GRAFICA 8

Motivo de consulta	nº de casos	Porcentaje
- Induración mamaria	156	80.41 %
- Hallazgo casual	27	13.91 %
- Otras causas	11	5.67 %

3.- Situación hormonal fisiológica.-

La situación hormonal fisiológica de la mujer en el momento del diagnóstico es otro factor importante a tener en cuenta.

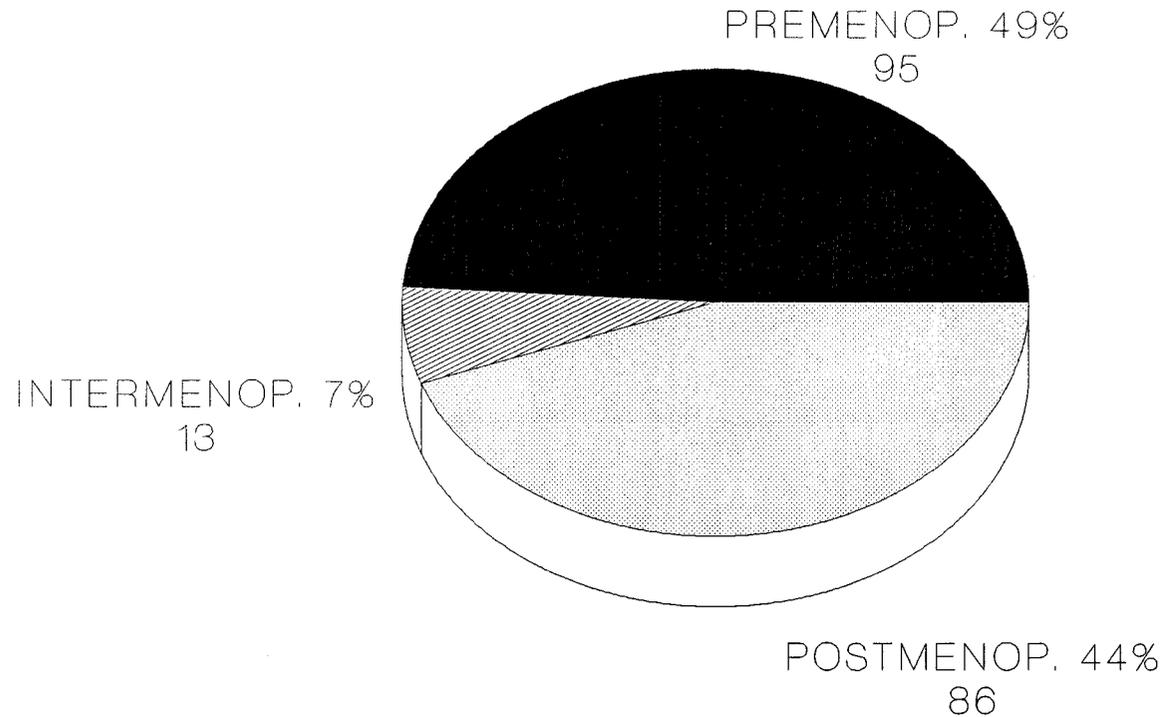
En nuestra serie hemos dividido la etapa fértil de la mujer en tres fases: premenopáusica, intermenopáusica y postmenopáusica, considerando como postmenopáusicas aquellas mujeres con amenorrea superior al año.

Las que se encontraban con irregularidades de la menstruación se consideraron intermenopáusicas.

Encontramos que la fase más frecuente fué la premenopáusica con 95 casos, probablemente debido al diagnóstico más precoz. A continuación le siguió el grupo postmenopáusico con 86 casos, y el intermenopáusico con 13. Gráfica 9.

MATERIAL Y METODO

SITUACION HORMONAL



GRAFICA 9

Situación hormonal	nº de casos	Porcentaje
- Premenopáusicas	95	48.96 %
- Intermenopáusicas	13	6.70 %
- Postmenopáusicas	86	44.32 %

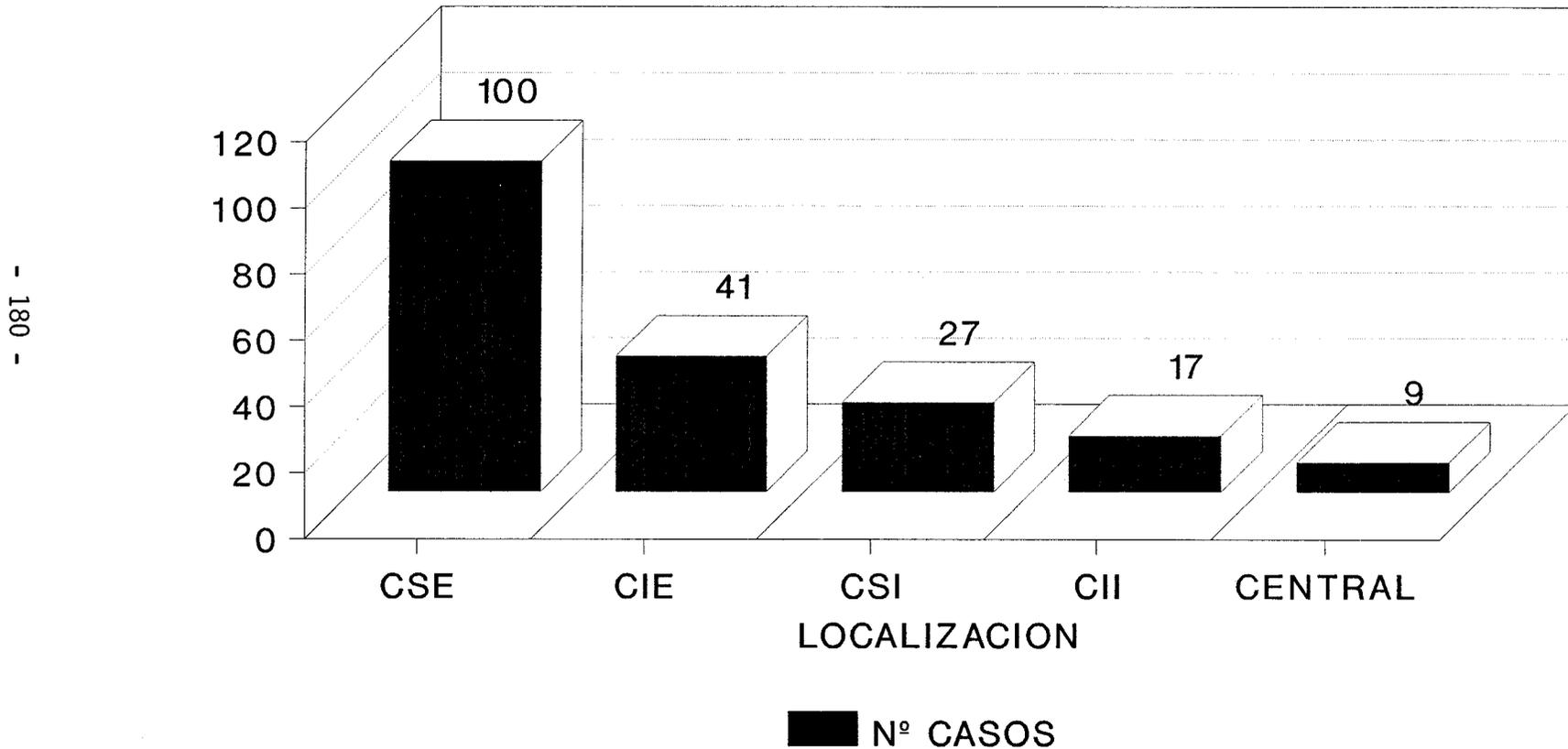
4.- Localización de la lesión primaria.-

La localización inicial más frecuentemente encontrada del tumor primario de la mama fué el cuadrante superoexterno, (CSE), con un 51 %, seguido en orden de frecuencia del cuadrante infero-externo, (CIE), con un 21 %; a continuación se situaba el cuadrante supero-interno, (CSI), con un 14 %, y por último el cuadrante infero-interno, (CII), con un 9 %. Gráfica 10.

Localización inicial	nº de casos	Porcentaje
- CSE	100	51.5 %
- CIE	41	21.1 %
- CSI	27	13.9 %
- CII	17	8.7 %
- Central	9	4.6 %
TOTALES	194	100 %

MATERIAL Y METODO

LOCALIZACION LESION



GRAFICA 10

5º.- Exploraciones complementarias.-

Las pruebas complementarias de diagnóstico de cáncer de mama que con mayor frecuencia se han realizado en esta serie han sido la mamografía y el estudio citológico de punción-aspirado con aguja fina de la lesión.

En otras ocasiones, pero con mucha menor frecuencia se realizaron exploraciones tales como ecografía, TAC o Xeromamografía.

La distribución de las pruebas diagnósticas que hemos valorado en este estudio han sido:

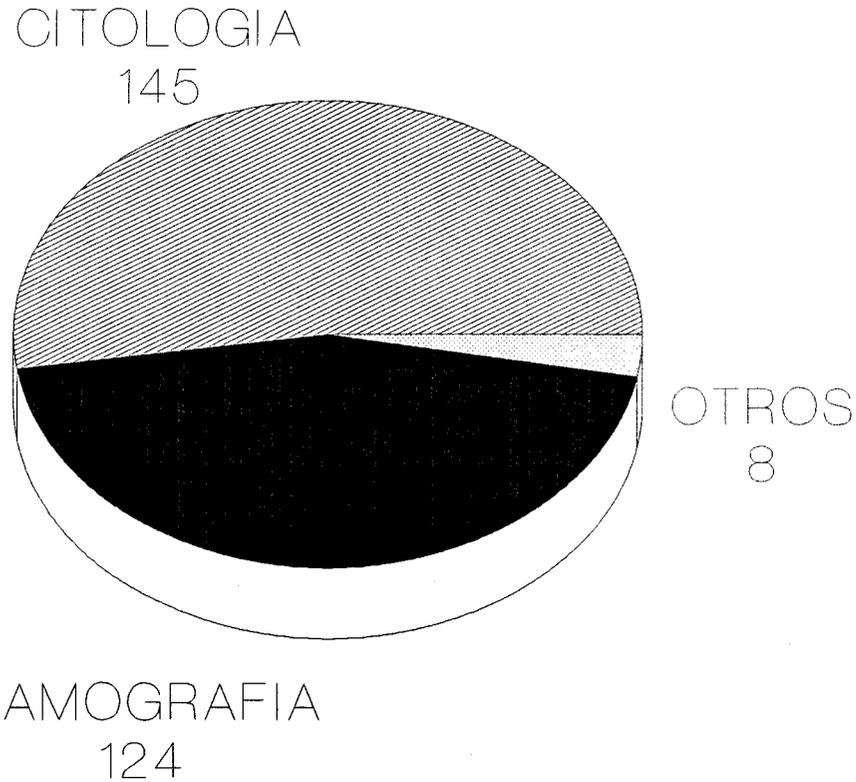
Tipo de exploración	nº de casos	Porcentaje
- Mamografía	124	63.9 %
- Citología	145	74.7 %
- Otros	8	4.1 %

Comprobamos una clara predominancia de la mamografía y citología mediante punción-aspiración con aguja fina. Con respecto a la mamografía, ésta no se realizó a 70 casos de la serie, bien por pasar directamente a la cirugía, o por haberse realizado otra prueba diagnóstica. Gráfica 11.

Las 49 pacientes a las que no se realizó punción citológica pasaron directamente de la exploración clínica

MATERIAL Y METODO

TIPOS DE EXPLORACIONES



a la biopsia excisional, con o sin mamografía previa.

A un pequeño porcentaje, el 6.1 %, se había llegado al diagnóstico mediante ecografía y xerografía mamarias.

La sensibilidad encontrada en dichas pruebas fué la siguiente:

Mamografía:	76.2 %
Citología:	92.0 %

6.- Tipo de cirugía practicada.-

Las técnicas quirúrgicas empleadas han sido tres: tumorectomía con margen de seguridad de al menos 1.5 cm., cuadrantectomía según directrices de Veronessi, (113), y mastectomía radical modificada de Patey.

Para los casos del grupo I se aceptaron como técnicas de cirugía conservadora la tumorectomía y la cuadrantectomía. En los casos de tumorectomía simple se exigió la confirmación histológica de la ausencia de invasión de los bordes de resección del tumor.

El vaciamiento linfático axilar homolateral se realizó en la mayoría de los casos mediante incisión

axilar independiente y al menos hasta los niveles I y II de la red linfática de la cadena axilar, con aislamiento de un promedio de 8 ganglios.

Para los casos del grupo II, la técnica más comúnmente empleada fué la mastectomía radical modificada según PATEY, es decir, preservando el pectoral mayor y extirpando el menor, junto con la limpieza de la cadena linfática axilar en los niveles I, II y III.

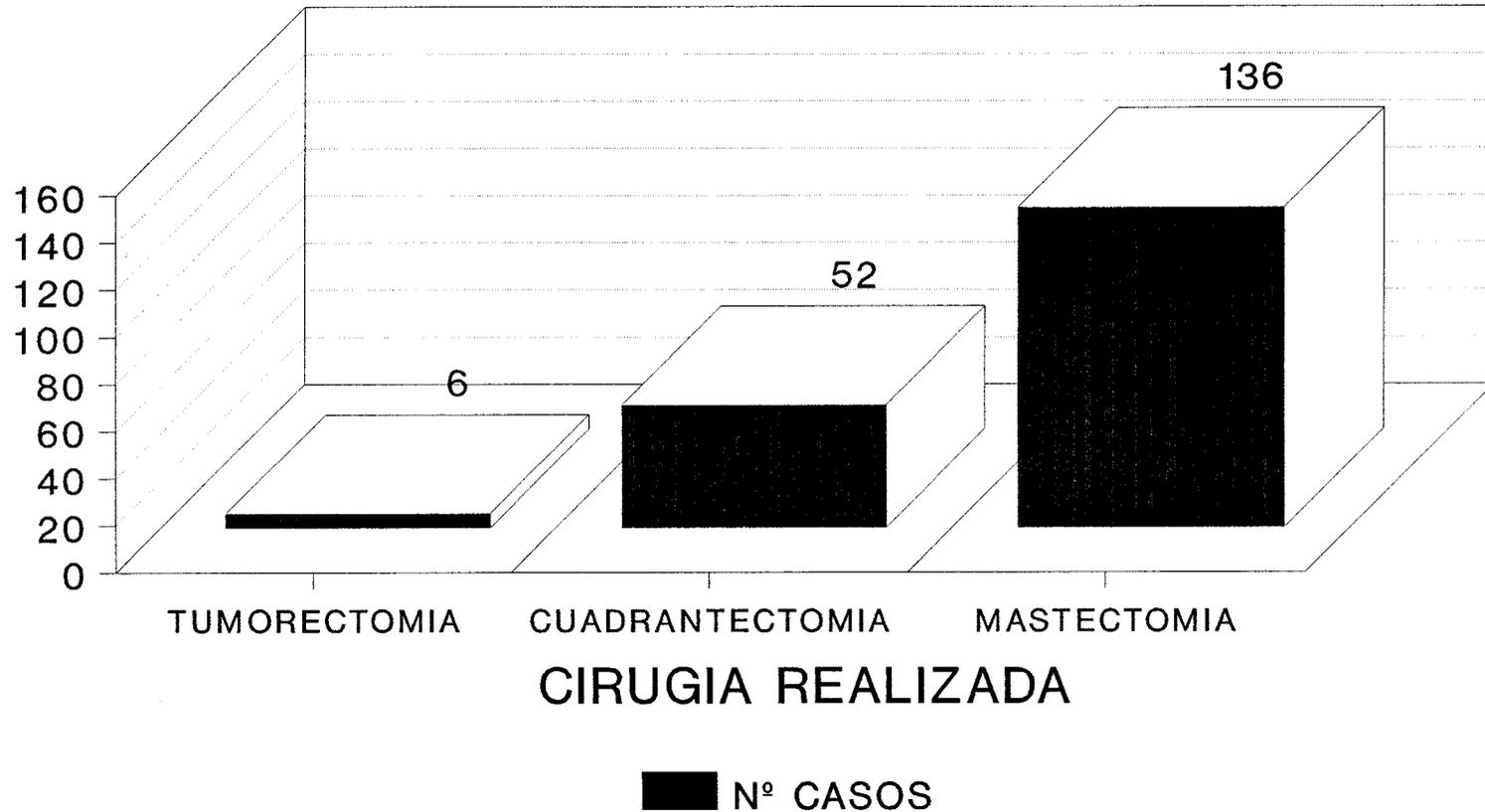
En todos los casos se completó el acto quirúrgico con el tiempo axilar realizándose "toilette" ganglionar. Las dos primeras técnicas descritas han sido consideradas como conservadoras y la última como radical. Gráfica 12.

Los resultados fueron los siguientes:

	nº de casos	Porcentaje
Tumorectomía	6	3.09 %
Cuadrantectomía	52	26.80 %
Mastectomía	136	70.10 %

MATERIAL Y METODO

CIRUGIA REALIZADA



GRAFICA 12

72.- Tipo histológico de tumor.-

Dentro de los tumores epiteliales malignos de la mama, el tipo histológico más frecuentemente encontrado en nuestra serie fué el ductal infiltrante con 138 casos, que representan el 71.13 % del total. En cambio, el tipo observado con menor frecuencia fué el carcinoma apocrino, con dos casos, un 1.03 %. Gráfica 13.

La distribución fué la siguiente:

Tipo histológico	Nº de casos	Porcentaje
- Ductal infiltrante	138	71.1 %
- Lobulillar	22	11.3 %
- Medular	9	4.6 %
- Coloide	9	4.6 %
- Tubular	7	3.6 %
- Apocrino	2	1.03 %
- In situ	7	3.6 %

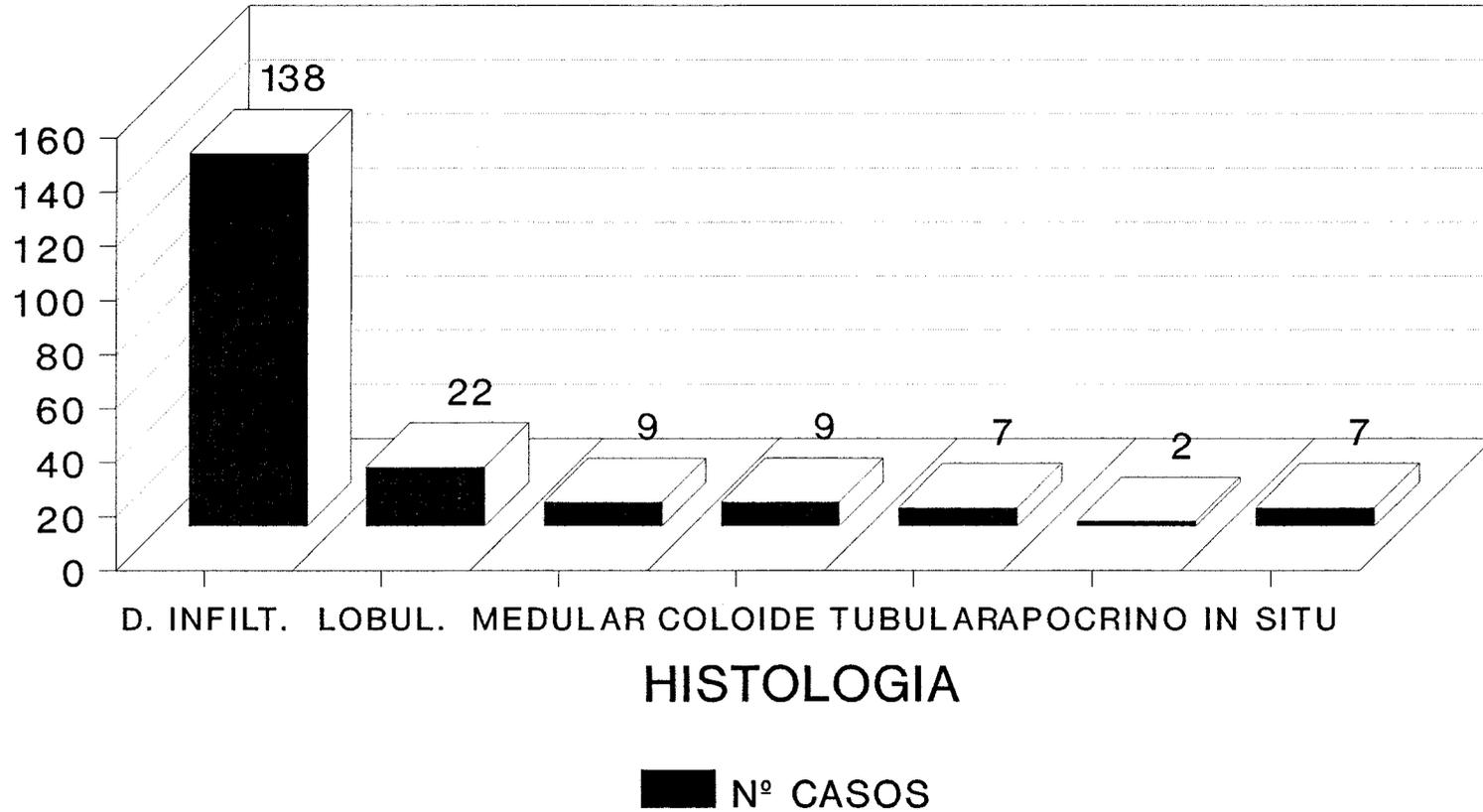
8.- Receptores hormonales.-

El estado de los receptores hormonales, tanto de estrógenos como de progesterona no se ha incluido en la relación de resultados de nuestro trabajo debido al escaso nº de pacientes que acreditaban en su documentación clínica tal determinación. Por lo tanto, al no ser suficientemente representativo el nº de casos, hemos creído conveniente no reflejarlos.

MATERIAL Y METODO

HISTOLOGIA DEL TUMOR

- 187 -



GRAFICA 13

9.- Tamaño del tumor.-

El tamaño tumoral ha sido otro de los parámetros evaluados. Aunque hemos observado una buena correlación entre la medición del tamaño tumoral registrada en el informe radiológico y la misma registrada en el informe histológico, hemos aceptado únicamente éste último.

Para los casos de tumorectomía simple y cuadrantectomía se ha comprobado previamente que los bordes de resección estuvieran libres de infiltración tumoral.

Para los casos de mastectomía radical se ha aceptado el tamaño recogido en el informe definitivo de la pieza quirúrgica.

El tamaño tumoral promedio ha sido de 2.81 cm, con valor máximo de 4.9 cm. y mínimo de 1.5 cm.

Tamaño tumoral.-

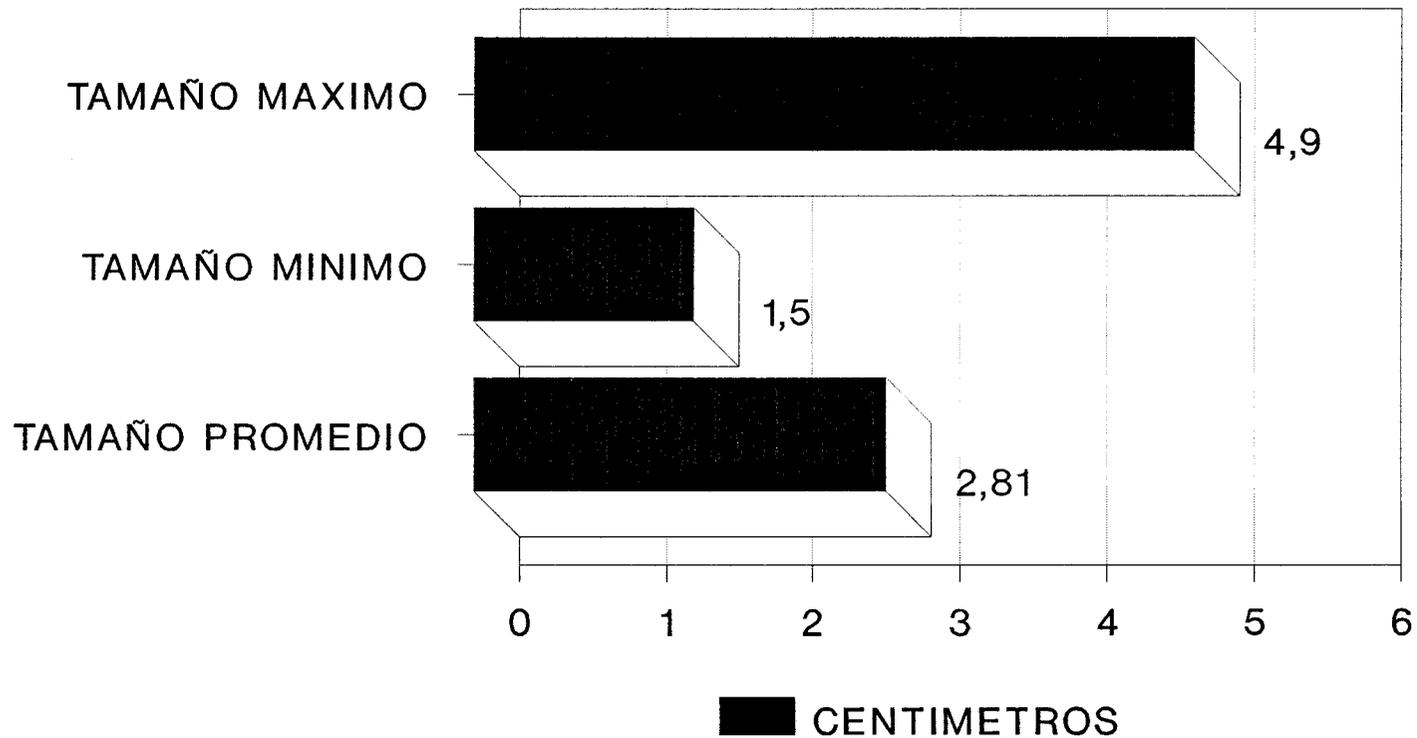
Tamaño máximo:	4.90 cm.
Tamaño mínimo:	1.50 cm.
Tamaño promedio:	2.81 cm.

No hemos incluido en este cálculo los siete casos de carcinoma in situ. Gráfica 14.

MATERIAL Y METODO

TAMAÑO TUMORAL

TAMAÑO TUMORAL



GRAFICA 14

10.- Linfáticos axilares.-

El grado de invasión axilar ha sido motivo de múltiples trabajos científicos, tanto para establecer las indicaciones de la terapia más idónea como para considerar un pronóstico de la enfermedad a corto plazo, hasta el punto que es uno de los principales factores pronósticos del cáncer de mama.

En nuestra serie de 194 casos, del grupo de 58 pacientes a las que se practicó cirugía conservadora, 24 de ellas, (el 41.4 %), tenían 1 o más ganglios axilares afectados por el proceso neoplásico, mientras que en las 34 restantes, (el 58.6 %), el estudio histológico de la axila fué negativo.

Del grupo de 136 pacientes a las que se practicó cirugía radical, el 52.2 %, (71 casos), tenían ganglios axilares invadidos en el momento de la intervención quirúrgica. Gráfica 15.

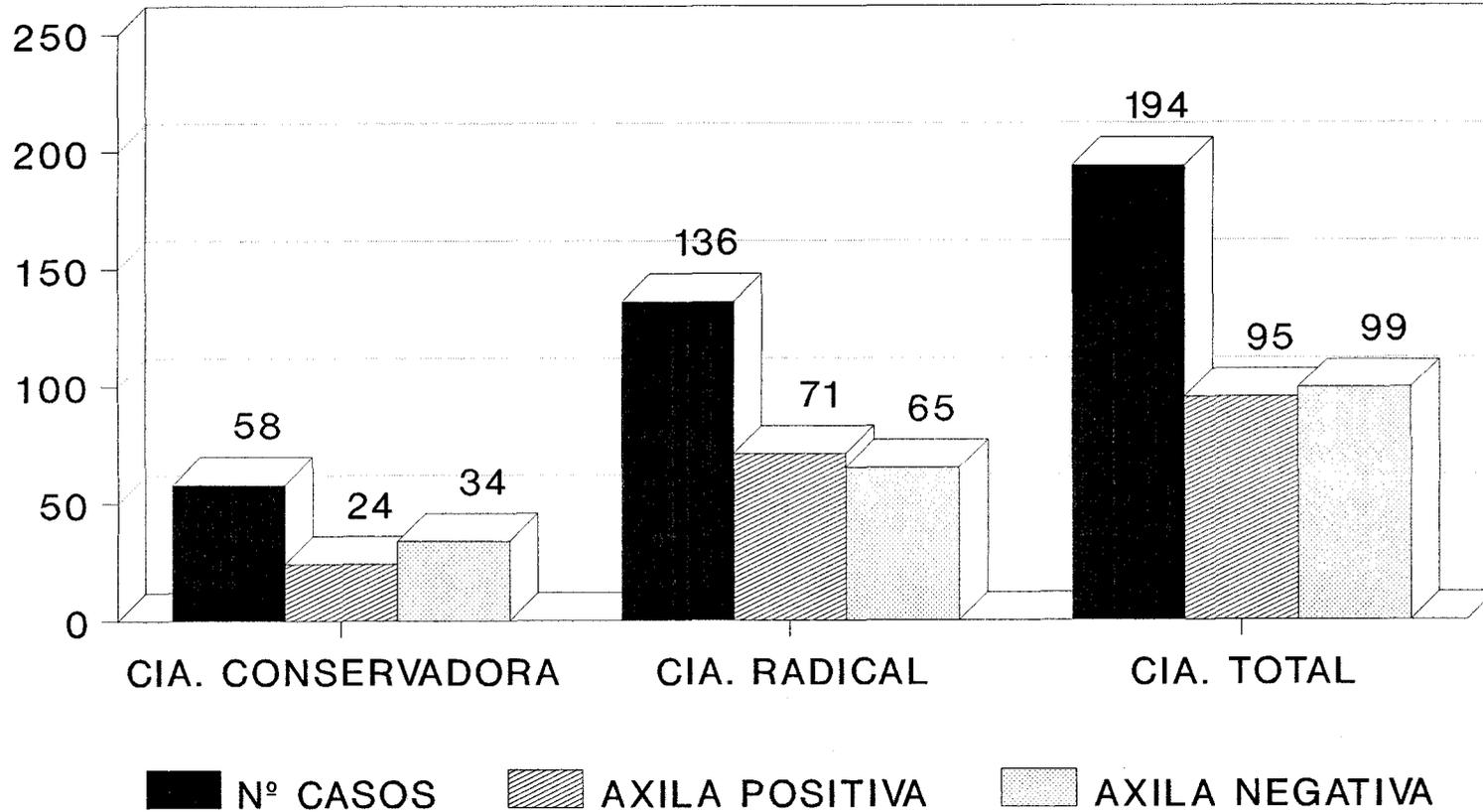
Por el contrario, el 47.8 %, (65 casos), no tenían infiltración ganglionar metastásica en la axila.

	nº casos	axila positiva	%	axila negativa	%
Grupo I	58	24	41.4 %	34	58.6 %
Grupo II	136	71	52.2 %	65	47.8 %
Total	194	95		99	

MATERIAL Y METODO

GANGLIOS LINFATICOS

- 191 -



GRAFICA 15

En general, la ausencia de afectación axilar fué más frecuente en nuestra serie, 99 casos, que la invasión, con 95 casos.

El número total de ganglios axilares resecados es otro aspecto importante, ya que se correlaciona de manera directamente proporcional con el buen pronóstico y la sobrevida del cáncer de mama.

En la mayoría de las pacientes de ambos grupos se resecaron de 6 a 9 ganglios axilares, seguidos en frecuencia por el grupo a los que se resecó de 10 a 20 ganglios, y a muy corta distancia por el grupo a los que se resecó de 0 a 5 ganglios. El último lugar lo ocupa el grupo a las que se resecaron más de 20 ganglios. Gráfica 16.

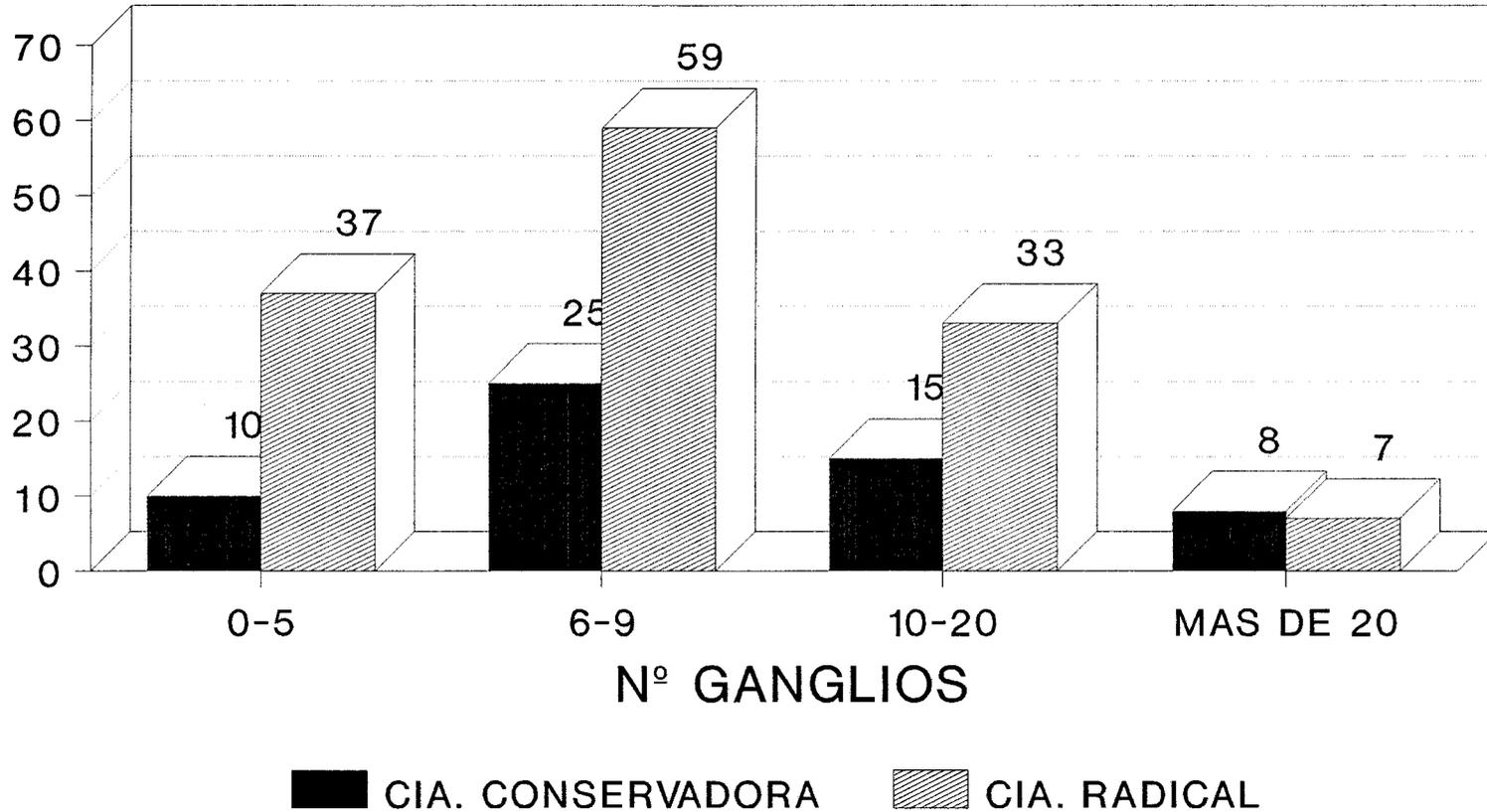
nº de ganglios axilares resecados.-

nº ganglios	Grupo I C. conservad.		Grupo II C. radical	
	nº casos	%	nº casos	%
- 0 a 5	10	17.2	37	27.2
- 6 a 9	25	43.1	59	43.4
- 10 a 20	15	25.8	33	24.2
- + de 20	8	13.7	7	5.1

MATERIAL Y METODO

Nº GANGLIOS RESECADOS

- 193 -



GRAFICA 16

11.- Estadíaje clínico.-

La condición exigida para formar parte de este estudio fué encontrarse en los estadios clínicos I y II de la clasificación T N M de la UICC-AJCC, es decir para aquellos tumores mamarios malignos menores o iguales a 5 cm. con o sin afectación axilar.

Tumores mayores de 5 cm. sin acompañarse de afectación axilar ni de metástasis a distancia, es decir, $T_3 N_0 M_0$, figuran en el estadio II-B de la misma clasificación, pero no han sido incluidos en este estudio para no romper la homogeneidad de la población objeto del trabajo.

Destacamos en nuestra serie una predominancia de los tumores mayores de dos y menores de cinco cm. en su mayor diámetro, es decir, en estadio T_2 , con un total de 112 casos, mientras que en estadio T_1 hemos encontrado un total de 75 casos. Además constatamos 7 casos de carcinoma in situ.

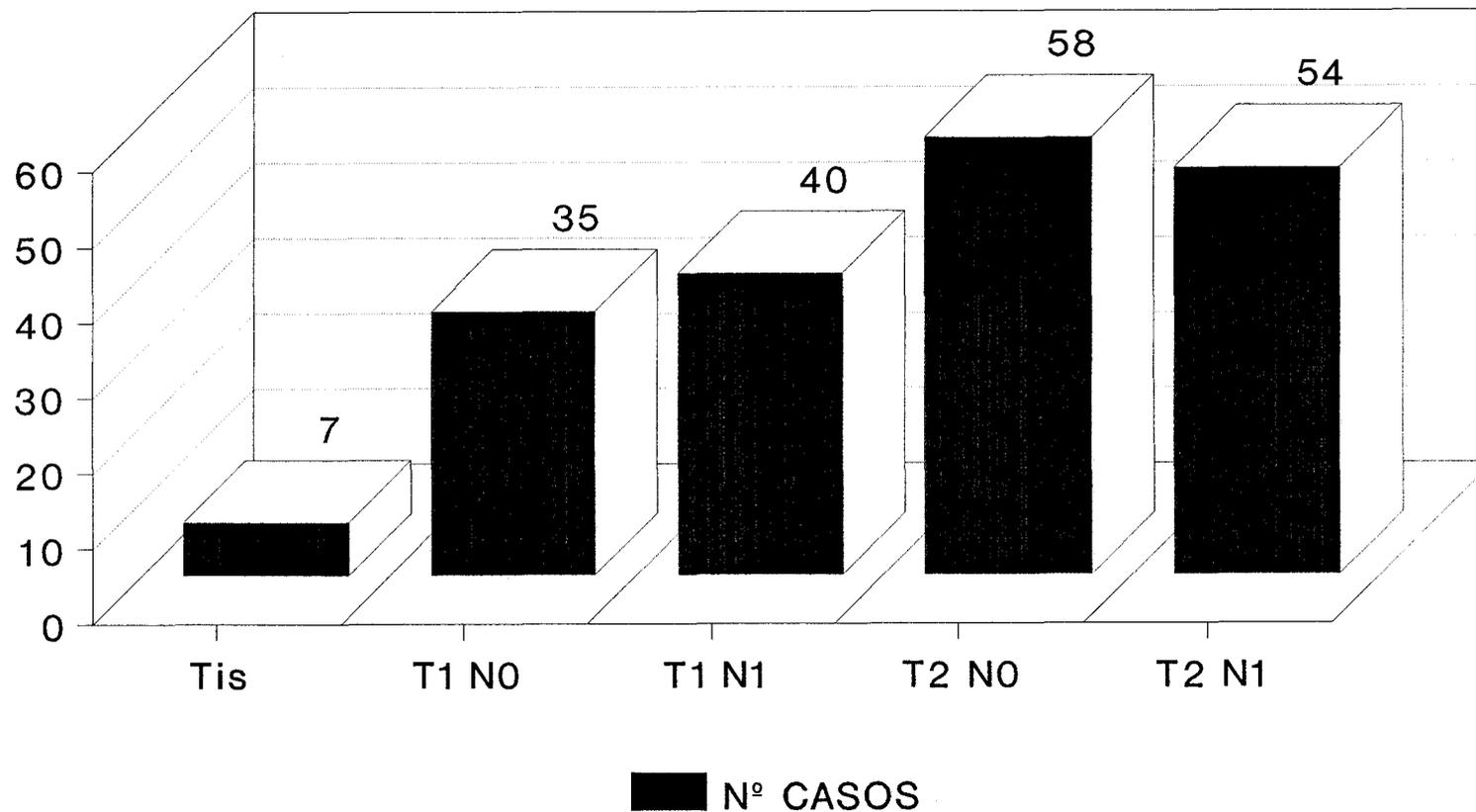
Gráfica 17.

	nº casos	Porcentaje
$T_{i.s.}$	7	3.60 %
$T_1 N_0$	35	18.04 %
$T_1 N_1$	40	20.61 %
$T_2 N_0$	58	29.89 %
$T_2 N_1$	54	27.83 %

MATERIAL Y METODO

ESTADIO CLINICO

- 195 -



GRAFICA 17

De los siete casos con carcinoma in situ, seis de ellos no mostraron invasión axilar, mientras que uno de ellos sí mostró afectación ganglionar, por lo tanto están incluidos en su estadio correspondiente. Gráfica 18.

Relacionando el tamaño tumoral con el grado de invasión axilar, observamos la siguiente tabla:

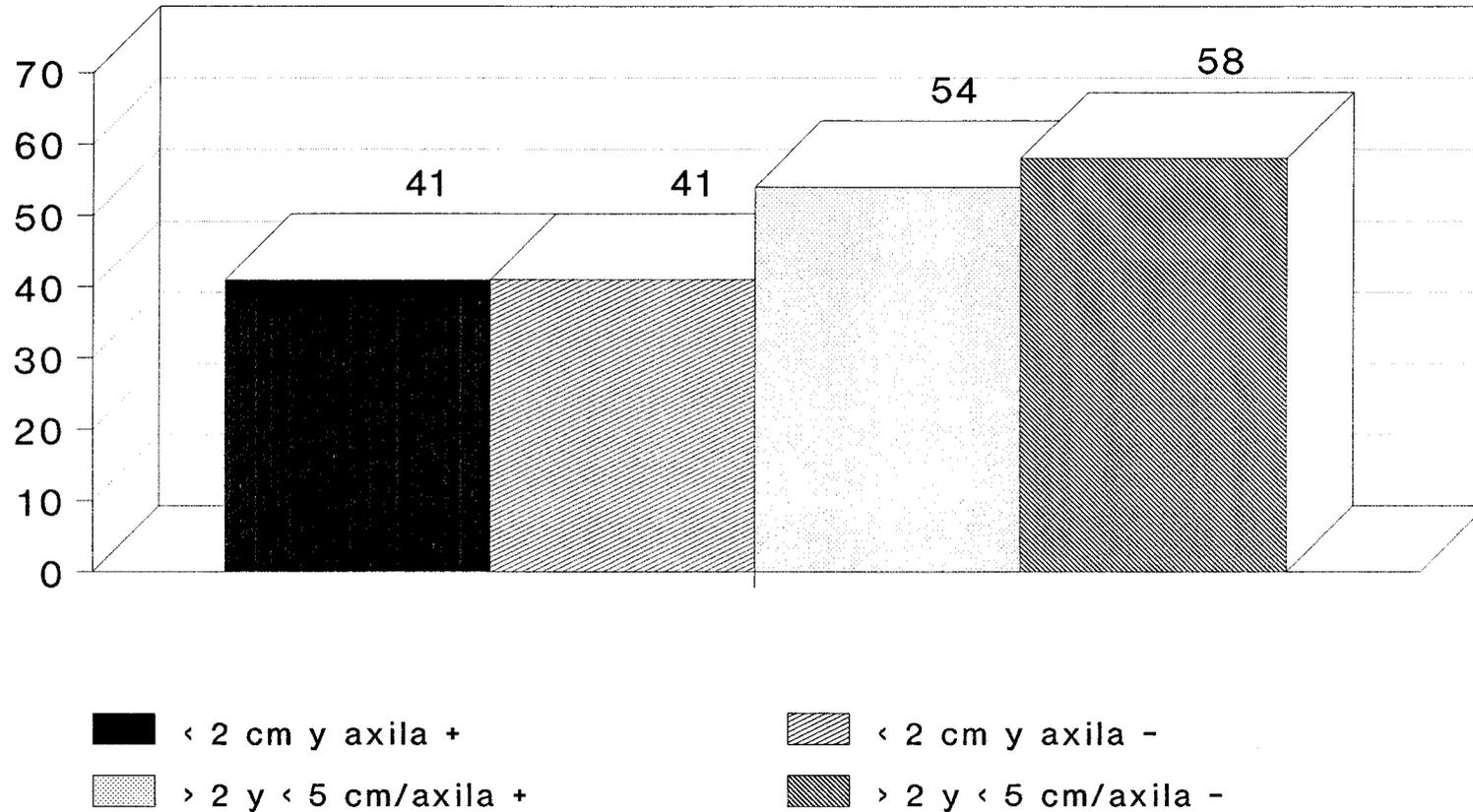
	nº de casos	Porcentaje
< 2 cm con axila (+)	41*	21.13 %
< 2 cm con axila (-)	41**	21.13 %
> 2 y < 5 cm + axila (+)	54	27.83 %
> 2 y < 5 cm + axila (-)	58	29.89 %

* : se incluye un caso de carcinoma in situ.

** : se incluyen seis casos de carcinoma in situ.

MATERIAL Y METODO

TAMAÑO TUMORAL/GRADO INVASION AXILAR



GRAFICA 18

12.- Radioterapia.-

La radioterapia se inició por término medio 3-4 semanas después de la retirada de los puntos de la herida operatoria, utilizando RX de 6 MV generados en un acelerador lineal.

Para el grupo I, formado por 58 pacientes a las que se practicó cirugía conservadora, se irradiaron a lo largo de un periodo de 5-6 semanas, los cuadrantes mamarios internos y externos, mediante planos tangenciales, a la totalidad de ellas, que además recibieron una sobreimpresión con electrones en el lecho tumoral.

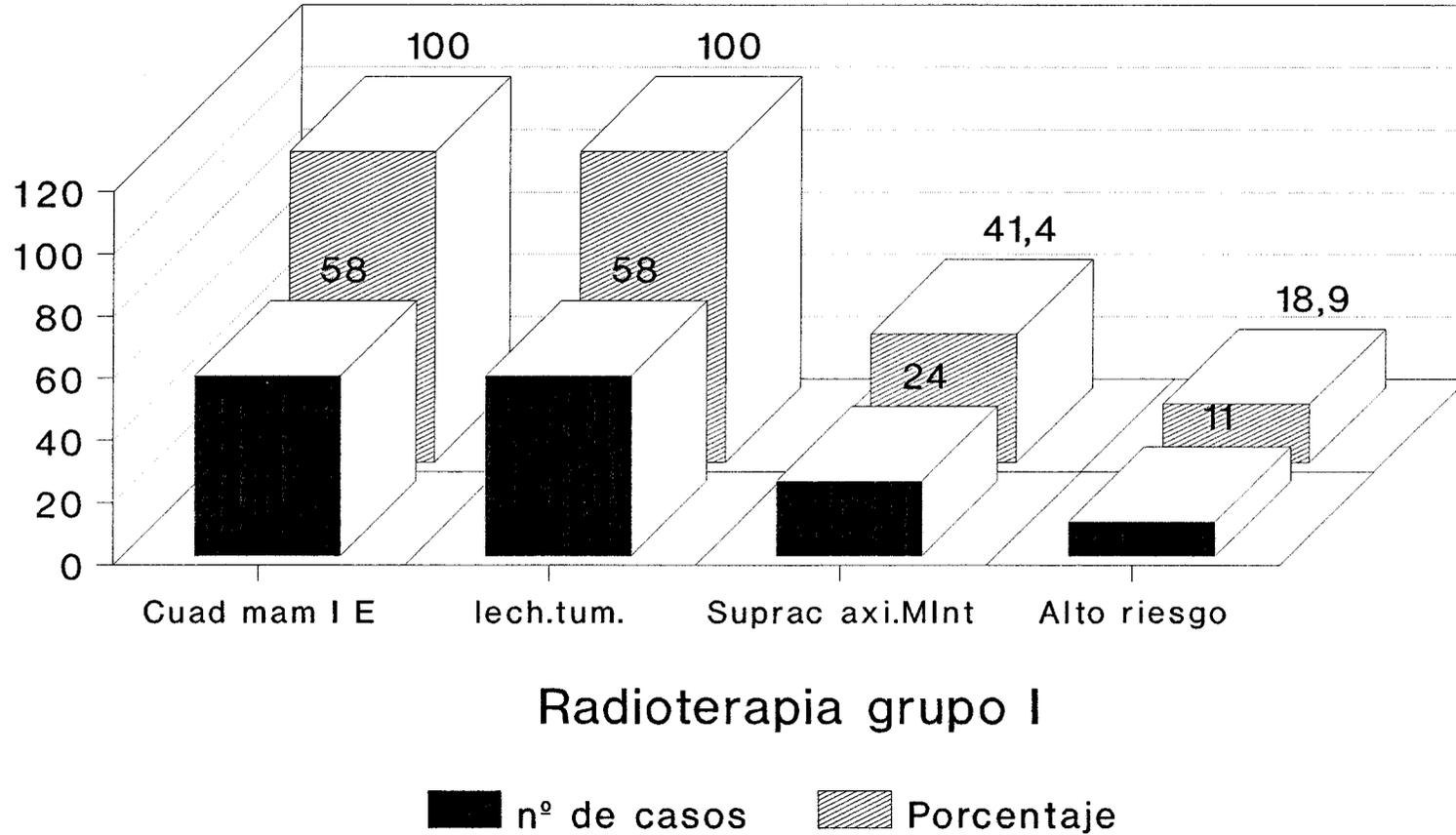
24 pacientes de las 58 incluidas en el grupo I presentaron invasión ganglionar axilar; por tal motivo recibieron una dosis actínica complementaria sobre los huecos axilares, supraclaviculares y sobre la cadena mamaria interna.

Esta misma medida se adoptó además en otras 11 pacientes del mismo grupo, que si bien eran No, fueron consideradas de riesgo elevado de recidiva local o sistémica, bien por el alto grado de malignidad del tumor, bien por la edad, bien por otras razones. La distribución fué la siguiente: Gráfica 19.

MATERIAL Y METODO

RADIOTERAPIA GRUPO I

- 199 -



GRAFICA 19

Radioterapia grupo I: Cirugía conservadora.-

	nº casos	porcentaje
Sobre cuadrantes mamarios internos y externos	58	100 %
Sobre el lecho tumoral	58	100 %
Supraclavicular, axilar y mamaria interna	24	41.4 %
Pacientes "No", consideradas de alto riesgo	11	18.9 %

Para el grupo II, formado por 136 pacientes a las que se practicó cirugía radical, se realizó tratamiento actínico a 76 casos.

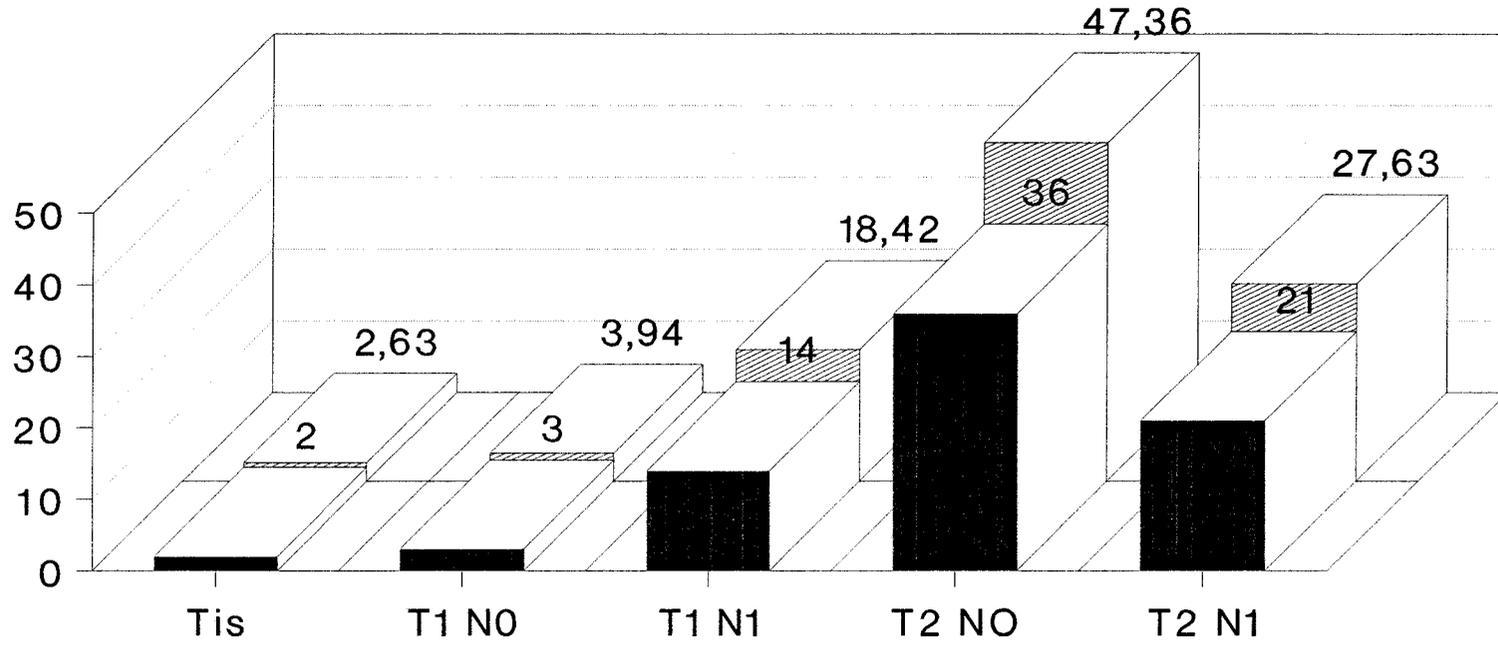
Se irradiaron sistemáticamente las regiones supraclavicular y axilar, así como los cuadrantes mamarios interno y externo en todas las pacientes, y además sobreimpresión actínica en la cadena mamaria interna en aquellos casos considerados como de mayor riesgo.

La distribución de los casos que recibieron mastectomía radical y radioterapia complementaria teniendo en cuenta el tamaño del tumor y el grado de afectación axilar fué la siguiente: gráfica 20.

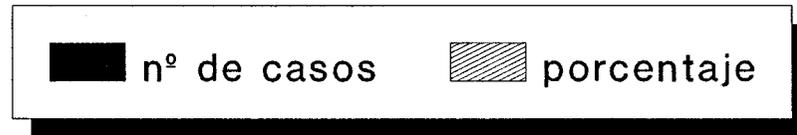
MATERIAL Y METODO

RADIOTERAPIA GRUPO II

- 201 -



ESTADIOS I y II



GRAFICA 20

Radioterapia grupo II: Cirugía radical.-

Estadio	T N M	nº casos	%	% T ₁₋₂
0	T ₁ N ₀	2	2.63	
I	T ₁ N ₀	3	3.94	22.97
	T ₁ N ₁	14	18.42	
II	T ₂ N ₀	36	47.36	77.02
	T ₂ N ₁	21	27.63	

Observamos que dos casos con carcinoma In Situ fueron sometidos a mastectomía radical y radioterapia, y de ellos, llama la atención uno que sin tener invasión ganglionar axilar en el momento del diagnóstico, y pese a haber recibido hormonoterapia con Tamoxifeno, se reportó una recidiva local del tumor sobre la cicatriz al cabo de 4 años tras la mastectomía.

Las pacientes a las que se irradió con mayor frecuencia fueron aquellas cuyo tamaño tumoral era mayor de 2 y menor de 5 cm., T₂, con 57 casos (77,02 %), mientras que las pacientes T₁, con tamaño tumoral menor o igual a 2 cm que recibieron radioterapia resultaron ser 17, (22.97 %),

Con respecto al grado de afectación ganglionar axilar, se observó igualmente diferencias entre las pa-



cientes con invasión axilar y sin ella, aunque en esta ocasión de manera poco significativa.

El 52.7 % de las mujeres sin afectación axilar recibió radioterapia, (39 casos), contra el 47.29 % de aquellas que tenían uno o más ganglios axilares invadidos, (25 casos).

13.- Quimioterapia.-

En nuestra serie sólo hemos considerado la quimioterapia adyuvante, como complemento al tratamiento quirúrgico, asociada o no a radioterapia.

La quimioterapia más comúnmente utilizada fué el protocolo CMF, realizándose con un promedio de 8 ciclos en el 39.3 % de los casos que recibieron quimioterapia, y con mucha menor frecuencia, el 3.03 % de los casos, se emplearon otros citostáticos como Adriamicina, Vincristina o Mitomicina-C.

Recibieron quimioterapia, bien mediante fármacos citostáticos, o bien mediante hormonoterapia, 159 pacientes, que representan el 81,95 %. No recibieron ningún tipo de quimioterapia 35 pacientes (el 18,04 %).

El protocolo quimioterápico más ampliamente utilizado fué el de C M F, (Ciclofosfamida, Metotrexate y 5-

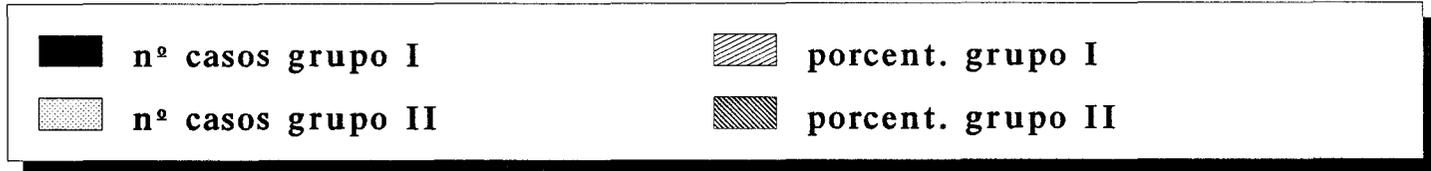
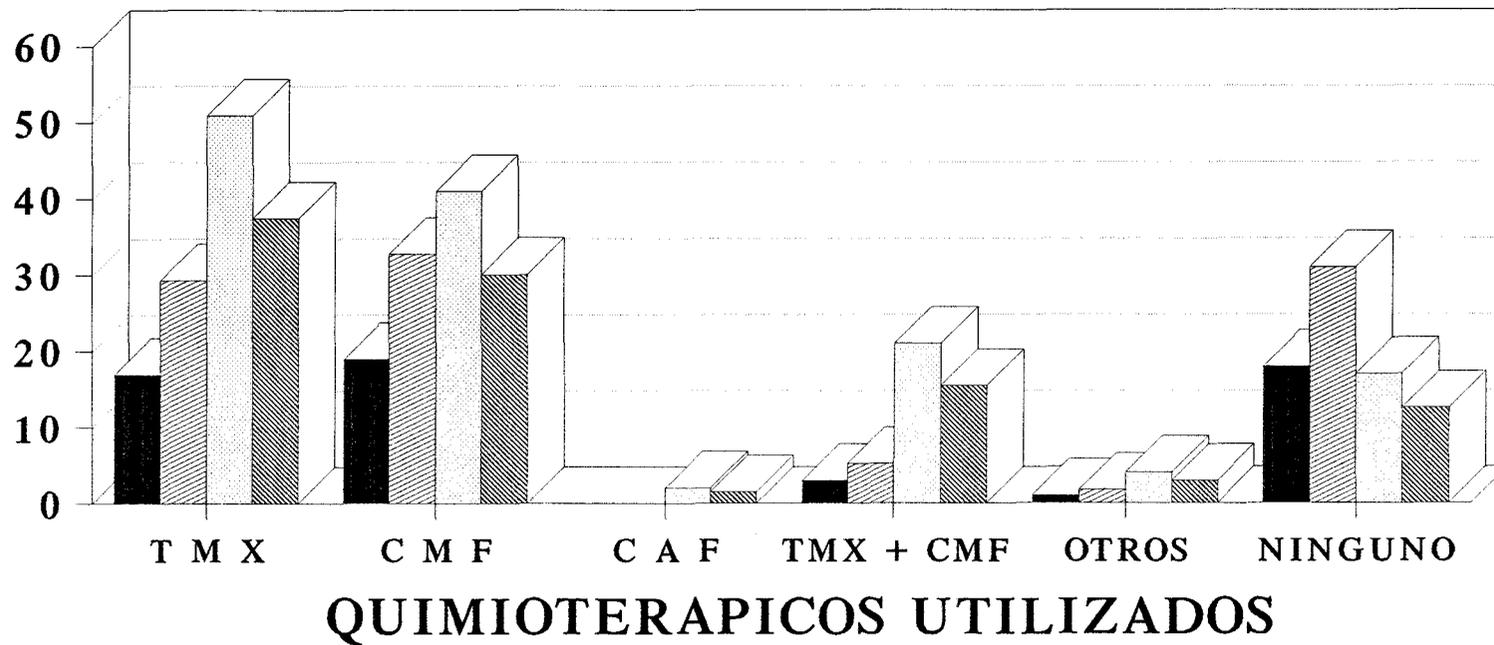
Fluouracilo), que fué aplicado sólo o en combinación con otros fármacos en 84 pacientes, lo cual supone el 43,29 %. Sin embargo, el fármaco que con mayor frecuencia fué administrado, bien sólo o en combinación con otros, fué el Tamoxifeno como antiestrogénico.

Por grupos, en las pacientes pertenecientes al grupo II, (cirugía radical), predominó el uso del Tamoxifeno sólo, con amplia diferencia sobre las demás opciones terapéuticas. En el grupo de las pacientes tratadas con cirugía conservadora no se registraron grandes diferencias entre el Tamoxifeno y la combinación C M F, si bien destacó muy ligeramente el Protocolo C M F sólo.

Otros protocolos empleados en la serie, pero con mucha menor frecuencia fueron: el C A F (Ciclofosfamida Adriamicina y 5-Fluouracilo), con dos casos, (el 1,03 %), y aún con menor frecuencia otros en cuya composición figuran Mitomicina-C, Prednisona, Vincristina, etc, llegando a los 5 casos en total, (2,57 %). Gráfica 21.

MATERIAL Y METODO

QUIMIOTERAPIA



GRAFICA 21

Quimioterápicos utilizados.-

	Grupo I		Grupo II	
	nº casos	%	nº casos	%
T M X	17	29,31	51	37,50
C M F	19	32,75	41	30,14
C A F	-	-	2	1,47
TMX + CMF	3	5,17	21	15,44
Otros	1	1,72	4	2,94
Ninguno	18	31,03	17	12,50

Otros dos factores relevantes en cuanto al manejo e indicaciones de la Quimioterapia del cáncer de mama son la edad en el momento del diagnóstico y el nº de ganglios linfáticos axilares afectados. En este sentido, en nuestro estudio hemos observado los siguientes resultados:

De las 68 pacientes que recibieron Tamoxifeno sólo, (17 del grupo I y 51 del grupo II), el promedio de edad superó los 60 años, (60,53 años en el grupo conservador y 63,9 en el grupo radical). Destacamos que en la mayoría de los casos en los que se empleó Tamoxifeno, la afectación axilar fué de 3 ó menos ganglios.

De las 60 pacientes que recibieron exclusivamente C M F, el promedio de edad fué sensiblemente más bajo

,54 años para el grupo I, y 45,5 años para el grupo II. Destacamos igualmente que 43 de estas 60 pacientes, lo que representa el 71,66 %, tenían 3 ó menos ganglios axilares invadidos por el proceso tumoral.

Del grupo de 24 pacientes que recibieron quimioterapia a base de C M F combinada con T M X, el promedio de edad fué el más bajo de los tres subgrupos: 45,5 años, 50 años para el grupo I, y 41,1 para el grupo II. De este subgrupo, destacamos por su mayor frecuencia a aquellas pacientes que no tenían afectación axilar: 14 casos, (58,33 %).

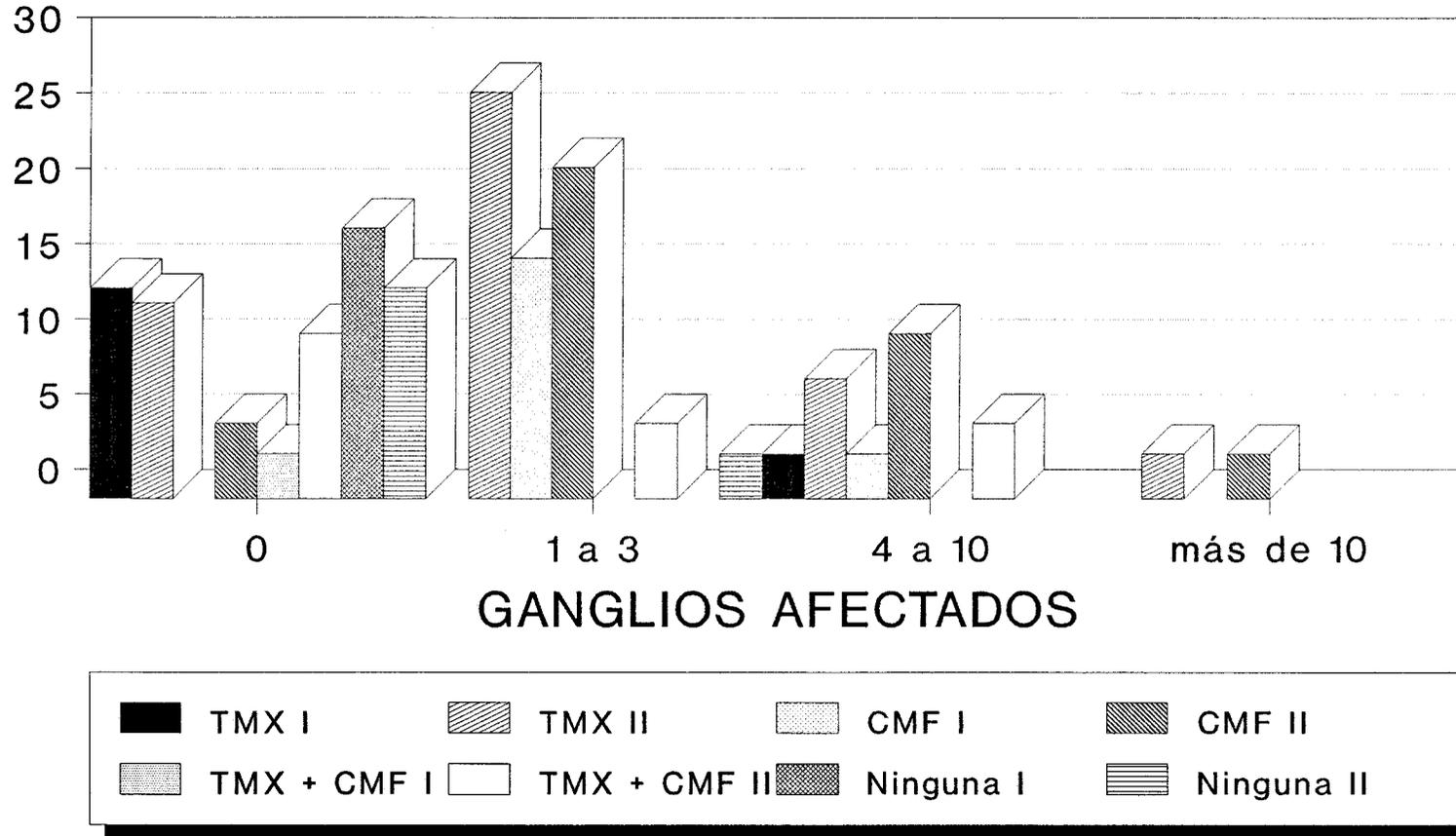
Por último, del subgrupo de 35 pacientes que no recibieron ningún tipo de quimioterapia, 32 de ellas, el 91,42 %, no mostraron afectación ganglionar axilar, y los tres casos restantes mostraron de 1 a 3 ganglios positivos. Gráfico 22.

	T M X				C M F				T M X + C M F				NINGUNA			
	I		II		I		II		I		II		I		II	
	nº casos	%	nº casos	%	nº casos	%	nº casos	%	nº casos	%	nº casos	%	nº casos	%	nº casos	%
nº ganglios +																
0	14	24,13	13	9,55	-	-	5	3,67	3	5,17	11	8,08	18	31,03	14	10,29
1 a 3	--	-	27	19,85	16	27,58	22	16,17	--	-	5	3,67	--	-	3	2,20
4 a 10	3	5,17	8	5,88	3	5,17	11	8,08	--	-	5	3,67	--	-	--	-
+ de 10	--	-	3	2,20	--	-	3	2,20	--	-	--	-	--	-	--	-
Edad promedio	60,5 años		63,9 años		54 años		45,5 años		50 años		41,1 años		44,2 años		64,1 años	

MATERIAL Y METODO

QUIMIOTERAPIA

- 209 -



GRAFICA 22

RESULTADOS . -

El intervalo libre de enfermedad y la supervivencia han sido las dos variables del estudio que se han valorado como resultados de este trabajo, ya que nos proporcionan una idea bastante exacta de la eficacia del tratamiento realizado, y nos aproximan mucho al comportamiento clínico del cáncer de mama en los estadios clínicos I y II, cuando ha sido tratado mediante técnicas quirúrgicas, bien conservadoras, bien radicales, complementadas con Radio o Quimioterapia.

Entendemos como Intervalo Libre de Enfermedad, (I L E), aquel espacio de tiempo que transcurre desde que se realizó la intervención quirúrgica hasta que se diagnosticó la recidiva tumoral, ya sea a nivel local, como a distancia de la región mamaria.

En este estudio no se ha aceptado como recidiva tumoral la exclusiva sospecha clínica, o la simple valoración de síntomas sugestivos, sino que hemos exigido la constatación tanto histológica como radiológica de la lesión, para considerarla como recidiva o metástasis.

Por supervivencia a los cinco años, (S), entendemos el número de pacientes que han sobrevivido a la enfermedad, al menos los cinco años siguientes a la intervención quirúrgica, y cuya causa de muerte, cuando se produjo antes de este periodo, se relacionó con la enfermedad neoplásica. Fueron excluidas del cómputo aquellas pacientes que fallecieron por

causas ajenas al cáncer de mama. Esta variable también ha sido medida en meses, y expresada en porcentajes respecto del total de la muestra.

Tanto el I L E como la S, han sido estudiados de manera independiente, ya que se han dado bastantes casos de supervivencia máxima, de más de cinco años, pero con presencia de enfermedad neoplásica, es decir, con un I L E menor de cinco años.

1.- Intervalo libre de enfermedad.-

El intervalo libre de enfermedad. (I L E), medido en meses, se ha evaluado en un lapso mínimo de tiempo de 5 años, periodo que se ha estimado como representativo.

Se observó una diferencia poco significativa entre el I L E promedio del grupo I y el del grupo II: 57.51 meses de promedio para el grupo al que se practicó cirugía conservadora, contra 52.76 meses para el grupo al que se realizó tratamiento radical.

El I L E global promedio de la serie para los dos grupos, fué de 55,13 meses, que supone una cifra superior a los cuatro años y medio.

Cuarenta y seis pacientes, (79.31 %) del

grupo I, contra noventa y tres pacientes, (68.38 %), del grupo II, no mostraron evidencia alguna de recidiva local ni sistémica, al menos en los cinco primeros años evaluados.

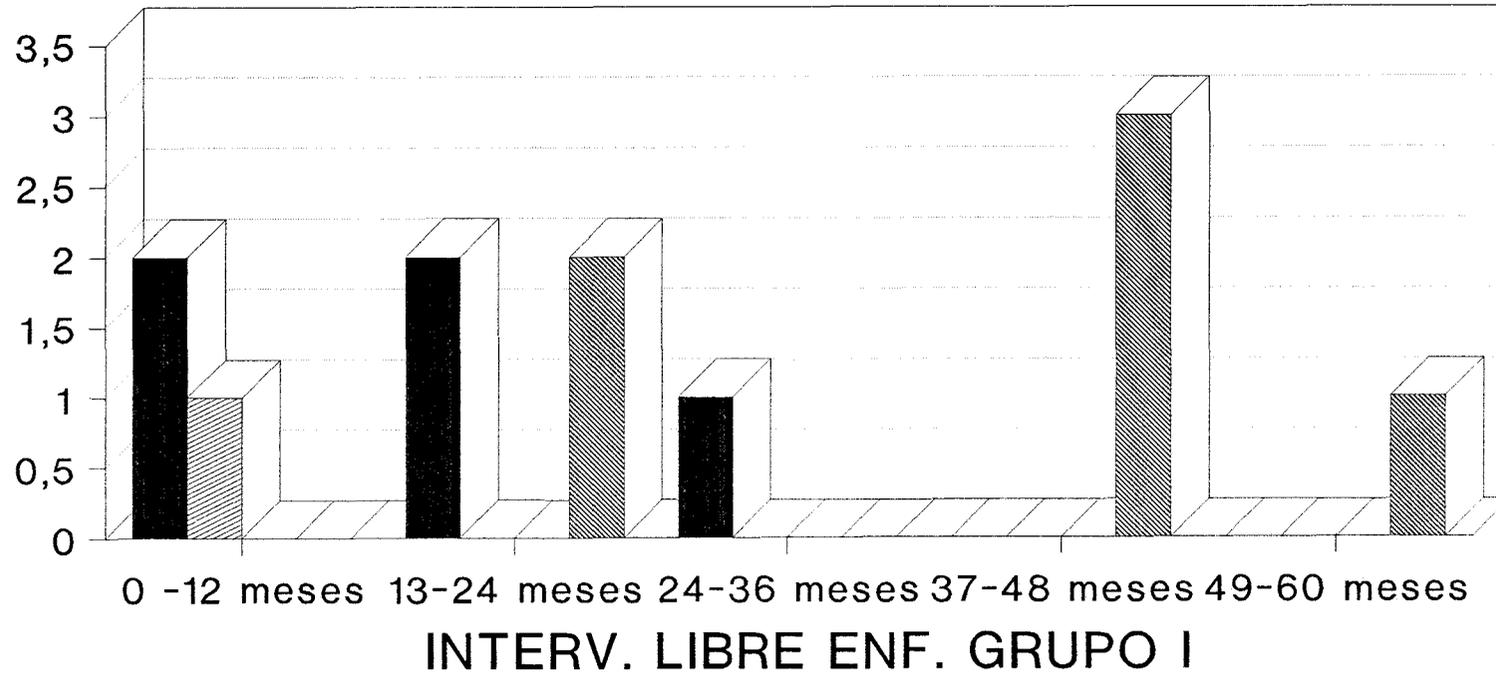
Destacamos que para el grupo I la mayor incidencia de recidiva local fué durante los tres primeros años con cinco casos, y curiosamente ninguno de ellos presentó afectación axilar en el examen histopatológico de la pieza quirúrgica.

Sin embargo, cuando existió afectación axilar, se observaron metástasis a distancia en los dos, cuatro y cinco años tras el tratamiento quirúrgico, con dos, tres y un caso respectivamente. Además, ningún caso de los que mostró afectación axilar presentó a la postre recidiva local. Gráficas 23 y 24.

Estos resultados variaron de manera considerable para el grupo II, (gráfica 24), en el que destacamos que el 4.39 % de los casos (6 pacientes), etiquetados como N_0 , es decir, con axila negativa, presentaron metástasis a distancia del tumor antes de los cinco años. De las pacientes del grupo II que se etiquetaron como N_1-2 , destacamos que el 7.34 % (10 pacientes), presentaron recidiva local antes de los tres años tras la mastectomía.

RESULTADOS

INTER. LIBRE ENF.



- 214 -

RECIDIVA TUMORAL

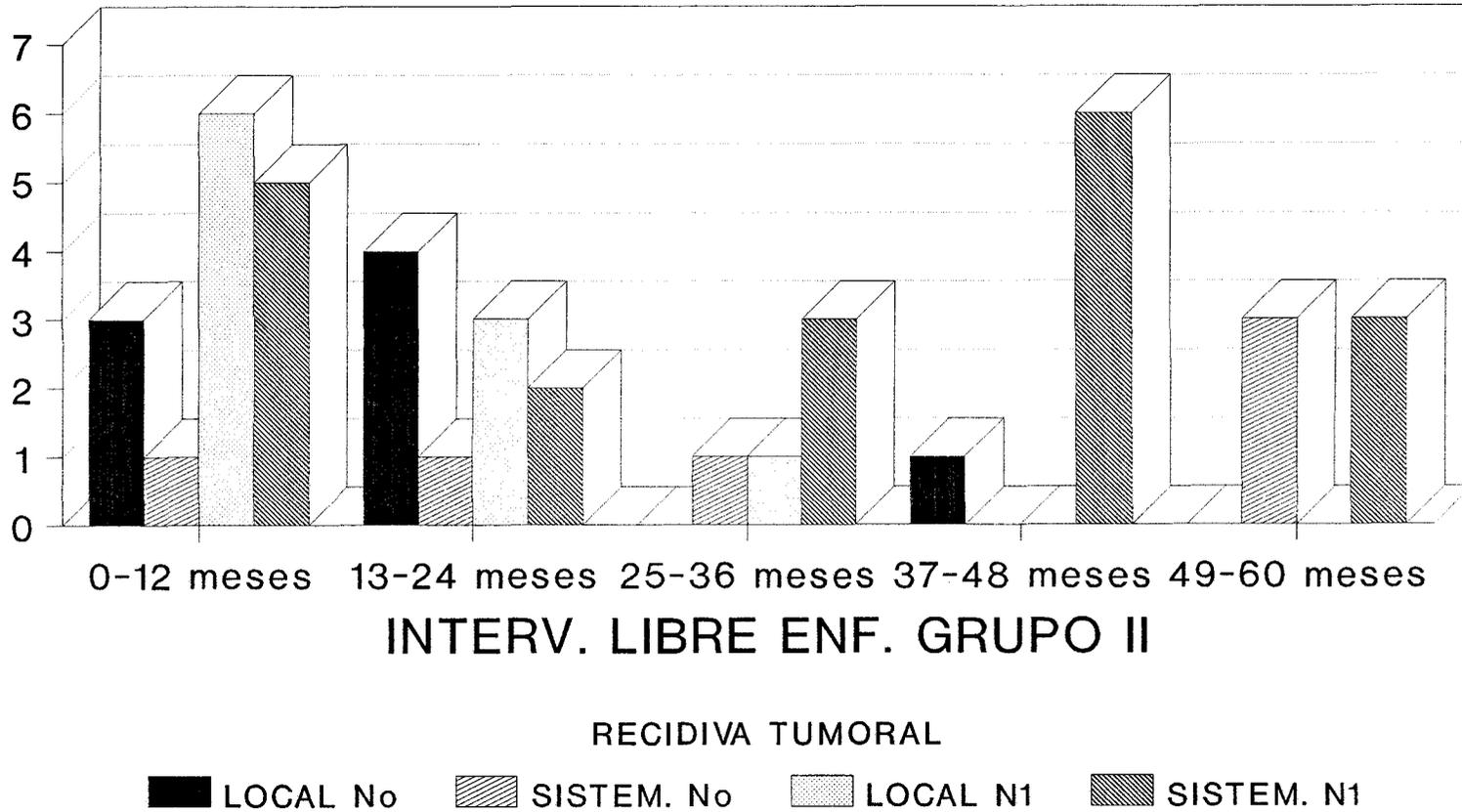
LOCAL No SISTEM. No LOCAL N1 SISTEM. N1

GRAFICA 23

RESULTADOS

INTER. LIBRE ENF.

- 215 -



GRAFICA 24

Se consideraron como recidiva local post-mastectomía, además de los nódulos metastásicos sobre la cicatriz, la infiltración muscular del pectoral mayor y la linfática sobre la cadena axilar homolateral.

Las metástasis linfáticas sobre ganglios supraclaviculares o en la mama contralateral se consideraron como metástasis a distancia, M₁.

Intervalo libre de enfermedad.-

Recidivas		GRUPO I				GRUPO II			
		No		N ₁		No		N ₁	
		nº casos	%	nº casos	%	nº casos	%	nº casos	%
0 a 12 meses	Local	2	3,44	-	-	3	2,20	6	4,41
	Sistém.	1	1,72	-	-	1	0,73	5	3,67
13 a 24 meses	Local	2	3,44	-	-	4	2,94	3	2,20
	Sistém.	-	-	2	3,44	1	0,73	2	1,47
25 a 36 meses	Local	1	1,72	-	-	-	-	1	0,73
	Sistém.	-	-	-	-	1	0,73	3	2,20
37 a 48 meses	Local	-	-	-	-	1	0,73	-	-
	Sistém.	-	-	3	5,17	-	-	6	4,41
49 a 60 meses	Local	-	-	-	-	-	-	-	-
	Sistém.	-	-	1	1,72	3	2,20	3	2,20

En cuanto a los lugares donde se diseminó con mayor frecuencia la enfermedad neoplásica, encontramos por orden de frecuencia:

- Mama homolateral	15.38 %
- Hueso	7.69 %
- Pulmón/pleura	7.42 %
- Axila homolateral	4.63 %
- Hgado	4.61 %
- Mama contralateral	1.53 %

2.- Supervivencia.-

En nuestra serie la supervivencia se ha evaluado durante un periodo de observación de cinco años. El punto de corte se estableció en Diciembre de 1987 con el objeto de finalizar la evaluación de los últimos resultados en Diciembre de 1992 y contar con mínimo de 5 años.

Aunque en el caso de las pacientes intervenidas durante 1987 se haya obtenido un periodo de seguimiento de diez años, no hemos considerado conveniente mencionar la supervivencia observada a los 10 años debido a que el escaso número de pacientes recogidos en ese periodo no hubiera sido representativo de la muestra, y podrían romper la homogeneidad de la misma.

Se ha aceptado como supervivencia, la sobrevivida tras la intervención quirúrgica, con o sin presencia de enfermedad neoplásica, hasta transcurridos los cinco primeros años.

De las 194 pacientes componentes del estudio, habían fallecido 28 de ellas en los 5 primeros años tras haber sido intervenidas. De estos 28 fallecimientos, 25 lo fueron por causa relacionada con la enfermedad neoplásica; otros dos por causa ajena a la neoplasia, y finalmente un caso cuya causa de muerte fué desconocida. Por tanto, estas tres últimas

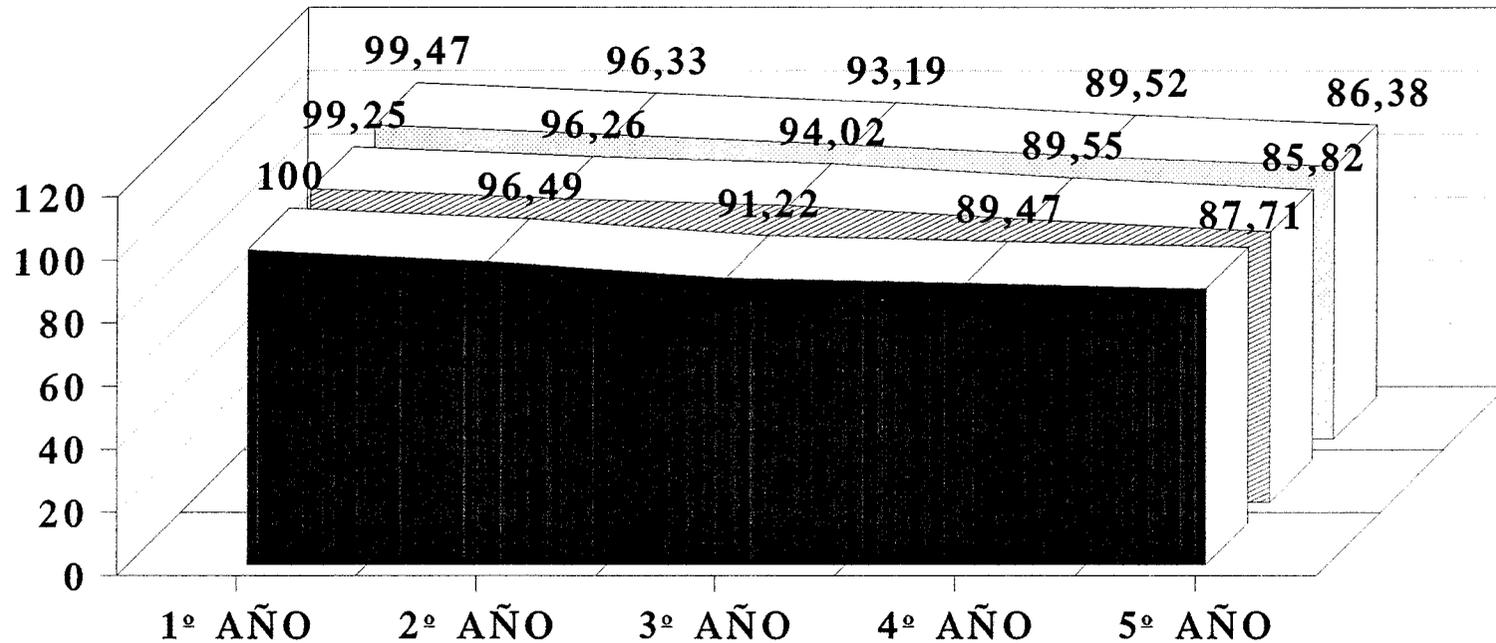
pacientes no se incluyeron en la valoración final de la supervivencia, quedando pues, 191 casos en lugar de 194.

La supervivencia global a los 5 años fué del 86.38 %, es decir, que 165 pacientes de los dos grupos había sobrevivido a los cinco primeros años.

En el grupo de las pacientes que habían sido sometidas a cirugía conservadora más radioterapia, la supervivencia a los cinco años fué del 87.71 %, (50 pacientes), destacando el que la mayor mortalidad del grupo se produjo durante el segundo y tercer año tras la exéresis del tumor, con 5 fallecimientos de los 7 totales observados en los 5 años.

En el grupo de las pacientes a las que se realizó cirugía radical, la supervivencia a los cinco años fué del 85.82 % (115 pacientes). Destacamos en este grupo que el mayor número de fallecimientos se produjo entre el cuarto y quinto año tras la mastectomía, con diez de los 18 fallecimientos totales observados. Gráfica 25.

RESULTADOS SUPERVIVENCIA



Supervivencia a los 5 años



GRAFICA 25

Supervivencia a los cinco años.-

	GRUPO I		GRUPO II		GLOBAL	
	nº casos	%	nº casos	%	nº casos	%
1º año ...	57	100	133	99.25	190	99.47
2º año ...	55	96.49	129	96.26	184	96.33
3º año ...	52	91.22	126	94.02	178	93.19
4º año ...	51	89.47	120	89.55	171	89.52
5º año ...	50	87.71	115	85.82	165	86.38
<hr style="border: 1px solid black;"/>						
Fallecimientos:	7	12.29	18	14.18	25	13.62

Con respecto a la relación existente entre la supervivencia y el grado de afectación ganglionar axilar, se han observado diferencias considerables.

El 90.72 % de las pacientes del grupo I que presentaban axila negativa en el momento de la operación sobrevivieron cinco o más años, mientras que la supervivencia cuando la axila se mostró invadida por el proceso tumoral, decreció de forma muy llamativa: un 76.16 %, en pacientes del mismo grupo.

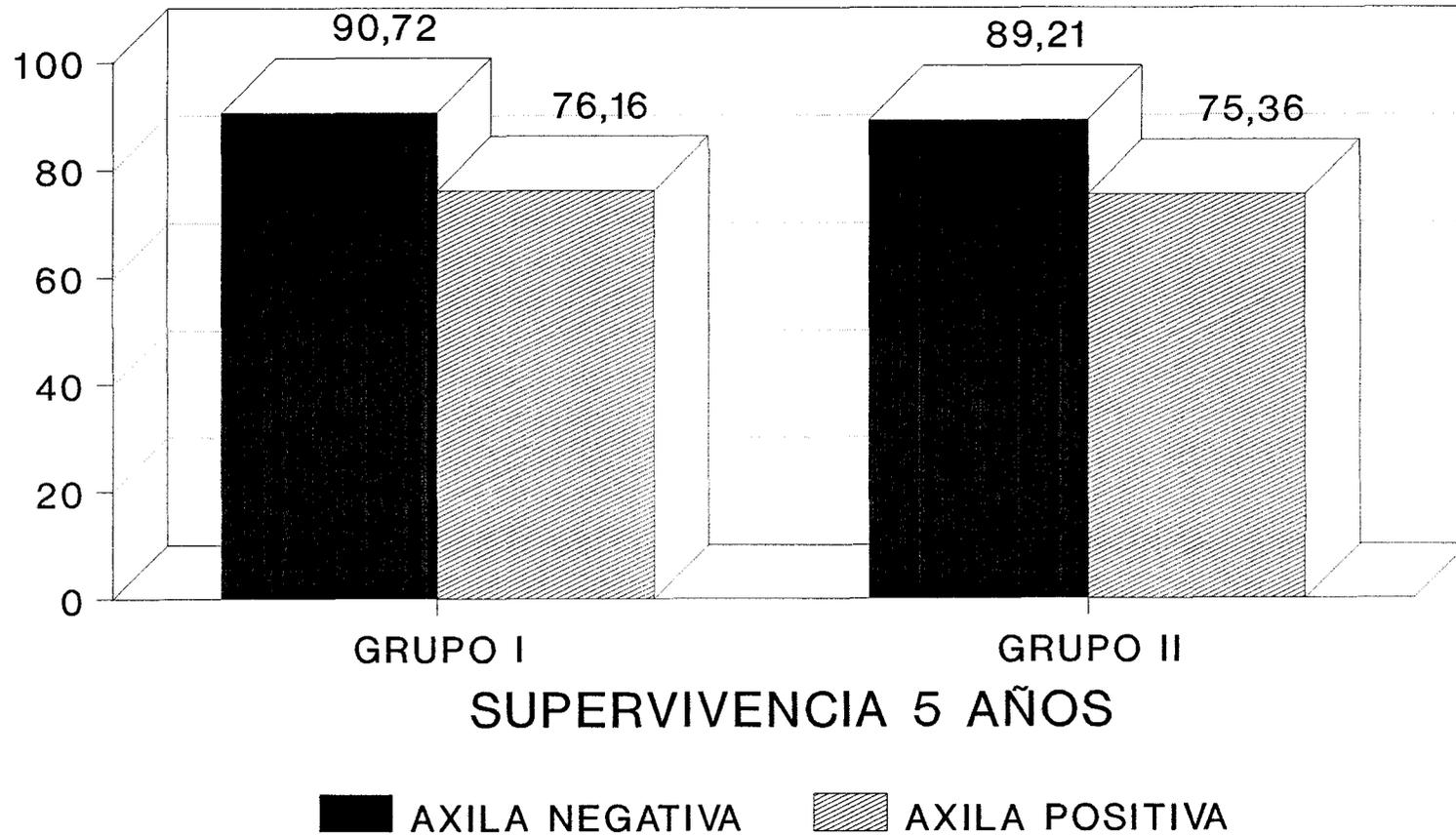
En el grupo II, la supervivencia a los cinco años con axila negativa fué del 89.21 %, mientras que si las pacientes se encontraban con los ganglios axilares infiltrados por el tumor, la supervivencia mostraba un valor del 75.36 %. Gráfica 26.

Supervivencia según grado
de afectación axilar.

	Grupo I		Grupo II	
	Axila +	Axila -	Axila +	Axila -
Supervivencia 5 años	90.72 %	76.16 %	89.21 %	75.36 %

RESULTADOS

SUPERVIVENCIA SEGUN AFECTACION AXILAR



- 223 -

GRAFICA 26

DISCUSIÓN.-

Hasta no hace muchos años, la mastectomía, bien total o modificada, acompañada o no de radioterapia y/o quimioterapia, era invariablemente la técnica de elección del cáncer mamario. No existían grandes diferencias de criterios terapéuticos.

El mejor conocimiento de la biología del tumor por un lado, y del perfeccionamiento de los tratamientos complementarios como la radioterapia y quimioterapia por otro, han desviado en las dos últimas décadas el interés del senólogo en favor de actitudes más conservadoras y menos agresivas en el tratamiento del cáncer de mama; sobre todo en aquellos casos que se diagnostican en estadios iniciales.

En efecto, múltiples publicaciones científicas, (CALLE, 111); (MONTAGUE, 112); (VERONESI, 113); (SPITALIER, 114), han demostrado que la supervivencia global y el intervalo libre de enfermedad tras la cirugía conservadora más radioterapia, son similares a los logrados con la mastectomía en cualquiera de sus variantes.

La búsqueda de los mejores resultados estéticos y clínicos son sin duda los objetivos primordiales, constituyendo al mismo tiempo el epicentro de la discusión del tratamiento conservador del cáncer de mama. La elección de una técnica conservadora o radical se discute a continuación según una serie de parámetros descritos.

Observando la distribución de los pacientes de nuestro trabajo durante los cinco años del periodo de inclusión, se desprende una clara tendencia a la práctica de técnicas conservadoras con el paso del tiempo.

Esta tendencia podría estar relacionada con la progresiva divulgación de los resultados del tratamiento conservador del cáncer de mama en la literatura científica, (CAWLEY, 148).

La edad media de aparición del cáncer de mama que en 1966 era de 50 años, (HAAGENSEN, 39), parece haber adelantado en la actualidad su edad de máxima presentación a los 45 años, (FERNANDEZ-CID, 18).

En nuestra serie, la edad de máxima presentación ha sido a los 46 años de promedio. Sin embargo es de destacar que se ha producido otro pico de frecuencia a los 66 años. La edad es sin duda un importante factor a tener en cuenta, si consideramos que:

-según MONTAGUE, (116), la posibilidad de recidiva local del tumor es de 3 a 5 veces mayor en pacientes menores de 35 años, que en el resto de la población tratada.

-la tendencia actual en cuanto a la edad de presenta-

ción del cáncer de mama se dirige hacia edades más tempranas de la vida de la mujer.

El motivo que originó la consulta fué en la mayoría de los casos la detección por parte de la mujer de induración/tumor mamario, (80.41 %), mientras que en muy escasas ocasiones acudieron a consulta por chequeos rutinarios, o por "screenings" de población, lo que nos parece muy llamativo de cara al pronóstico desfavorable de la enfermedad.

TEJERINA, (46), sostiene que en la fase "clínica" del tumor, es decir, cuando es capaz de ser detectado radiológicamente, o bien mide de 4 a 6 mm., ya existen mil millones de células malignas para formar un gramo de tumor maligno.

El estado hormonal femenino en el momento del diagnóstico, (SMITH, 17), así como la presencia de los receptores estrogénicos y de progesterona, (FISHER, 101), aparte de constituir factores pronósticos del cáncer de mama de gran valor, condicionan en muchos casos la elección de tratamientos complementarios de la cirugía en el cáncer de mama.

En nuestra serie la mayoría de las pacientes se encontraban en estado premenopáusico, aunque con escasa diferencia sobre las que se encontraban en fase postmenopáusica.

No cabe duda que programas de detección precoz del cáncer de mama, las campañas de información general de autoexploración, y los chequeos rutinarios, harían diagnosticar la enfermedad en estadios más precoces, lo que conllevaría a una mejor perspectiva terapéutica

El tamaño del tumor es un criterio de selección con grandes variaciones en las distintas series publicadas. Mientras VERONESI, (113), limita el diámetro máximo tumoral a 2 cm., FISHER, (6), lo limita a 4 cm.

En nuestro estudio hemos incluido tumores de tamaño igual o menor a 5 cm., que se incluían en los estadios clínicos I y II. El tamaño promedio encontrado ha sido de 2.81 cm. Desgraciadamente, en nuestro medio sigue siendo habitual la consulta por parte de la mujer cuando el tumor mide más de 2 cm. Sería un argumento interesante de investigación dilucidar si el retraso en la consulta fué bien por error diagnóstico inicial, bien voluntario por temor de la paciente a la enfermedad neoplásica, o bien porque realmente fué clínicamente indetectable. El tamaño tumoral superior a los dos cm. se ha relacionado con un pronóstico adverso del cáncer de mama, (A REPORT..., 88).

En nuestra serie, tras valorar los resultados finales no hemos podido corroborar este apartado, tal vez por razones multifactoriales involucradas, tales como edad, es-

tado hormonal, tratamiento coadyuvante correcto, etc.

El grado de invasión linfática axilar se ha reportado si acaso como el factor pronóstico de mayor relevancia en el cáncer de mama. La presencia de 1 o más depósitos metastásicos en ganglios axilares empeora el pronóstico de manera considerable, (FISHER, 90). Incluso, NEMOTO, (92), afirma que el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global son inversamente proporcionales al número de ganglios axilares invadidos.

Este hecho hemos podido comprobarlo en nuestro estudio, aunque con diferencias estadísticamente no significativas, ($p = 0.7$): el 63.15 % de las mujeres que presentaron invasión ganglionar al ser diagnosticadas, tuvieron un intervalo libre de enfermedad igual o mayor de 5 años, en contraposición al 79.79 % de las que no presentaban afectación axilar. Estos datos se corresponden con la teoría de NEMOTO, (92), pero necesitaríamos una población mucho más extensa para valorar la significancia estadística.

Con respecto al número total de ganglios resecaos por paciente y por acto quirúrgico, LANZOS, (147), apunta que para que la valoración del estado ganglionar resulte estadísticamente fiable se deben resecaos un mínimo de 10. En nuestra serie, al 68.04 % de las pacientes de ambos grupos se le resecaos entre 6 y 20 ganglios, lo que denota una acep-

table técnica de disección axilar, y una sólida credibilidad estadística.

A partir de la publicación de los resultados de los trabajos de VERONESI, (123), en Milan en 1986 y de FISHER, (6), (117), (89), en EE. UU, (NSABP Trial) en 1985, 1986 y 1981 respectivamente, se ha aceptado casi unánimemente que:

- 1) la radioterapia condiciona de manera importante el riesgo de recidiva local.
- 2) a dosis adecuadas no existen diferencias en la supervivencia entre las pacientes tratadas con cirugía radical y cirugía conservadora más radioterapia.

El protocolo de radioterapia para la cirugía conservadora más comúnmente aceptado, limita la irradiación a la mama en su conjunto y al lecho tumoral por sobreimpresión, recomendándose irradiar la axila sólo en casos de elevado riesgo de recidiva tumoral local o sistémica, porque además aumenta la incidencia de linfedema postactínico de brazo.

En nuestro estudio recibieron radiación complementaria sobre cadenas linfáticas supraclaviculares el 60.34 % de las pacientes del grupo I, por criterios de gravedad o riesgo de recidiva. En el caso del grupo de cirugía radical, por lo que se desprende de los resultados recogidos, se irra-

diaron más pacientes en estadio II que en estadio I, y más pacientes N₁ que N₀. Estos datos hacen concluir que el tamaño tumoral superior a los dos cm., y no el grado de afectación linfática, se consideró como primer condicionante de la radioterapia.

Los estudios de los protocolos NSABP y del Instituto Nacional del Cáncer de Milan, han demostrado que el uso de la quimioterapia con o sin hormonoterapia adyuvante han ampliado el intervalo libre de enfermedad y ha alargado la supervivencia de manera significativa en premenopáusicas, y no significativa en postmenopáusicas. BONADONNA, (129), comunicó buenos resultados con el protocolo C M F en premenopáusicas y con menos de cuatro ganglios axilares afectados; mientras que en postmenopáusicas con uno a tres ganglios afectados agregó a la C M F la Prednisona, terminando con Adriamicina y Vincristina. La adición de Tamoxifeno a postmenopáusicas con receptores hormonales positivos también ha aumentado la supervivencia sin enfermedad, (FISHER, 143).

En nuestra serie, el quimioterápico más utilizado del grupo I fué la combinación C M F, (32.75 %), con diferencias muy escasas sobre el Tamoxifeno,

Relacionando la Quimioterapia con la edad y el grado de afectación axilar, se desprende que no existen grandes discrepancias con la literatura revisada al respecto,

ya que se administró Hormonoterapia con Tamoxifeno a las pacientes más ancianas, (promedio de edad de 62.2 años), y que mayoritariamente presentaban axila negativa o con menos de cuatro ganglios afectados, (79.41 %). A las pacientes cuya media de edad fué la más joven, (45 años), la Quimioterapia utilizada fué la combinación C M F + T M X.

Probablemente, las pacientes postmenopáusicas presenten mala tolerancia a la Quimioterapia por escasa respuesta medular, reservando para estos casos la radioterapia sola o combinada con Hormonoterapia.

Desde 1970 se han realizado 4 importantes estudios randomizados que han comparado la mastectomía radical frente a tratamiento conservador más radioterapia. El primero se desarrolló en Milán en 1970, (VERONESI, 113), demostrándose que el número de muertes en ambos grupos es equiparable, como lo son el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global. En este mismo estudio, las pacientes que mostraron ganglios positivos, presentaron un intervalo libre de enfermedad mayor con cuadrantectomía y radioterapia, que con cirugía radical, (87 % versus 72 % a los 5 años, con $p = 0.02$).

El segundo denominado N S A B P, comenzó en 1976, (FISHER, 6), y concluyó que las recidivas tumorales a los 5 años en las pacientes que recibieron radioterapia fué del 8 %, en comparación con un 28 % en las pacientes que no la recibie-

ron, ($p < 0.001$). Las pacientes con ganglios positivos y que fueron tratadas con cirugía conservadora más radioterapia, tuvieron un riesgo menor de recidiva local (2 %), que las que presentaban ganglios negativos y fueron tratadas con cirugía más Radioterapia.

El tercero se realizó en el Instituto Roussy por SARRAZIN, (150); y el cuarto en el National Cancer Institute por FINDALAY, (151), obteniéndose similares resultados

Estos estudios apoyaban el uso de la Radioterapia como tratamiento eficaz para la prolongación del intervalo libre de enfermedad, (I L E), y la supervivencia global, (S G), aunque comparándola con la Quimioterapia no aclaraban cuál es la secuencia de ambos tratamientos que resultaría más eficaz.

En nuestra serie, hemos observado unos resultados superponibles a los descritos previamente, aunque sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, ($p > 0.1$), entre el I L E global de las pacientes tratadas con cirugía conservadora más radioterapia, y las tratadas mediante mastectomía + tratamiento complementario, (el 79.31 % de las pacientes del grupo I presentaron un I L E de 5 años, frente al 84.39 % de las pacientes del grupo II).

Esta diferencia porcentual tal vez pueda

explicarse porque las pacientes que se seleccionaron inicialmente para componer el grupo I presentaron un tamaño tumoral menor que condicionara la elección de la técnica conservadora. Además el porcentaje de casos con axila positiva fué mayor en el grupo II que en el grupo I.

En cuanto a la supervivencia a los 5 años hemos observado que la S G de los dos grupos fué del 86.91 %. Comparando el grupo I con el grupo II, no hemos encontrado diferencias significativas entre la supervivencia a los 5 años de los grupos: 87.71 % del grupo I frente al 86.91 % del grupo II, ($p > 0.1$).

La supervivencia a los 5 años de las pacientes que mostraron axila negativa también fué superior (89.96 %), a la de las pacientes que presentaron afectación axilar, (75.76).

Estos datos se correlacionan con los de la mayoría de autores que se han citado en este capítulo, y en general podemos resumir que los resultados referidos a intervalo libre de enfermedad y supervivencia a los 5 años comparados en mujeres sometidas a cirugía conservadora más radioterapia, y a cirugía radical más tratamiento complementario, son bastante similares, con una significancia estadística poco valorable. Por lo tanto no podemos rechazar la hipótesis nula, y declaramos la prueba como no significativa.

El análisis del hecho de que en nuestra serie las actitudes conservadoras se hayan mostrado como más idóneas que las actitudes radicales a la hora del tratamiento del cáncer de mama, es bastante complejo por la cantidad de parámetros que se han evaluado en cada paciente, y que harían muy complicado el análisis pormenorizado y desglosado de cada uno de ellos por separado y en conjunto.

De todos ellos quizás tengan más valor el tamaño tumoral, el grado de afectación axilar, el estado hormonal, y la correcta aplicación del tratamiento complementario.

En nuestra serie pensamos que el mayor porcentaje de afectación ganglionar axilar en el grupo II ha sido un factor que ha influido en gran manera en los resultados.

Por otra parte, y en la vista de los resultados obtenidos, sería interesante realizar un estudio con una población mayor que la citada en este, y con un periodo de seguimiento y observación de 10 años como mínimo, para conseguir unos valores de significancia estadística aceptables.

CONCLUSIONES . -

El conjunto de observaciones recogidas en este trabajo pueden resumirse en las siguientes conclusiones generales:

- 1.- Las actitudes conservadoras en el tratamiento del cáncer de mama en sus fases iniciales, van gozando cada vez de mayor aceptación científica. La tendencia quirúrgica durante los cinco años que duró la inclusión de pacientes de la serie fué claramente hacia técnicas conservadoras, (de un 8.62 % de pacientes operadas mediante cirugía conservadora en 1983 a un 34.48 % en 1987). Las actitudes terapéuticas más radicales se mantuvieron en torno al 20 % en 1983 y 1987.

- 2.- La edad de presentación actual del cáncer de mama se ha visto adelantada con respecto a las dos últimas décadas. El cáncer de mama en nuestra serie se ha presentado con dos picos de máxima frecuencia, uno en edades pre o intermenopáusicas, (46 años), y otro en edades postmenopáusicas, (66 años), lo cual condiciona la elección del tipo de tratamiento complementario, individualizándolo a cada paciente.

- 3.- En nuestro medio, la mujer sigue acudiendo tarde a la consulta médica, detectándose tamaños tumorales superiores a dos cm. con mayor frecuencia, que inferiores a dos cm. Por otro lado, el porcentaje de pacientes asintomáticas

que fué diagnosticada de cáncer de mama por programas de screening o por chequeos rutinarios es muy bajo, (14 % de todas las pacientes de la serie), lo que nos hace pensar que el nivel de información y/o cultura sanitaria de la mujer en nuestro ambiente es medio-bajo, o bien que las campañas divulgativas de la detección de la detección precoz del cáncer de mama son aún insuficientes.

- 4.- Las estrategias terapéuticas desarrolladas en esta serie, tanto para el grupo I como para el grupo II, se han mostrado eficaces a la hora de mantener un Intervalo libre de enfermedad y Supervivencia global en niveles similares a la de otras series publicadas.
- 5.- La radioterapia determina de forma importante la ausencia de recidiva local y por tanto el control local de la enfermedad en pacientes sometidas a cirugía parcial en relación a la cirugía más radical. Las pacientes del grupo I con afectación axilar se benefician más de la radioterapia que las pacientes del mismo grupo que no presentaban afectación axilar. Sin embargo, para las pacientes sometidas a mastectomía, la radioterapia no otorgó beneficio diferente entre los dos grupos, incluso cuando se añadió Quimioterapia complementaria.
- 6.- La presencia de invasión linfática axilar empeora de forma muy importante tanto el intervalo libre de enfermedad como

la supervivencia global a los cinco años en los dos grupos

7.- La cirugía conservadora más radioterapia ha reportado un Intervalo libre de enfermedad y una Supervivencia global ligeramente superior que la cirugía radical, aunque no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ni en el intervalo libre de enfermedad, ni en la supervivencia a los 5 años. Por tanto es la técnica quirúrgica recomendada para el cáncer de mama en los estadios clínicos I y II en ausencia de contraindicaciones.

RESUMEN . -

Los datos epidemiológicos y la importante repercusión que en la sociedad tiene el cáncer en general, y el de mama en particular, han hecho que en las últimas décadas se haya avanzado mucho en lo que se refiere a su conocimiento y terapéutica actual .

En efecto, la mama es la localización más frecuente del cáncer en la mujer, constituyendo casi un 30 % de todos los tumores en la misma. Es la principal causa de muerte entre las mujeres de 35 a 54 años, (CERVANTES, 1). En los países occidentales se observa un aumento de nuevos casos de cáncer de mama, si bien la mortalidad por este proceso permanece constante.

Los principales factores de riesgo involucrados en la génesis del cáncer de mama son:

- Influjo de las hormonas adenohipofisarias y ováricas que intervienen en el ciclo sexual femenino.
- Factores relacionados con el embarazo.
- Factores heredo-familiares.
- Factores relacionados con la patología mamaria benigna.

El conocimiento detallado de la glándula mamaria y sus relaciones anatómicas, en particular su vasculatura y drenaje linfático, son de vital importancia en el tiempo quirúrgico del tratamiento; así como la fisiología mamaria lo es para otras facetas del mismo, como la Quimio y/u Hormonote-

rapia.

Con el ánimo de sentar las bases de las indicaciones terapéuticas se ha acordado clasificar al cáncer mamario según el sistema T N M. La última modificación de dicho sistema fué propuesta y aprobada en 1986 por la A J C C - U I C C., y cuyos criterios es previsible que se sigan manteniendo durante bastante tiempo más.

El diagnóstico del cáncer de mama se basa fundamentalmente en:

- Examen clínico, que incluye anamnesis, cuadro clínico y exploración clínica.
- Pruebas complementarias, sobre todo la mamografía, ecografía, termografía y Xeromamografía.
- Diagnóstico Histopatológico, por citología aspirativa y estudio histopatológico de la pieza de biopsia..

Además de predecir la expectativa de supervivencia después del diagnóstico, los factores pronósticos aportan información acerca del lugar de la recidiva, el cuadro clínico previsto y la probable respuesta del organismo al tratamiento médico. De todo ellos, destacaremos por su importancia y mayor uso:

- Tamaño y localización de la lesión tumoral.
- Invasión linfática regional (número de ganglios afectados).
- Tipo histológico y grado de diferenciación nuclear.

- Cinética celular del tumor.
- Receptores estrogénicos y de Progesterona.

La mejora de la tecnología de los últimos años, el rechazo de algunas pacientes a ser sometidas a amputaciones anatómicas extensas, y por fin la similitud de los resultados de la Mastectomía Radical y la cirugía conservadora en el tratamiento del cáncer de mama, han supuesto sólidos argumentos favorables hacia el empleo progresivo de la última.

Importantes trabajos como los de FISHER, (6), y VERONESI, (127), han mostrado con poderosos argumentos que la cirugía conservadora seguida de radioterapia, constituye una eficaz alternativa a la mastectomía en el tratamiento del cáncer de mama en los estadios clínicos I y II. Además se suele complementar dicha actitud con Quimioterapia protocolizada en caso de pacientes jóvenes con receptores estrogénicos negativos, y/o presencia de metástasis viscerales. En cambio, la Hormonoterapia, (fundamentalmente Tamoxifeno), se suele emplear en pacientes de edad avanzada con receptores positivos y/o presencia de metástasis en partes blandas u óseas que no implican una urgencia terapéutica.

Basándonos en estos hechos, en este estudio hemos establecido un análisis comparativo de los resultados de Intervalo Libre de enfermedad y Supervivencia a los cinco años de un grupo de 58 pacientes a los que se realizó cirugía con-

servadora más radioterapia, versus otro de 136 a los que se realizó cirugía radical, por padecer ambos grupos cáncer de mama en los estadios clínicos I y II. El procedimiento estadístico empleado ha sido el Test de significancia estadística Chi cuadrado, estableciéndose como Hipótesis nula que las diferencias observadas entre los resultados de ambos grupos fuera debida al azar o a un error de muestreo.

A la vista de los resultados, se ha observado un Intervalo libre de enfermedad ligeramente superior en el Grupo I que en el Grupo II, pero sin significación estadística. ($p > 0.1$). La invasión ganglionar axilar del tumor previa a la intervención, condicionó de manera importante el menor porcentaje de Intervalo libre de enfermedad y Supervivencia en ambos grupos. En cuanto a la Supervivencia Global a los 5 años, también se observaron discretas diferencias aunque no estadísticamente significativas, (87.71 % del Grupo I contra 86.91 % del Grupo II).

Conclusiones finales:

- 1.- Mayor tendencia actual del empleo de técnicas conservadoras
- 2.- Presentación del cáncer de mama en edades más tempranas.
- 3.- Detección tardía en nuestro medio de cáncer mamario en estadios clínicos I y II.
- 4.- Estrategias terapéuticas eficaces.
- 5.- La Radioterapia favorece el control local de la enfermedad

6.- La invasión ganglionar axilar acorta tanto el Intervalo
libre como la Supervivencia.

BIBLIOGRAFIA.-

La relación de autores se ha ordenado alfabéticamente. A continuación del primer autor mencionado figura un número entre paréntesis que corresponde al orden de aparición en el texto.

A REPORT OF THE PRIMARY, (88), THERAPY OF BREAST CANCER STUDY: IDENTIFICATION OF BREAST CANCER PATIENTS WITH HIGH RISK OF EARLY RECURRENCE AFTER RADICAL MASTECTOMY. CLINICAL AND PATHOLOGICAL CORRELATIONS.
Cancer, 1978; 42:2809-2826

AXEL, R; (33); SCHOLM, J; PIEGELMAN, S.
Presence in human breast cancer of RNA homologous to mouse mammary tumor virus RNA.
Nature, 1972; 235:32-37.

BAKER, LH; (55).
Breast cancer detection. Demonstration Project: five years summary report.
C A, 1982; 32:196.

BARRET-CONNOR E, (15).
Postmenopausal estrogens replacement and breast cancer.
N Engl J Med, 1989; 321:319-320.

BASSET LW; (62); GOLD RH.
The evolution of mammography.
A J R, 1988; 150:493-498.

BEATSON GT; (137).
On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mama: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases.
Lancet, 1896; 2:104-107.

BERGER SM; (66); CURCIO BN; GERSON-COHEN J; et al.
Mammographic localization of unsuspected breast cancer.
Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med, 1966; 96:1046.

BERGKVIST L; (16); ADAMI HO; HOOVER R; et al.
The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement
N Eng J Med, 1989; 321:293-297.

BERTARIO L; (86); RUDIZZI B; PIROMALLI D; et al.
Out-patient biopsy of breast cancer.
Ann Surg, 1985; 201:64-67.

- BLACK MM; (94); SPEER FD.**
Nuclear structure in cancer tissues.
Surg Gynecol Obstet, 1957; 105:97-106.
- BLOOM HJG. (48).**
The natural history of untreated breast cancer.
Ann N Y Acad Sci, 1964; 114:747.
- BLOOM HJG. (49).**
Survival of women with untreated breast cancer: past and present.
Williams & Wilkins, Baltimore, 1968.
- BOICE, JD; (30); MONSON, RR.**
Breast cancer in woman after repeated fluoroscopic examinations of the chest.
J Natl Cancer Inst, 1977; 59:823-832.
- BONADONNA G; (129); VALAGUSSA P.**
Adjuvant systemic therapy for resectable breast cancer.
J Clinic Oncol, 1985; 3:259-275.
- BOSVOTRH JL; (146); GHOSSEIN NA.**
Cirugía limitada y radioterapia en el tratamiento del cáncer de mama localizado. Revisión general.
En: Clínicas quirúrgicas de Norteamérica. Ed. Interamericana, Madrid, 1985. Vol 6/1984:1137-1147.
- BOYAGES J; (125); RECHT A; CONNOLLY J; SCHNITT S; ROSE MA; et al.**
Factors associated with local recurrence as a first site of early breast cancer. Recent results cancer res.
Current Clinical Oncology. Breast Cancer. Ed. Alan R Liss, Inc. N. York, 1988; pp:103-111.
- BRUNETON JH; (69); CARAMELLA E; HERRY M; AUBONEL D; et al.**
Axillary lymph node metastases in breast cancer. Preoperative detection with ultrasonography.
Radiology, 1986; 158:325-326.
- BUZDAR AU; (104); GUTTERMAN JU; BLUMENSCHHEIN GR; et al.**
Intensive postoperative chemoinmunotherapy for patients with stage I and stage II breast cancer.
Cancer, 1978; 41:1064-1075.
- BYERS, T; (36);**
Lactancia y cáncer de mama. Evidencia de una asociación negativa en mujeres premenopáusicas.
Am J Epidemiol, 1985; Mayo:664-674.
- CALAF J; (45).**
En Patología mamaria benigna. Ed Sandoz. Barcelona, 1989.
pp, 13-18.

- CALLE R; (111); PILLERON JP; SCHLIENGER P.**
 Conservative management of operable breast cancer. Ten years
 experience at the Foundation Curie.
 Cancer, 1978; 42:2045-2053.
- CAWLEY M; (148); KOSTIC J; CAPELO C.**
 Informational and psychosocial needs of women choosing conser-
 vative surgery primary radiation for early stage breast cancer.
 Cancer Nurs, 1990; 13:90-94.
- CLARK GM; (99); DRESSLER LG; OWENS MA; et al.**
 Prediction of relapse or survival in patients with node-nega-
 tive breast cancer by DNA flow cytometry.
 N Eng J Med, 1989; 320:627-633.
- CLARK GM; (140); McGUIRE WL.**
 Progesterone receptors and human breast cancer.
 Breast Cancer Res Treat, 1983; 3:157-163.
- CLARKE D; (130); MARTÍNEZ A; COX RS.**
 Analysis of cosmetics results and complications in patients
 with stage I and stage II breast cancer treated with biopsy
 and irradiation.
 Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1983; 9:1807-1813.
- CERVANTES A; (1); ALBEROLA J; PASCUAL A; LLUCH A; GARCÍA-CONDE J.**
 Tratamiento del cáncer de mama. diagnóstico e historia natu-
 ral.
 En: Monografías clínicas en oncología. Ed Doyma, Barcelona
 1991. Vol 9. 1:1-8.
- CHANNIG CP; (44); MARSH JM.**
 Ovarian follicular and Corpus Luteum function.
 Ed Plenum Press. New York, 1979.
- CIATTO S; (57); CATALIOTTI L; DISTANTE V.**
 Nonpalpable lesions detected with mammography: review of
 512 consecutive cases.
 Radiology, 1987; 165:99-102.
- COLE-BRUGELT C; (68); SORIANO RZ; KURTZ AB; et al.**
 Ultrasound analysis of 104 primary breast carcinomas classi-
 fied according to histopathologic type.
 Radiology, 1983; 147:147:191.
- CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE; (145). ADJUVANT CHEMOTHERAPY
 FOR BREAST CANCER.**
 J A M A, 1985; 254:3461-3463.
- COOPER A; (41); BLANCHARD B;**
 The Anatomy and diseases of the breast.
 Ed. Saunders. Philadelphia, 1945.

CORRY DC; (53).

Pain in carcinoma of the breast.
The Lancet, 1952; 1:274.

DELOUCHE G; (5); BACHELOT F; PREMONT M; KURTZ JM.

Conservation treatment of early breast cancer; long-term results and complications.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1987; 13:29-34.

DIE GOYANES A; (106).

Cirugía moderna del cáncer de mama.
Rev Cancer, 1987; 1:45-52.

DONEGAN WL; (87); HARTZ AJ; RIMM AA.

The association of body weight with recurrent cancer of the breast.
Cancer, 1978; 41:1590-1594.

EGAN JF; (66); SAYER CB; GOODMAN MJ.

A technique for localizing occult breast lesions.
C A, 1976; 26:32.

EGAN RL; (59).

Experience with mammography in a tumor institution. Evaluation of 1000 studies.
Radiology, 1960; 75:894.

EGAN R; (38).

Mamografía.
Ed Toray S A. Barcelona 1974.

FERNANDEZ-CID A; (18).

Patología mamaria.
Ed Salvat S A. Barcelona, 1982.

FINDALAY P; (151); LIPPMAN M; DANFORTH D; et al.

A randomized trial comparing mastectomy to radiotherapy in the treatment of stage I - II breast cancer. A preliminary reports.
Proc Am Soc Clin Oncol, 1985; 4:C-420.

FISHER B; (6); BAUER M; MARGOLESE R; POISSON R; PILCH Y; REDMOND C, et al.

Five years results of Randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of early breast cancer.
N Eng J Med, 1985; 312:665-673.

FISHER B; (136); FISHER ER; REDMOND C.

Ten years results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP Clinical trial) evaluating the use of L-Phenylalanine mustard (L-PAM), in the management of primary breast cancer.
J Clin Oncol, 1986; 4:929-941.

- FISHER B; (101); FISHER ER; REDMOND C; BROWN A; NSABP INVESTIGATORS.**
Tumor nuclear grade, estrogen receptor and progesterone receptor: value alone or in combination indicators of outcome following adjuvant therapy for breast cancer.
Breast Cancer Res Treat, 1986; 7:147-160.
- FISHER B; (133); RUDIN RG; AUSMAN RK, et al.**
Surgical adjuvant Chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation.
Ann Surg, 1968; 168:337-356.
- FISHER B; ((143); REDMOND C; BROWN A, et al.**
Adjuvant Chemotherapy with and without Tamoxifen in the treatment of primary breast cancer: 4-years results from the NSABP Trial.
J Clin Oncol, 1986; 4:459-471.
- FISHER B; (100); REDMOND CK; WICKERHAM DL.**
Relation of estrogen and/or progesterone receptor content of breast cancer to patient outcome following adjuvant chemotherapy.
Breast Cancer Res Treat, 1983; 3:355-364.
- FISHER ER; (117); SASS R; FISHER B, et al.**
Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant breast Project (Protocol 6). Relation of local recurrence to multicentricity.
Cancer, 1986; 57:1717-1725
- FISHER B; (90); SLACK NH; BROSS IDJ, et al.**
Cancer of the breast. Size of neoplasm and prognosis.
Cancer, 1969; 24:1071-1080.
- FISHER B; (89); WOLMARK N; REDMOND C; DEUTSCH M; FISHER ER; NSABP INVESTIGATORS.**
Findings from NSABP Protocol n^o: B-04: comparison of radical mastectomy with alternative treatments. The clinical and biologic significance of medial-central breast cancers.
Cancer, 1981; 48:1863-1872.
- FISHER ER; (95); SASS R; FISHER B; NSABP INVESTIGATORS.**
Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 4). Discriminants for tenth year treatment failure.
Cancer, 1984; 53:712-723.
- FRANZEN S; (75); ZAJICEK J.**
Aspiration biopsy in diagnosis of palpable lesions of the breast: critical review of 3479 consecutive biopsies.
Act Radiol, 1960; 7:241-262.

- GARCÍA-CONDE J; (2);**
Tratamiento del cáncer de mama. En: Monografías Clínicas en Oncología.
Ed. Doyma. Barcelona, 1991. Vol 9, Prólogo: V
- GENTILI C; (96); SANFILIPPO G; SILVESTRINI R.**
Cell proliferation and its relationship to clinical features and relapse in breast cancer.
Cancer, 1981; 48:974-979.
- GOLD RH; (63); MONTGOMERY CK; RAMBO ON.**
Significance of margination of benign and malignant infiltrative mammary lesions. Roentgenographic-pathological correlation.
Am J Roentgenol, 1973; 118:881.
- GROSS CM; (60).**
Methodologie Symposium Sur le sein.
J Radiol Electrol Med Nucleaire, 1967; 48:638.
- GUILLEM V; (131); HERRANZ C.**
Tratamiento del cáncer de mama. Quimioterapia. En: Monografías clínicas en Oncología.
Ed Doyma. Barcelona, 1991. Vol 9; 5:57-66.
- GUYTON AC; (43).**
Tratado de Fisiología Médica.
Ed. Interamericana. Madrid, 1984.
- HAAGENSEN CD; (39).**
Diseases of the breast.
Ed Saunders. Philadelphia, 1971. 2ª Edición.
- HAFTY BG; (4); KORNGUTH P; FISHER D; BEINFELD M.**
Mammographically detected Breast Cancer. Results with conservative surgery and radiation therapy.
Cancer, 1991; 67:2801-2804.
- HALEVY A; (77); REIF R; BOGOKOVSKY H; ORDA R.**
Diagnosis of carcinoma of the breast by fine needle aspiration cytology.
Surg Gynecol Obstet, 1987; 164:506-508.
- HALSTED WS; (107);**
The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the John Hopkins Hospital from June 1889 to January.
Am J Surg, 1984; 20:497-555.
- HANDLEY RS; (108);**
The internal Mammary Lymph Chain in carcinoma of breast.
Lancet, 1949; 2:276.

HARRIS JR; (118); BEADLE GF; HELLMAN S.

Clinical studies on the use of the radiation therapy as primary treatment of early breast cancer.

Cancer, 1984; 53:705-711.

HEIBERG, B; (19); HEIBERG, P.

Some investigations into the occurrence of carcinoma of the breast with special reference to the ovarian function.

Acta Chir Scandinav, 1940; 83:479-486.

HILTON SV; (67); LEOPOLD GR; OLSON LK, et al.

Real-time breast sonographic application in 300 consecutive patients.

A J R, 1986; 147:479.

HOEFFKEN W; (40); LANYI M;

Mamografía.

Ed. Labor. Barcelona, 1978. Cap 9:58.

HORTOBAGY GN; (91).

Factores pronósticos del cáncer de mama. En: Monografías Clínicas en Oncología.

Ed. Doyma. Barcelona, 1991. Vol 9; 2:9-29.

HORTOBAGY GN; (86).

Multivariate analysis of prognosis factors in metastatic breast cancer.

J Clin Oncol, 1983; 1:776-786.

HUTTER RVP; (115).

The TNM System for classification and Staging of Breast Cancer. En: Current Clinical Oncology. Breast Cancer.

Ed. Alan R. Liss Inc., New York, 1984; pp:83-93.

INGLE JH; (135); EVERSON LLK; WIEAND HS, et al.

Randomized trial of observation versus adjuvant therapy with Cyclophosphamide, Fluorouracil, Prednisone with or without Tamoxifen following mastectomy in postmenopausal women with node-positive breast cancer.

J Clin Oncol, 1988; 6:1388-1396.

JACKSON VP; (70); ROTHSCHILD PA; KRIEPKE DL, et al.

The spectrum of sonographic findings of fibroadenomas of the breast.

Invest Radiol, 1986; 21:34.

JENSEN EV; (138); JACOBSON HI.

Basic guides to the mechanism of estrogen action.

Rec Prog Hormone Res, 1962; 18:387-414.

JORDAN VC; (144);

Use of the DMBA-induced rat mammary carcinoma system for the evaluation of Tamoxifen treatment as a potential adjuvant therapy.

Macclesfield, Rev ICI Pharmaceuticals, Endocrine Related Cancer (Oct suppl):49-55, 1978.

KELSEY JL; (9); FISHER DB; HOLDFORD TR, et al.

Exogenous estrogens and other factors in the epidemiology of breast cancer.

J Natl Cancer Inst, 1981; 67:327.

KENNEDY BJ; (3).

Current Clinical Oncology. Breast Cancer.

Ed Alan R Liss, Inc. New York. 1989. Preface: IX.

KEY TJ; (12); PIKE MC.

The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer.

Eur J Cancer Clinic Oncol, 1988; 24:29-43.

KEYNES G; (126); CANTAB MD.

The treatment of primary carcinoma of the breast with radium.

Acta Radiol, 1929; 10:393-401.

KEYNES G; (152).

Conservative treatment of cancer of the breast.

Br Med J, 1937; 2:643-647.

KURTZ JM; (119); SPITALIER JM; AMALRIC R.

Mammary recurrences in women younger than forty.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988; 15:271-276.

LAIN JM; (153).

Anatomía de la mama.

En Patología Mamaria Benigna. Ed. Sandoz.

Barcelona, 1989; 7:11.

LANZOS E; (147);

Papel de la radioterapia en el tratamiento conservador del cáncer de mama.

Rev Cáncer, 1987; 1:53-9.

LE, NG; (35).

Consumo de bebidas alcohólicas y cáncer de mama. Estudio caso-control.

Am J Epidemiol, 1984; Sept:350-357.

LEVISON EF; (54); CHAMBERS RG;

Clinical significance of nipple discharge.

J A M A, 1951; 147:295.

- LIDEREAU R; (102); CALLAHAN R; DICKSON C; PETERS G, et al.**
Amplification of the INT-2 gene in primary human breast tumors
Oncogens Res, 1988; 2(3):285-291.
- LLUCH A; (141); CERVANTES A; PASCUAL A; GARCÍA-CONDE J.**
Tratamiento del cáncer de mama. Monografías clínicas en
Oncología.
Ed. Doyma. Barcelona. 1991; Vol 9; 7:85-104.
- LUBIN JH; (11); BURNS PE; BLOT WJ; et al.**
Dietary factors and Breast cancer risk.
Int J Cancer, 1981; 28:685-693.
- LYNCH HT; (23); KRUSH AJ; LEMON HM.**
Tumors variation in families with Breast Cancer.
J A M A, 1975; 222:1631-1635.
- MARTÍNEZ A; (128).**
Radioterapia del cáncer de mama. En: Monografías Clí-
nicas en Oncología.
Ed. Doyma Barcelona, 1991; Vol 9. 4:45-56.
- MAXIMOW AA; (42); BLOOM W.**
A text-book of histology.
Ed. Saunders. Philadelphia, 1945.
- MCGREGOR, DH; (29); LAND, CE; CHOI, IS.**
Breast cancer incidencia among atomic bomb survivors, Hi-
roshima and Nagashaki, 1950-1969.
Journal Natl Cancer Inst, 1977; 59:799-811.
- MCGUIRE WL; (139); OSBORNE CK; CLARK GM; KNIGHT WA.**
Steroid hormone receptors and carcinoma of the breast.
Am J Phisiol, 1982; 243:99-102.
- MCMAHON, B; (21); FEINLEIB, M.**
Breast cancer in relation to nursing and menopausal history
J Nat Cancer Inst, 1960; 24:733-739.
- MEYER JS; (97); FRIEDMAN E; MCCRATE MM; BAUER WC.**
Prediction of early course of breast carcinoma by thymidine
labelling.
Cancer, 1983; 51:1879-1886.
- MEYER JS; (98); McDIVITT RW; STONE KR; PREY MV; BAUER WC.**
Practical breast carcinoma cell kinetics: review and uptase.
Breast Cancer Res Treat, 1984; 4:79-88.
- MONSEES B; (71); DESTOVET JM; JERSELL DJ.**
GLIGHT scan evaluation of non-palpable breast lesions.
Radiology, 1987; 163:467.

- MONTAGUE E; (116).**
 Conservation surgery and radiation therapy in the treatment of operable breast cancer.
 Cancer, 1984; 53:700-704.
- MONTAGUE E; (112); GUTIERREZ A; BARKER J; et al.**
 Conservative surgery and irradiation for the treatment of favorable breast cancer.
 Cancer, 1974; 43:1058-1061.
- MOON FD; (8); WOODROW SF; ALIAPOLIOS MA; WILSON RE.**
 Carcinoma of the breast.
 N eng J Med, 1967; 277:293.
- MOORE, DH; (32); SARKAR, NH; KELLY, CE.**
 Type B particles in human milk.
 Tex Rep Biol Med, 1969; 27:1027-1035.
- MOSKOWITZ M; (72); FOX SH; BRUN DEL RE RD; et al.**
 The potential value of liquid-crystal thermographic in detecting significant mastopathy.
 Radiology, 1981; 140:659.
- NEMOTO T; (83).**
 Axillary mass as the presenting symptom in a young woman.
 In Wanebo JH; Ed. Problems in Cancer Surgery.
 Chicago Year-book Medical Publishers, 1990; pp 398-401.
- NEMOTO T; (92); VANA J; BEDWANI RN; et al.**
 Management and survival of female breast cancer: Results of National Survey by the American College of Surgeons.
 Cancer, 1980; 45:2917-2924.
- NISSEN-MEYER R; (134); KIELLGREN K; MANSSON B.**
 Adjuvant Chemotherapy in breast cancer. In: MATHE G; BONADONNA G; SALMON S; eds. Recent results in cancer research.
 Berlin, Springer Verlag, 1982; 80:142-148.
- OLCH, IY; (20);**
 Menopausal age in women with cancer of the breast.
 Am J Cancer, 1937; 30:563-568.
- ORTS-LLORCA F; (37).**
 Anatomía Humana.
 Ed. Científico-médica. Barcelona, 1972.
- PATEL JC; (51).**
 Patología Quirúrgica.
 Ed. Toray-Masson. Barcelona, 1977.

- PATEL JJ; (82);GARTELL PC;SMALLWOOD JA;et al.**
Fine needle aspiration cytology of breast masses: an evaluation of its accuracy and reasons for diagnostic failure.
Ann R Coll Surg Eng,1987; 69:156-159.
- PATEY DH; (109);DUSON WH.**
Prognosis of carcinoma of the breast and relation to the tipe of operation performed.
Br J Cancer,1938; 2:7-10.
- PATEY DH; (121);TYSON WH.**
The prognosis of carcinoma of the breast in relation to type of operation performed.
Br J Cancer,1948; 21:260-269
- PEREZ-LÓPEZ, FRR; (22);URCIA, MA.**
Factores de riesgo en el cáncer de mama.
Revista Española de Oncología,1983; 2:225-229.
- PETRAKIS, NL; (24).**
Genetic factors in the etiology of breast cancer.
Cancer,1985; 4:1908-1913.
- RIVER L; (52).**
Carcinoma of the breast: the diagnostic significance of pain.
Am J Surg,1951; 82:733.
- ROSE DB; (13);PRUITT BT.**
Plasma Prolactin levels in patients with breast cancer.
Cancer,1981; 42:2687.
- ROSEMBERG, L; (34);**
Cáncer de mama y hábito de fumar cigarrillos.
N Eng J Med,1984; 1:92-94.
- ROSEN PD; (85).**
Frozen section diagnosis of breast lesions: Recent experience with 556 consecutive biopsies.
Ann Surg,1978; 187:17-19.
- ROSS RJ; (74);THOMPSON JS;KIM K;et al.**
Nuclear magnetic resonance imaging,an evaluation of human breast tissue: preliminary clinical trials.
Radiology,1982; 143:145.
- SARRAZIN D; (150);LE M;ROUSSÉ T;et al.**
Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 mm. or less: The experience of the Institute Gustave Roussy.
Cancer,1984; 53:1209-1213.
- SATTIN, RV; (25).**
Historia familiar y riesgo de cáncer de mama.
J A M A,1985; 4:1908-1913.

- SHBIKH FA; (78); TINKOFF GH; KLINE TS; NEAL HS.**
Final diagnosis by fine needle aspiration biopsy for definitive operation in breast cancer.
Am J Surg, 1987; 154:470-475.
- SHORE, RE; (31); HEMPELMAN, LH; KOWALVK. E.**
Breast neoplasm in woman treated with X-rays for ante post-partum mastitis.
J Natl Cancer Inst, 1977; 59:813-822.
- SICKER K; (93); SICKER K; WATERHOUSE JAH.**
Evaluation of TNM-clasification of carcinoma of the breast.
Br J Cancer, 1973; 28:580-588.
- SICKLES BA; (65).**
Mammographic features of 300 consecutive nonpalpable breast cancers.
A J R, 1986; 146:661.
- SILVERBERG E; (7); LUBERA JA.**
Cancer statistic, 1988.
C A; 38:5-22.
- SLANON DJ; (103); CLARK GM; WONG SG; LEVIN WJ; ULLRICH A; et al.**
Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene.
Science, 1987; 235:177-182.
- SMITH, PG; (17); DOLL, R.**
Late effects of X-irradiation in patients treated for metropathia haemorrhagica.
Br J Radiol, 1976; 49:224-226.
- SMITH C; (80); BUTLER J; COBB C; STATE D.**
Fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of primary breast cancer.
Surgery, 1988; 103:178-183.
- SPITALIER JW; (114); GAMBARELLI J; BRANDONE H.**
Breast-conservating surgery with radiation therapy for operable mammary carcinoma: a 25 years experience.
World J Surg, 1986; 10:1014-1020.
- SPONZO RV; (120); CUNNINGHAM TJ; CARADONA RR, et al.**
Menagement of non-resectable stage III breast cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1979; 5:1475-1478.
- STOMPER PC; (64); CONNELLY JL; MEYER JE; et al.**
Clinically occult ductal carcinoma in situ detected with mammography: Analysis of 100 cases with radiologic-pathologic correlation.
Radiology, 1989; 172:235.

TABAR L; (56); FAGERBERG CJ; GAD A; et al.

Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography: Randomized trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare.

The Lancet, 1985; 1:829.

TEJERINA F; (46);

Cirugía del cáncer de mama.

Ed Díaz de Santos SA. Madrid, 1992. Cap 14:111-115.

THREATT B; (65); APPELMAN H; DOW R; et al.

Percutaneous needle localization of clustered mammary microcalcifications prior to biopsy.

Am J Roentgenol Rad Ther Nucl Med, 1974; 121:839.

THREATT B; (73); NORBECK JM; ULLMAN NS, et al.

Thermography and breast cancer, an analysis of a blind reading.

Ann N Y Acad Sci, 1980; 335-501.

VAZQUEZ C; (110); SANCHO MF;

Cirugía actual del cáncer de mama. En: Monografías Clínicas en Oncología.

Ed Doyma. Barcelona, 1991. Vol 9; 3:31-43.

VERGÉ J; (50).

En Patología Mamaria Benigna.

Ed. Sandoz. Barcelona, 1989; 19-24.

VERONESI U; (127); BANFI A; DEL VECCHIO M; et al.

Comparison of Halsted Mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in early breast cancer: Long-term results.

Eur J Cancer Clin Oncol, 1986; 22:1085-1089.

VERONESI U; (47); CASCINELLI N; BUFFALINO R; et al.

Risk of internal mammary lymph node metastasis and its relevance on prognosis in breast cancer patients.

Ann Surg, 1983; 198:681-684.

VERONESI U; (142); PIZZOCARO G; ROSSI A.

Oophorectomy for advanced carcinoma of the breast.

Surg Gynecol Obstet, 1975; 141:569-572.

VERONESI U; (113); SACOZZI R; DEL VECCHIO M; et al.

Comparing radical mastectomy with quadrantectomy axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast.

N Eng J Med, 1981; 305:6-11.

VERONESI U; (123); ZUCALI R; LUINI A;

Local control and survival in early breast cancer: The Milan Trial.

Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1986; 12:717-720.

U K NATIONAL CASE-CONTROL STUDY GROUP. (14).

Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women.
Lancet, 1989; 1:973-982.

WARREN SL; (58).

A roentgenologic study of the breast.
Am J Roentgenol Rad Ther, 1930; 24:113.

WATSON DPH; (79); MCGUIRE M; NICHOLSON F; GIVEN HF;

Aspiration cytology and its relevance to the diagnosis of solid tumors in the breast.
Surg Gynecol Obstet, 1987; 165:435-441.

WEISS JP; (61); WAYRYNEN RE;

Imaging system for low-dose mammography.
J Appl Photograph Eng, 1976; 2:7.

WILKINSON BJ; (76); SCHUETTKE CM; FERRER CM; et al.

Fine needle aspiration of breast masses: Analysis of 276 aspirates.
Acta Cytol, 1989; 33:613-619.

WILKINSON BJ; (81); SYANG J; BRYLAN RC; et al.

Potential value of fine needle aspiration in the cytologic and cytometric analysis of bone and soft-tissue tumors.
LAB invest, 1985; 48:93 A - 94 A.

WILLIAMS CJ; (132);

Choosing systemic therapy for metastatic breast cancer.
Rev Endocrin-Related Cancer, 1985; 20:19-26.

WILLIAMS IG; (124); MURLEY RS; CURVEN NP;

Carcinoma of the female breast: Conservative and radical surgery.
Br Med J, 1953; 788-796.

WILSON ER; (105);

Tratado de Patología Quirúrgica.
Ed. Interamericana. México, 1986. 11ª edición, 615-627.

WITLIF JL; (84);

Steroid-hormone receptors in breast cancer.
Cancer, 1984; 53:630-643.

WOOD WC; (122).

Modified radical mastectomy.
Surg Tech Illus, 1980; 4:35-44.

YOUNG JL; (10).

Incidence and Mortality of Breast Cancer. In: Current Clinical Oncology.
Ed Alan R. Liss New York, 1989; 1:1-5.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

Resolución N.º 10.000/1998 del Consejo Superior de la Universidad Nacional de la Plata

Se declara la licencia de Rafael Jorge Ceballos

en el cargo de Profesor Titular de la Cátedra de Física de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

por haber cumplido con los requisitos establecidos en el artículo 1.º del Decreto N.º 10.000/1998

[Signature]

[Signature]

[Signature]

[Signature]

[Signature]

[Signature]