MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
"DR. EDUARDO CÁCERES GRAZIANI"

N° 243-DG-INEN-2005

REPUBLICA DEL PERU

Resolución Directoral

Lima, 06 de DICIEMBRE del 2005

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Eduardo Cáceres Graziani"
Dr. Raúl Cordero García-Zapatero
Sub Director General

DIDAQ STM

DIVISION DE CIRUGIA

Dirección Ejecutiva de Investigación Docencia y Atención Médica Especializada

V° B°

Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico INEN

INEN OFICINA DE ASESORÍA JURÍDICA

CONSIDERANDO:

Que, el Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del INEN, aprobado con Resolución Ministerial N° 485-2003-SA/DM, publicada en el Diario Oficial El Peruano con fecha 15 de Mayo del 2003, dispone en su Artículo 33°, literal f), "Actualizar y perfeccionar los protocolos de trabajo asistencial en el ámbito de su competencia", como objetivo funcional asignado al Departamento de Investigación, Docencia y Atención Quirúrgica en Senos y Tumores Mixtos;

Que, el Departamento de Investigación, Docencia y Atención Quirúrgica en Senos y Tumores Mixtos ha presentado el Protocolo de Manejo Multidisciplinario de Cáncer de Mama, elaborado por el Comité de Manejo Multidisciplinario de Cáncer de Mama del INEN, el mismo que es necesario oficializar como norma técnica de carácter referencial para su difusión y aplicación institucional en cumplimiento a las normas precitadas.

En uso de la atribuciones establecidas en el literal f), del Artículo 11°, del ROF del INEN;

Con la visación del Director Ejecutivo de Investigación, Docencia y Atención Quirúrgica Especializada, del Director Ejecutivo de Investigación, Docencia y Atención Médica Especializada, del Director Ejecutivo de Investigación, Docencia y Atención Especializada en Radioterapia y Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, del Director Ejecutivo de Planeamiento Estratégico y del Director de Asesoría Jurídica;

Con la opinión favorable del Sub Director General.

SE RESUELVE:

ARTÍCULO 1°.- Aprobar como documento técnico de carácter referencial, el Protocolo de Manejo Multidisciplinario de Cáncer de Mama del INEN el mismo que en anexo adjunto forma parte de la presente Resolución.

ARTÍCULO 2°.- Encargar la difusión de la presente Resolución a la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Quirúrgica Especializada, así como su publicación en la Página Web institucional a la Oficina de Comunicaciones.

REGÍSTRESE Y COMUNIQUESE

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
"Dr. Eduardo Cáceres Graziani"

Dr. Carlos Vallejos Sologuren
Director General

MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Eduardo Cáceres Graziani" DIDAQ STM

Instituto Especializado de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Eduardo Cáceres Graziani" DIVISION DE CIRUGIA

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Eduardo Cáceres Graziani" Dirección Ejecutiva de Investigación Docencia y Atención Médica Especializada

Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención Especializada de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento Quirúrgico
Vº Bº

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Eduardo Cáceres Graziani" Oficina Ejecutiva de Planeamiento Estratégico INEN

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas INEN OFICINA DE ASESORÍA JURÍDICA "EDUARDO CÁCERES GRAZIANI"

INEN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
"Dr. Eduardo Cáceres Graziani"

PROTOCOLO DE MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DE CANCER DE MAMA

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
DIDAQ
STM
"Dr. Eduardo Cáceres Graziani"

Instituto Especializado de Enfermedades Neoplásicas
DIVISION DE CIRUGIA
"Dr. Eduardo Cáceres Graziani"

2005

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Dirección Ejecutiva de Investigación Docencia y Atención Médica Especializada
"Dr. Eduardo Cáceres Graziani"

INEN

INDICE

Página Nº

PRÓLOGO 8

INTRODUCCION 9

AUTORES 10

CAPITULO I. GENERALIDADES 11

1. OBJETIVO

2. ALCANCE

3. FINALIDAD

4. CARÁCTER REFERENCIAL DEL PROTOCOLO

CAPITULO II. PROTOCOLO DE CANCER DUCTAL IN SITU (CDIS) 12

1. Definición OMS 2004 12

2. Características Biológicas 12

3. Epidemiología 13

4. Diagnóstico 15

4.1 Presentación clínica

4.2 Biopsia (Diagnóstico) 16

4.3 Mamografía 17

4.4 Ecografía 17

4.5 Resonancia magnética 17

4.6 Factores pronósticos 17

5. Tratamiento 19

5.1. Cirugía 21

5.2. Escisión adecuada 21

5.3. Rol del Tamoxifen 22

5.4. Radioterapia 22

5.5. Ganglio Centinela en CDIS 23

6. Patología 25

7. Radioterapia 27

8. Bibliografía 27

CAPITULO III. PROTOCOLO DE CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU (CLIS) 29

1. Definición 29
2. Aspectos epidemiológicos y presentación clínica 29
3. Coexistencia de CLIS/NL y carcinoma intraductal 31
4. CLIS y probabilidad de desarrollar carcinoma infiltrante. Riesgo relativo (RR) 31
5. Presencia de CLIS en asociación con carcinoma infiltrante y riesgo de recurrencia 32
6. Tratamiento del carcinoma lobulillar in situ 32
7. Resúmen 32

CAPITULO IV. PROTOCOLO DE CANCER INVASIVO DE MAMA 33

1. **Introducción** 33
   1.1. Definición OMS 2003 33
   1.2. Epidemiología 33
   1.3. Factores de riesgo 33
   1.4. Diagnóstico 36
      A. Síntomas y signos 36
      B. Examen físico 41
      C. Lesiones no palpables, visibles únicamente en la mamografía 42
2. **Histología OMS 2002** 42
3. **Estudios de extensión de enfermedad** 45
   3.1. Generalidades (ESMO 2003) 45
   3.2. Estadíos clínicos IA-IIB: Criterios ESMO 2003 45
      3.2.1. IIIA-C: NCCN 2005. Criterios NCCN 2005 45
      3.2.2. IV: Criterios NCCN 2005 45
   3.3. Tabla de estadiaje: 46
      AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Handbook: TNM Classification of Malignant Tumors, sixth edition. New York: Springer – Verlag 2002.

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas DIDAQ STM
Instituto Especializado de Enfermedades Neoplásicas DIVISION DE CIRUGIA Dr. Eduardo Cáceres Graziani
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas Dirección Ejecutiva de Investigación Docencia y Atención Médica Especializada Dr. Eduardo Cáceres Graziani

3.4. Estádios Clínicos AJCC 2002 48
3.5. Sistema BIRADS (Breast Imaging REproting and Data System (BI-RADS) Atlas 2005) 49
3.5.1. Lenguaje de las imágenes de mama 49
A.- Masas 49
B.- Calcificaciones 49
C.- Distorsión de la Arquitectura 50
D.- Casos especiales 50
E.- Hallazgos asociados 50
F.- Ubicación de la lesión 51
3.5.2. Sistema de Reporte 51
A.- Organización del reporte 51
B.- Forma de escribir el reporte 54
4. Factores pronósticos 55
4.1. Categoria I 55
4.1.1. Tamaño tumoral 55
4.1.2. Estado ganglionar 56
4.1.3. Micrometastasis 56
4.1.4. Linfadenectomía centinela 57
4.1.5. Grado histológico 58
4.1.6. Tipo histológico 59
4.1.7. Conteo de figuras 59
4.1.8. Status de receptores hormonales 60
4.2. CATEGORIA II 61
4.2.1. C- erb B2 (Her2-neu) 61
4.2.2. Recomendaciones (Generales) 62
4.2.3. Recomendaciones (Específicas) 63
4.3. CATEGORIA III 63
5. Tratamiento 64
5.1. Estadío clínico I-IIA – IIB no candidata a cirugía de conservación 65
5.1.1. Tratamiento quirúrgico 65

5.1.1.2. Tratamiento primario de cáncer de mama 65
A. Cirugía conservadora de mama 65
B. Mastectomía 66
C. Cirugía de región ganglionar 67
5.1.1.3. Cirugía de reconstrucción mamaria 68
A. Reconstrucción mamaria inmediata 68
B. Reconstrucción mamaria diferida 69
C. Indicaciones 69
D. Alternativas de reconstrucción 69
E. Contraindicaciones 69
5.1.1.4. Rehabilitación 69
A. Objetivos generales
B. Etapa pre-operatoria 70
C. Etapa de tratamiento ambulatorio 70
D. Terapia grupal 70
5.1.2. Tratamiento adyuvante 71
5.1.2.1.Tratamiento sistémico 71
A. Consensos de tratamiento adyuvante 71
a. St. Gallen 2005 71
b. European Society of Medical Oncology (ESMO 2005) 73
c. National Cancer Institute (NCI/PDQ 2005) 74
d. National Comprenhensive Cancer Network (NCCN 2005) 75
B. Recomendaciones 76
5.1.2.2. Tratamiento de radioterapia 84
a. Radioterapia en cirugía de conservación 84
b. Radioterapia luego de mastectomía 85
5.1.3. Secuencia temporal 85
a. Cirugía
b. Quimioterapia
c. Radioterapia

d. Hormonoterapia
5.2. Tratamiento de cancer de mama localmente avanzado: EC II B (T3 N0 MO) 86
5.2.1. Neoadyuvancia 86
a. Neodyuvancia on quimioterapia
b. Neoadyuvancia con hormonoterapia
c. Neoadyuvancia con radioterapia
5.2.2. Evaluación luego de tratamiento de inducción 86
Estadio Clínico II-B: Cáncer de mama localmente avanzado operable
Estadio Clínico III-A-B-C Cáncer de mama localmente avanzado irresecable 87
5.2.3. Evaluación luego de cirugía: 87
a. Ausencia de respuesta completa patológica
b. Respuesta completa patológica
5.3. Tratamiento del cáncer de mama avanzado: EC IV 87
5.3.1. Tratamiento antihormonal (Enfermedad Hormona-sensible de bajo riesgo) 88
5.3.2. Tratamiento con quimioterapia 88
5.3.3. HER-2 Sobreexpresado (erb B2 +++ por inmunohistoquímica, y C erb B2 + ó ++ con estudio FISH confirmatorio de positividad) 89
5.3.4. Indicaciones de tercera línea de quimioterapia 90
5.4. Tratamiento de recurrencia locoregional 90
5.5. Casos especiales de enfermedad metastásica 92
A. Metástasis óseas 92
B. Metástasis cerebral 92
c. Metástasis epidural, radicular, plexopatía y mielopatía 93
C. Metástasis leptomeningea 93
D. Metástasis ocular 94

5.6. Evaluación de respuesta (ESMO 2004) 94

6. SEGUIMIENTO 94

7. CASOS ESPECIALES DE CANCER DE MAMA 94

7.1. Cáncer de mama en hombre 94

7.2. Cáncer oculto de mama 95

7.3. Carcinoma papilar intraquístico 95

7.4. Cáncer inflamatorio de mama 95

7.5. Cáncer de mama en la niñez 96

7.6. Cáncer de mama asociado a gestación 96

7.7. Cáncer de mama bilateral 96

7.8. Enfermedad de Paget del pezón 97

7.9. Sarcoma de mama 97

7.10. Linfoma primario de mama 98

8. TABLAS DE REFERENCIAS 98

8.1. Estudios de imàgenes 98

8.2. Criterios de estado hormonal 100

8.3. Sistemas de clasificación de respuesta patológica 100

8.4. Indice pronóstico de Nottingham 101

8.5. Guías de reducción de dosis de agentes quimioterápicos. Toxicidad hematológica 102

9. METODOLOGIA DEL GANGLIO CENTINELA EN CANCER DE MAMA 102

9.1. MAPEO LINFATICO Y BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA. METODO COMBINADO (RADIOFARMACO Y COLORANTE VITAL). 103

9.2. PROTOCOLO DE GANGLIO CENTINELA - PATOLOGIA 105

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Eduardo Cáceres Graziani" DIDAQ STM

Instituto Especializado de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Eduardo Cáceres Graziani" DIVISION DE CIRUGIA

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Eduardo Cáceres Graziani" Dirección Ejecutiva de Investigación Docencia y Atención Médica Especializada

Vº Bº

PRÓLOGO

En los inicios del año y con el apoyo de la Dirección General del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas se formó el Comité Multidisciplinario de Cáncer de Mama. Inicialmente estuvo conformado por cirujanos, quimioterapeutas, radioterapeutas, radiólogos y patólogos; posteriormente se adhirieron cirujanos plásticos y médicos de medicina nuclear. Con el aporte de todos, en las extenuantes reuniones semanales se fue construyendo el presente Manual de Manejo del Cáncer de Mama, el mismo que ponemos a disposición de los especialistas de este prestigioso instituto.

El objetivo se concluyó gradualmente, pues al final de cada sesión el manual fue creciendo. Los consensos mundiales nos obligan a ser dinámicos y a adecuarnos a la modernidad, ya que la patología mamaria es una de las más discutidas. De ahí que demoró el consenso en todos los temas, buscando aplicar los últimos conceptos para llegar a lo óptimo. Consideramos que la actualización de este Manual debe ser una tarea insoslayable, que vaya de forma paralela a los avances y descubrimientos científicos, razón por la cual debe editarse una nueva edición cada 2 años.

El propósito de éste es uniformizar el manejo del cáncer de mama a nivel nacional, lo que redundará en un gran beneficio para todas las pacientes con este mal, objetivo que motiva el trabajo de los médicos especialistas.

PROTOCOLO DE MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DE CANCER DE MAMA

INTRODUCCION

El Comité de Manejo Multidisciplinario de Cáncer de Mama designado por la Dirección General del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, en el que ha participado el Departamento de Investigación, Docencia y Atención Quirúrgica en Senos y Tumores Mixtos ha elaborado el Protocolo de Manejo Multidisciplinario de Cáncer de Mama, con la finalidad de dar cumplimiento a lo dispuesto en el Reglamento de Organización y Funciones, que establece que cada Departamento actualice y perfeccione los protocolos de trabajo asistencial en el ámbito de su competencia.

El presente protocolo es un documento que ha recogido las evidencias científicas y opiniones de expertos para lograr establecer las recomendaciones necesarias para la evaluación, diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, considerando que por presentar los casos de los pacientes con ésta patología, una diversidad de situaciones y posibles complicaciones que los diferencien entre si, es necesario especificar que prima el criterio del médico cirujano tratante sobre las recomendaciones que se plantean en éste protocolo, por lo que debe considerarse su carácter referencial y no obligatorio, para los fines de interpretación administrativos y legales que sean pertinentes.

Este protocolo debe ser continuamente actualizado y perfeccionado por aquellos profesionales que ejecutan y participan en el manejo multidisciplinario del cáncer de mama, considerando la política de atención integral de la salud del paciente establecida por el Ministerio de Salud.

Este protocolo es también un documento útil para la docencia especializada y un referente para los investigadores a nivel institucional, nacional e internacional, considerando que las patologías afectan a los seres humanos sin distinción de raza, nacionalidad ú otra diferencia que se quiera argüir y que los protocolos de diagnosis y tratamiento son normas de carácter científico universal y cuya aprobación institucional o gubernamental en cualquier país no le otorga, ni le resta dicho alcance.

Es necesario considerar que los protocolos que se emiten en países desarrollados consideran los recursos existentes en éstos, los cuales no necesariamente están disponibles en el Perú y en el INEN, dependiendo esto de la asignación de recursos presupuestales suficientes y de la capacidad adquisitiva de la población afectada.

PROTOCOLO DE MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DE CÁNCER DE MAMA

"Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas"

"Dr. Eduardo Cáceres Graziani"

Autores:

Comité Multidisciplinario de Cáncer de Mama:

- Departamento de Senos y Tumores Mixtos
- Departamento de Medicina Oncológica
- Departamento de Anatomía Patológica
- Departamento de Radioterapia
- Departamento de Radiodiagnóstico
- Departamento de Neurología
- Servicio de Cirugía Plástica Reconstructiva
- Servicio de Medicina Física y Rehabilitación
- Servicio de Medicina Núclear

CAPITULO I
GENERALIDADES

1. OBJETIVO.

Establecer los protocolos para uniformizar el manejo de cáncer de mama a nivel nacional.

2. .ALCANCE

El cumplimiento del presente documento alcanza a todo el personal del INEN, que realiza o apoya las actividades para el manejo de cáncer de mama.

3. FINALIDAD

Optomizar el manejo del cáncer de mama en las diferentes patologías, asi como establecer una guía referencial para los profesionales que la desarrollan a nivel nacional.

4. CARÁCTER REFERENCIAL DEL PROTOCOLO

Se tomará estos protocolos con carácter referencial, debiendo primar el criterio médico según el caso del paciente y en los casos especiales que lo requieran, primará la toma de decisiones en Junta Médica Multidisciplinaria.

La aplicación de estos protocolos se condiciona a la disponibilidad de los recursos humanos, económicos, materiales y de equipamiento con que se cuente en el INEN, según la asignación presupuestal correspondiente.

CAPITULO II
PROTOCOLO DE CANCER DUCTAL IN SITU (CDIS)

1. Definición OMS 2004: Lesión intraductal neoplásica caracterizada por proliferación epitelial incrementada, atipia celular leve marcada y tendencia inherente pero no necesaria de progresión a cáncer de mama invasivo.

También conocido como Carcinoma Intraductal, es la proliferación clonal de células que parecen malignas y que se acumulan en el lumen del conducto mamario. No hay evidencia de invasión más allá de la membrana basal hacia el estroma mamario. Estas lesiones varían en su modo de presentación, apariencia histológica y su significado biológico. [23]

- "Es la proliferación de células epiteliales malignas, dentro de un sistema ductal lobular, sin invasión del estroma que lo rodea".
- "Es una enfermedad heterogénea en su modo de presentación, apariencia histológica y comportamiento clínico".

2. Características Biológicas:

El Carcinoma Ductal In Situ está localizado dentro de una serie de lesiones pre invasivas que se originan dentro del tejido mamario normal, las cuales pueden presentar progresión desde hiperplasia con atipia llegando hasta el cáncer invasivo. Hasta el momento, los pasos iniciales hacia la tumorogenesis aún no se conocen pero parece que la gran mayoría de cánceres invasivos se inician en un carcinoma in situ. La presencia de cambios en algunos cromosomas tanto en carcinoma in situ como en carcinoma invasivo nos demuestran que existe una relación clonal que evoluciona.

Muchos rasgos clínico patológicos y biológicos distinguen al carcinoma ductal in situ del tejido normal y de otras lesiones proliferativas. Se observan desórdenes cromosomales con aumento o pérdida en múltiples locus cuando las lesiones como hiperplasia cambian a carcinoma in situ y de allí a carcinoma ductal infiltrante. [23]
Por ejemplo, la pérdida de la heterozigocidad se observa en más del 70% del cáncer ductal in situ de alto grado, mientras que solo se ve en 35-40% de los casos de hiperplasia atípica y 0% en tejido normal. [23]

Se ha identificado marcadores moleculares asociados a la génesis tumoral del tejido mamario. Los receptores estrogénicos (normalmente expresados por células mamarias epiteliales luminales), se expresan en más del 70% de las lesiones de cáncer in situ. El proto-oncogen HER2/neu se sobre expresa en más de la mitad de las lesiones con cáncer in situ, pero no en hiperplasia atípica. El gen supresor P53 se encuentra mutado en el 25% de las lesiones con carcinoma in situ, pero raramente se ve mutado en tejido normal o en lesiones proliferativas benignas. La frecuencia con la que estos

marcadores moleculares se expresan en el carcinoma ductal in situ es similar a la expresión en carcinoma invasivo.

Teoría: HDA va a CDIS de bajo grado y CDIS de alto grado va a CA invasivo.
Los cambios más dramáticos con respecto a expresión genética durante la génesis tumoral aparecen en la transición del tejido normal a carcinoma in situ. En contraste, encontramos que la expresión genética es similar en carcinoma in situ y el carcinoma invasivo. No se han identificado genes que se asocien únicamente a cáncer invasivo lo que sugiere que todos los cambios celulares específicos para el proceso de transformación en el cáncer de mama ocurren durante o antes del desarrollo del cáncer in situ.

El cáncer ductal in situ de alto grado ha sido asociado con la destrucción de la barrera mioepitelial y de la membrana basal que rodea al lumen ductal, así como la presencia de proliferación de fibroblastos, infiltración linfocitaria y angiogénesis en el tejido circundante. Hasta el momento se desconoce si estos cambios estromales reflejan pasos importantes de la transformación del tumor primario o son alteraciones secundarias en respuesta al epitelio ductal que viene siendo reemplazado.

Actualmente se están usando técnicas de hibridización genómica para definir las alteraciones que ocurren durante la progresión de un tumor de mama.
Esta técnica nos da información acerca de la pérdida o ganancia de DNA en los cromosomas de un tumor por comparación de la intensidad de la hibridización de los cromosomas en metafase normal. Las alteraciones genéticas pueden definir la agresividad potencial de un tumor individual debido a que ellas reflejan la vía de progresión genética.

3. Epidemiología

Durante la mayor parte del siglo XX, CDIS ha sido poco frecuente, representando menos del 1% de los cánceres de mama recién diagnosticados. [5,6,8] .Hoy en día, es el subgrupo de cáncer de mama con mayor crecimiento, reportándose un crecimiento de hasta 57% desde el año 1983 hasta el año 1992.

Durante la década de los 70, debido a la baja incidencia y a que la heterogenizidad de esta enfermedad no había sido aun descubierta, todas las pacientes con esta patología eran incluidas en un mismo grupo. Se pensaba que el CDIS era una sola enfermedad y parte del cáncer de mama con un solo tipo de tratamiento: mastectomía. Hace 20 años, la mayoría de las pacientes se presentaban con una tumoración palpable o menos frecuentemente con flujo por el pezón. Las pacientes acudían sintomáticas a la consulta o por tumor descubierto en forma casual.

Con el desarrollo de la mamografía, la incidencia ha aumentado rápidamente y la presentación también. La gran mayoría de pacientes con diagnóstico de CDIS actualmente cursan asintomáticas. En algunos centros especializados como el de Van Nuys en EE.UU., entre 1979-1981, solo el 16% de las pacientes nuevas con cáncer de

mama presentaron CDIS, sin embargo, desde 1995-2000, el 92% de las pacientes nuevas con diagnóstico de cáncer de mama tienen CDIS en países como los EE.UU.

En nuestro país, según las estadísticas del Instituto Maes Heller, del instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en las mujeres de 20-25 años 1/7477 tendrá cáncer de mama. Las mujeres de 50 años tendrán 1/75 y en el grupo de mujeres mayores de 85 años tendrán 1/20. Este tipo de neoplasia ocupa el primer lugar en porcentaje de casos nuevos en el INEN, teniendo un 19,4%, seguido por el cáncer de cuello uterino con 16,2%.

El registro de historias clínicas de la Oficina de Estadística del INEN no cuenta en la actualidad con la información diagnóstica de todos los pacientes del instituto, por lo que gran parte de los estadíos clínicos se desconoce. (Cuadro 1-4)

Tabla 1.CUADRO DE DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE CANCER DE MAMA 1,995-2,000

Estadio Clínico	Nº de casos	%
In situ	99	1.7%
Estadío clínico I	48	0.8%
Estadío clínico II	541	9.4%
Estadío clínico III	711	12.3%
Estadío clínico IV	292	5.1%
Desconocido	4071	70.7%
TOTAL	**5762**	**100.0%**

Fuente: Oficina de Estadística e Informática INEN

Tabla 2. Distribución de pacientes según grupo etáreo CA Ductal Insitu

Grupo etáreo	Nº casos	%
20 – 30	1	1.5
31 – 40	7	10.3
41 – 50	33	48.5
51 – 60	15	22.1
61 a +	12	17.6
Total	**68**	**100.0**

Fuente: Revisión de Historias clínicas Archivo INEN

Tabla 3. Síntomas más frecuentes en pacientes con CDIS

Síntomas	Nº casos	%
Tumor	25	36.8%
Microcalcificaciones	13	19.1%
Derrame	10	14.7%
Dolor	6	8,8
Dolor + Tumor	6	8,8
Tumor+Derrame	5	7,4
Dolor + Derrame	1	1.5%
Dolor + Tumor+Derrame	1	1.5%
Otros	1	1.5%
TOTAL	**68**	**100.0%**

Tabla 4. Distribución de casos por año de acuerdo al procedimiento quirúrgico realizado.

CDIS

AÑO	1995	1996	1997	1998	1999	2000	TOTAL	%
CIRUGÍA DE CONSERVACION	1	3	6	1	5	3	19	27.9
MASTECTOMIA	8	5	11	3	14	8	49	72.1
TOTAL	9	8	17	4	19	11	68	100

4. Diagnóstico:

4.1. Presentación Clínica:

La presentación clínica es variada. Antes del uso de la mamografía, la mayoría de los pacientes presentaba flujo por el pezón o masa palpable. El carcinoma ductal in situ era encontrado incidentalmente durante la biopsia de alguna otra lesión. La incidencia de metástasis axilar en estas lesiones llegaba hasta el 3%.
Una investigación reciente ha determinado que casi el 60% de los casos fueron hallazgos mamográficos (en mujeres asintomáticas).

Lamentablemente no ocurre lo mismo en países como el nuestro, en los que la gran mayoría de pacientes solo acude al médico o a una institución por presentar síntomas de larga evolución.

4.2. Biopsia (Diagnóstico):

Al llegar una paciente con un informe radiográfico de alguna lesión no palpable de la mama al consultorio externo del Dpto. de Senos y Tumores Mixtos, el médico tratante deberá solicitar las radiografías y el sobre radiográfico (si hubiera). Deberá observar las placas radiográficas y compararlas con placas anteriores si es que las hubiera. Si el informe es de otra institución, deberá solicitar el informe de tales radiografías. Dicho informe será elavorado por un médico radiólogo de la institución, colocando en la solicitud la mayor cantidad de datos posibles. Si fuese necesaria una ecografía complementaria, deberá señalarlo en la solicitud.

Una vez obtenidos los resultados escritos de la mamografía y/o ecografia mamaria, se reevaluará el caso en el Dpto. de STM. Luego si se trata de un nódulo no palpable visualizado ecograficamente como Birads 4, 5; se programará Cirugía Menor, previa localización ecografica. El cirujano se guiará mediante una marca en la piel realizada por el radiólogo. La pieza será estudiada por parafina según proceso establecido. No deberá de realizarse biopsia por congelación.

Las pacientes que presenten asimetría y/o microcalcificaciones mamarias que sean Birads 4, 5, serán programadas en el Sistema de Clínica de Día previa evaluación de las mamografías en consultorio externo por un médico staff del Departamento de STM. Las pacientes que sean programadas en dicho sistema, deberán acudir el mismo día de la cirugía antes de las 7:30 a.m. Se coordinará por escrito con Rx y Patología el día anterior a la intervención quirúrgica.

El cirujano operará en SOP a la paciente una vez colocado el arpón en Rx y será el responsable de la resecciòn de la pieza operatoria.
Asimismo, deberá evaluar una vez más las placas radiográficas posteriores a la cirugía y las tomadas luego de la colocación de la aguja. Ello con el fin de planificar la cirugía.

Una vez resecada la pieza operatoria, deberá ser marcada mediante hilos en tres bordes diferentes:

1- Superior

2- Externo

3- Anterior

- Un hilo borde superior, dos hilos borde externo y tres hilos en el borde anterior.
- Se resecará la menor cantidad de tejido posible, tratando de resecar la lesión completa.
- Nunca deberá realizarse congelación de la pieza operatoria, aunque podría haber excepciones. Es decir, que la pieza se enviará para estudio en secciones permanentes
- La pieza será enviada a Radiodiagnóstico colocándola sobre encima de una placa mamográfica. Dicha pieza operatoria será enviada a Rx. Se tomará una radiografía de control y luego será enviada a Patología.

- Una vez evaluadas las placas radiográficas, el cirujano tomará la decisión de ampliar márgenes.
- El patólogo evaluará la pieza operatoria tiñendo los diferentes bordes de distintos colores según protocolo establecido; y luego de cortar la pieza en su totalidad, se tomará una placa de Rx que facilitará la ubicación de la lesión no palpable identificando los fragmentos comprometidos.

4.3. Mamografía:

Es el método de elección para la detección del cáncer de mama. La mamografía de alta calidad puede encontrar un gran número de lesiones no palpables, más pequeñas y en pacientes asintomáticas. Permite la detección temprana de lesiones no palpables o carcinoma intraductal subclínico.

El cáncer in situ pobremente diferenciado está usualmente asociado con microcalcificaciones granulares que se desarrollan en el tejido necrótico de la lesión.[22]

El cáncer in situ bien diferenciado está usualmente asociado con microcalcificaciones de grano fino, estos cambios también se manifiestan en las lesiones benignas.

Las microcalcificaciones son el hallazgo mamográfico más frecuente. De todas formas un 30% de los casos tiene otros hallazgos mamográficos tales como aumento de la densidad del tejido mamario o áreas de distorsión de la arquitectura.

4.4. Ecografía:

Se debe realizar como complemento, de ser necesario, siguiendo las indicaciones de este método. (ver indicaciones ecografía)

4.5. Resonancia Magnética:

La resonancia magnética se puede utilizar en casos de difícil diagnóstico o en los que cumplan algunas de las indicaciones del método mencionadas en el acápite correspondiente (ver indicaciones RM), o para planificar el tratamiento adecuado.

4.6 Factores pronósticos:

Desde que la gran mayoría de las pacientes con CDIS no requieren de mastectomía, hay una gran presión por desarrollar una nueva clasificación que tenga significado pronóstico en pacientes que van a tener tratamiento conservador.

En abril de 1997 se realizó en Pensilvania (EEUU) una conferencia de patólogos en donde se llegó a un consenso con respecto a varios puntos tales como la necesidad de medir la distancia del tumor al margen de la sección del margen, la extensión tumoral, grado nuclear, arquitectura,etc.

Los esquemas de clasificación alternativas para el CDIS han sido recientemente propuestos en atención a las limitaciones de la clasificación tradicional.

Estos nuevos sistemas de clasificación estratifican a las lesiones del CDIS primariamente sobre las bases del grado nuclear y/o necrosis, dando al patrón arquitectural un rol secundario.

Lagios y Col. fue el primero en proponer un sistema basado principalmente en el grado nuclear y necrosis, dejando un poco de lado el patrón arquitectural.

La más reciente modificación de este sistema reconoce tres categorías del CDIS: bajo, moderado y alto grado.

Investigadores en Nottingham (Inglaterra) han desarrollado una clasificación basada en la presencia o ausencia de necrosis.

Este grupo divide al CDIS en tres categorías:

-Comedo puro: lesiones en las cuales el área involucrada muestra acumulación central de fragmentos necróticos rodeados por células pleomorficas tumorales en masas sólidas.
-CDIS con necrosis: también llamadas comedo-lesiones impuras, con células neoplásicas necróticas pero con un patrón cribiforme o micropapilar.
-CDIS sin necrosis: lesiones con un patrón cribiforme, papilar, micropapilar o sólido sin presentar necrosis. [24,25.] (ver cuadro 1)

El método tradicional de clasificación del CDIS se basó inicialmente en las características arquitecturales o patrón de crecimiento y se reconocieron 5 tipos: comedo, cribiforme, micropapilar, papilar, y sólido. [11]

Este esquema de clasificación fue perfectamente aceptado en la era cuando todos los casos de CDIS eran tratados de la misma manera sin dar importancia a su apariencia histológica (la mastectomía total era el tratamiento estándar).

En general, los tumores con comedo necrosis están asociados a mayor grado nuclear [11,12]. HER2/neu, mayor proliferación y sobre expresión de proteínas [13]. Las lesiones no comedo tienden a ser lo opuesto. Sin embargo, la división patológica por arquitectura es una simplificación ya que cualquier tipo arquitectónico puede presentarse con cualquier grado, con/sin necrosis tipo comedo. Además, muchas veces se encuentran diferentes tipos de arquitectura en la misma biopsia. Tampoco existe un acuerdo entre los patólogos respecto a cuánta necrosis tipo comedo debe existir en una lesión para considerarla comedo. [15,16]
Las clasificaciones actuales se basan en factores que reflejan mejor el potencial biológico de cada tumor.

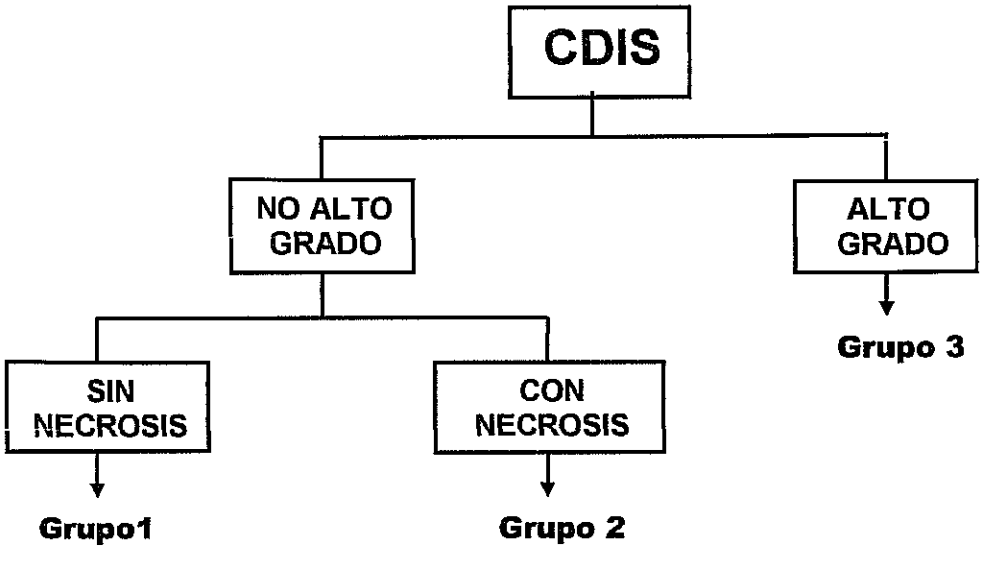
El grado nuclear, la presencia de necrosis tipo comedo, el tamaño tumoral y el estado de los márgenes, son predictores de la posibilidad de recurrencia local luego de la cirugía de conservación. [8, 15,17-22]. Se utilizaron dos de estos factores, el grado nuclear y la necrosis tipo comedo, para la clasificación de Van Nuys. [17]

En esta clasificación, se agrupan las lesiones de alto grado con o sin necrosis en la categoría de peor pronóstico. Las pacientes con lesiones que no son de alto grado (grado 1,2) se separan en dos grupos: presencia de necrosis en el grupo 2 y sin necrosis en el grupo 1. (Cuadro 1).

Los factores pronósticos más importantes serian en primer lugar la resección completa de la lesión con bordes libres. En segundo lugar estaría el tamaño de la lesión. Como se ve en el
cuadro 1, las lesiones de alto grado son más agresivas que las lesiones de grado bajo o intermedio. Asímismo la presencia de necrosis es un factor pronóstico de importancia ya que estas lesiones son más agresivas que las lesiones que no presentan necrosis.

CUADRO 1

Clasificación de Nottingham basada en la presencia/ausencia de necrosis



5. Tratamiento:

Mientras nuestro conocimiento acerca del CDIS ha evolucionado, el proceso de tomar decisiones terapéuticas se ha hecho más complejo y controversial, con una gran gama de posibilidades terapéuticas. Se han realizado un gran número de estudios para tratar de simplificar el tratamiento así como el proceso de selección del mismo [24]

En 1995, Silverstein y Cols, comenzaron a cuantificar el valor del grado nuclear, la edad, el tamaño tumoral, los márgenes y la presencia de necrosis. En 1997 se creo el índice de pronóstico modificado de Van Nuys, en donde juega un rol importante el

tamaño tumoral (<15mm., 16-40 o >40); el tamaño del margen mayor de 10 mm. , de 1 a 9 mm. o menor de 1mm.; la clasificación patológica tal como se mencionó anteriormente y por último se evalúa la edad: mayor de 60, de 40 a 60, o menor de 40 años. (Ver tabla 1)

Según las características mencionadas anteriormente, teniendo como mínimo un puntaje de 4 y como máximo un puntaje de 12, deberá decidirse el tipo de tratamiento, teniendo en cuenta que mientras mayor puntaje, más posibilidades de recurrencia, por lo que el tratamiento deberá ser mas agresivo. [36,37]

TABLA 5

Índice Pronóstico de Van Nuys

PUNTAJE			
	1	2	3
Tamaño (mm)	≤ 15	16 - 40	≥ 41
Márgenes (mm)	≥ 10	1 - 9	0000<1
Clasificación Patológica	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Edad	> 60	40 - 60	< 40

TABLA 6

Guías de Tratamiento

Puntaje		Tratamiento
4 – 6	→	Excisión Sola +/- HT
7 – 9	→	Excisión + RT +/- HT
10 – 12	→	Mastectomía +/- HT

Las guías dicen lo siguiente: (Tabla 6)

De 4 a 6 puntos: excisión sola
De 7 a 9 puntos: excisión más radioterapia
De 10 a 12 puntos: mastectomía.

5.1. Cirugía:

El tratamiento del carcinoma ductal in situ, así como en la mayoría de las neoplasias malignas, debe ser individualizado.

Debemos basarnos en el índice pronóstico de Van Nuys, el cual a su vez se basa en primer lugar en el tamaño del tumor primario, en segundo lugar en la distancia de los márgenes y en tercer lugar en el grado con o sin necrosis. [26,27,28,38,39,40]

5.2. Escisión adecuada

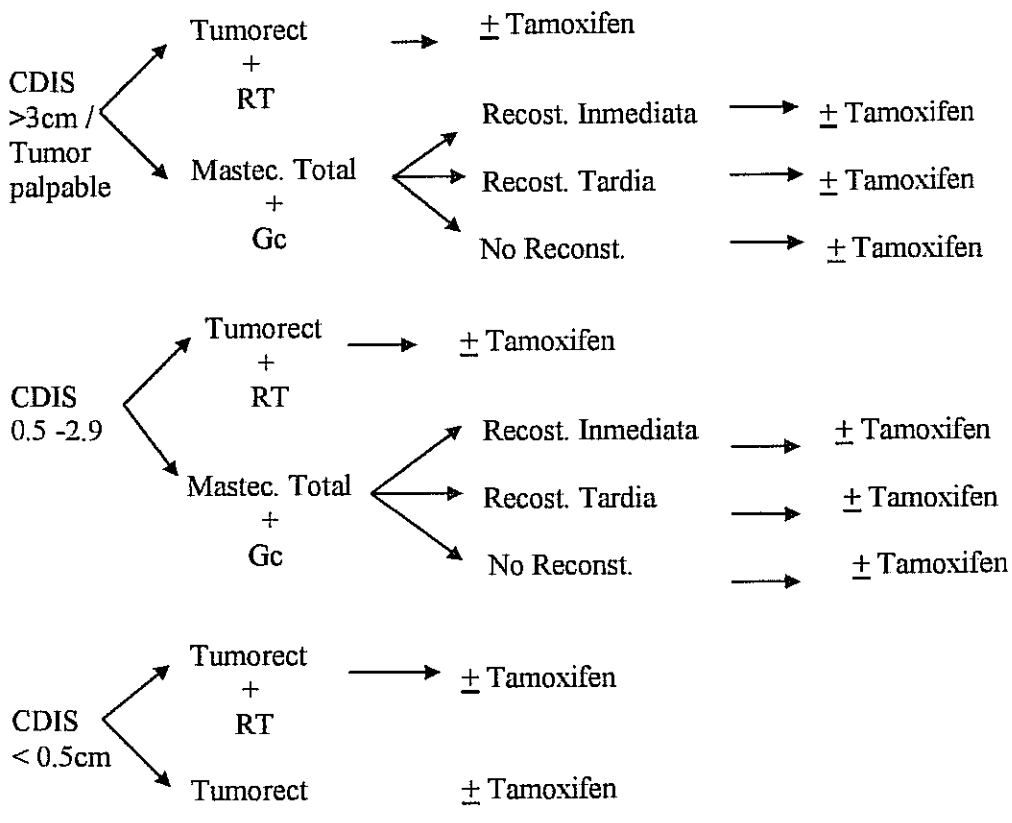
Una escisión adecuada es el factor más importante para alcanzar el éxito en el tratamiento de conservación de pacientes con CDIS.
En el estudio NSABP-B17, la presencia de márgenes desconocidos/comprometidos, fue un factor predictor independiente de recurrencia. [30,31,33]

La mamografía no estima adecuadamente la extensión de la lesión por lo que siempre la placa estándar debe estar acompañada de una magnificación.
El patólogo debe evaluar la lesión apoyándose en el estudio radiológico.
Cuando el margen excede los 10 mm, la posibilidad de encontrar neoplasia residual es baja (rango 10-15%).

A continuación, se presenta un esquema bajo el cual el Departamento de Senos y Tumores Mixtos se rige para la toma de decisiones con respecto a la cirugía de conservación con y sin radioterapia, cirugía reconstructiva, biopsia de ganglio centinela y el uso de tratamiento hormonal (Tabla 7)

TABLA 7

FACTORES QUE DETERMINAN EL TIPO DE TRATAMIENTO



5.3. Rol del Tamoxifen

Los resultados del estudio NSABP B-24, publicados recientemente muestran una serie de pacientes randomizados tratados con cirugía de conservación y RT sin / con Tamoxifeno adyuvante. Con una media de 74 meses de seguimiento, el uso de tamoxifeno fue asociado con un 30% de reducción del riesgo de recurrencia en la mama ipsilateral. [17,18,43]

5.4. Radioterapia:

El estudio NSABP B-17 se realizó para evaluar el rol de la radioterapia en cirugía de conservación para pacientes con carcinoma ductal in situ. En el grupo que recibió radioterapia,(presentó a los 5 años) la sobrevida sin evidencia de enfermedad fue de 84.4% versus 73.8% en el grupo que fue sometido a tumorectomía con un p=.0001.

La radioterapia disminuye la incidencia de recurrencia local y el porcentaje de recurrencia invasiva. A los 5 años la recurrencia invasiva disminuyó de 50% a 27%. Las dificultades con respecto a este estudio fueron las siguientes: las lesiones fueron

pequeñas (45% < de 1 cm.), no se estudió el grado nuclear o la comedo necrosis y la recurrencia de carcinoma invasivo ocurrió relativamente rápido (dentro de los primeros 5 meses), sugiriendo que algunos tumores invasivos puedan haber sido clasificados como no invasivos. (Tabla 8)

TABLA 8

NSABP-B17 Tasa de Recurrencia local (%)			
	Todos	**No Invasivo**	**Invasivo**
Excisión	**27**	**14**	**13**
Excisión + RT	**12**	**8**	**4**
% Reducción	**55**	**39**	**71**

EORTC-10853 1010 pacientes	**Todos**
Excisión sola	**16%**
Excisión + RT	**9%**
% de reducción	**44%**

5.5. Ganglio Centinela en CDIS

Antes del screening mamográfico, el CDIS se presentaba como una masa palpable, flujo por el pezón, o hallazgos incidentales en una lesión benigna.

En ese tiempo el tratamiento recomendado para el CDIS era el mismo que el de carcinoma invasivo considerando que se encontraban tasas de recurrencia del 2-10%, presencia de compromiso axilar y micro invasión.

En el pasado cuando se realizaba la disección axilar de los grupos I y II, se encontró una tasa de incidencia del 5% de compromiso axilar.

El CDIS tipo comedo y extenso con más frecuencia presenta compromiso axilar.

Actualmente el screening mamográfico es una rutina y las pacientes con CDIS sintomáticas representan casi el 40%.

La cirugía en el CDIS es más conservadora con menos énfasis en la evaluación de la axila.

El status del compromiso ganglionar regional nos da información acerca de la biología del tumor y determina una apropiada intervención terapéutica.

Estudios previos sugieren que el paciente con compromiso axilar tendría mejores beneficios con QT adyuvante.

Tradicionalmente la evaluación de la axila involucra el estudio de los grupos I y II.

La biopsia del ganglio centinela es un método efectivo y mínimamente invasivo cuya evaluación del compromiso regional ocasiona poca morbilidad.

El ganglio centinela es el primer o primeros ganglios que reciben el drenaje linfático de un tumor primario y tiene alto riesgo de contener enfermedad metastásica.

Solo se resecan en promedio 1-2 ganglios.

Las nuevas técnicas usando inmunohistoquímica con Cito keratina evalúan mejor el ganglio centinela y aumentan la posibilidad de encontrar micro metástasis.

Actualmente la significancia de micro metástasis ocultas en el CDIS es incierta y está siendo investigada.

Estudios prospectivos deben determinar si es conveniente realizar una disección axilar en pacientes con micro metástasis ganglionar. A la fecha está en curso el estudio IBCSG 23-01 Y EL Z 11.

Actualmente hay una tasa de recurrencia a 5 años en pacientes con carcinoma invasivo y axila negativa del 15-20%. Probablemente ellos han tenido micro metástasis y podrían haberse beneficiado con QT adyuvante.

El factor pronóstico más importante en el cáncer de mama sigue siendo el status ganglionar.

De todas formas, identificar a pacientes con enfermedad metastásica en la axila es importante para propósitos terapéuticos y para el pronóstico.

Cortes seriados con inmunohistoquímica - cito keratina, han incrementado significativamente la tasa de detección de enfermedad metastásica oculta en la axila entre 9-33% en pacientes que habían sido negativos para las coloraciones de hematoxilina- eosina.

La biopsia del ganglio centinela en pacientes con CDIS estaría indicada en pacientes de alto riesgo de enfermedad metastásica oculta y que potencialmente se beneficiarían con QT adyuvante.

El mapeo linfático y la biopsia del ganglio centinela no deberían ser considerados como un procedimiento de rutina para todos los pacientes con CDIS.

Algunos subgrupos de estos pacientes, como aquellos con lesiones pobremente diferenciadas, tipo comedo con necrosis y > de 2.5 cm, se pueden beneficiar con el estadiaje axilar.

El mapeo linfático y la biopsia del ganglio centinela es un método eficiente e ideal para evaluar el compromiso ganglionar regional.

6. PATOLOGIA

Aunque no se ha aceptado uniformemente un sistema de estadiaje para DCIS, los patólogos deben reportar claramente el grado nuclear y el tamaño de la lesión así como la presencia o ausencia de necrosis. Si se utiliza un sistema de graduación para DCIS, este debe anotarse en el reporte de Patología. El reporte debe también incluir el patrón de arquitectura presente, debido a su relevancia clínica. El tamaño de DCIS es un factor importante para la decisión de tratamiento. Sin embargo, en contraste con la mayoría de cánceres invasivos, DCIS es difícil de medir debido a que no es usualmente palpable y no puede ser identificado macroscópicamente. Aunque su medición precisa no es posible, los patólogos pueden estimar la extensión del DCIS y esta información debe ser incluida en el reporte de Patología.
Se ha sugerido muchos métodos para estimar el tamaño de DCIS, incluyendo (1) Medición directa del tamaño de la lesión si está confinada a una sóla lámina, (2) Determinar el tamaño después de analizar el espécimen entero por microscopía en secuencia y en secciones de grosor uniforme (2 a 3 mm), (3) Estimar el porcentaje de tejido mamario comprometido por DCIS en relación al espécimen total, y (4) Reportar el número de láminas examinadas y el número con DCIS.
La evaluación de los márgenes quirúrgicos es sin lugar a dudas el item más importante de la evaluación patológica de los tumores de mama extirpados con métodos de conservación. Aunque la definición de márgenes positivos y negativos varía entre instituciones, el compromiso microscópico de los márgenes usualmente produce en la mayoría de veces una ampliación de márgenes. Los patólogos deben especificar en su reporte de patología si DCIS alcanza los bordes de sección y si no, cual es su distancia a los márgenes más cercanos. Standards for Diagnosis and Management of Ductal Carcinoma in Situ (DCIS) de la mama.

El examen debe incluir los siguientes puntos:

1. Extensión de DCIS: Indicar el número de secciones que presentan DCIS, así como el diámetro mayor de la lesión DCIS en un corte.
2. Grado nuclear.
3. Necrosis: Debe ser definida por la presencia de células muertas ó tejido necrótico y se clasifica como central ó punteado.
4. Márgenes de sección: (Los márgenes menores deben definirse como: >3- 9 mm, >10mm; o márgenes de re- excisión). La distancia menor del TN al margen debe ser consignado.
5. Polarización de las células: Refleja la orientación radial de la porción apical de las células tumorales hacia los espacios intercelares (lumen- like). La

polarización es característica del DCIS cribriforme de bajo grado, puentes, arcadas y micropapilas.

6. Patrón de Arquitectura: Estos incluyen al tipo comedo, cribriforme, papilar, micropapilar sólido plano. Ellos deben estar enumerados en orden de proporciones decrecientes y debe hacerse notar la existencia de múltiples patrones.
7. Calcificaciones: La relación del estado de algunas calcificaciones o densidad anormal del tejido blando del DCIS.

(CA- A Cancer Journal for Clinicians Vol 48. N2. March/April 1998 pp. 108-128)

Sistema de Graduación del Carcinoma Ductal in situ			
	Bajo Grado	Grado Intermedio	Alto Grado
Citología	Células pequeñas, uniformes, monomorfas, no pleomórficas	Células de tamaño intermedio, atipia nuclear intermedia	Células grandes atípicas. Núcleos no polarizados de bordes irregulares pleomórficos
Cromatina	Regular, laxa.	Agrupada	Gruesa
Nucleolo	Inconspicuo	Ocasional	Prominente
Mitosis	Raras	Ocasionales	Comunes (no requeridas)
Microcalcificaciones	Tipo psammomatoso	Amorfa, laminada	Amorfas
Necrosis	No	Intermedio	Si (No obligatoria)
Patrón arquitectural	Plano micropapilar, cribiforme sólido. papilar	Plano micropapilar cribiforme sólido, papilar	Plano micropapilar cribiforme sólido,conudo
Otros	Completo compromiso de un ducto único ó dos ó más ductos que exceden los 2 mm de diámetro		Generalmente mayor de 5 mm pero con un único ducto que es mayor de 1 mm y que tiene la morfología, es suficiente para el diagnótico. Comedonecrosis: Necrosis con restos celulares y patrón sólido con células tumorales grandes y pleomórficas.

Diagnóstico diferencial de proliferación intraductal con patrón arquitectural sólido vs Ca Lobular		
Inmnohistoquimica	Queratina 34BE12	E- cadherina
Cáncer ductal in situ de bajo grado	-	+
Neoplasia lobular	+	-

7. RADIOTERAPIA

La irradiación de la mama requiere márgenes quirúrgicos libres de al menos 2 mm. y el tratamiento convencional debe realizarse con fotones en acelerador lineal o unidades de Cobalto 60 con técnica de haces tangenciales opuestos a toda la mama previa simulación radiológica y/o tomográfica y verificación portal a una dosis total de 4500-5040 cGy en fraccionamiento convencional (180- 200 cGy/día), con la opción de un refuerzo o boost con electrones y de intensidad acorde a profundidad del lecho tumoral con la cual se alcance una dosis total de 6000 - 6040 cGys. La técnica debe incluir la señalización del lecho tumoral mediante la colocación de clips metálicos en puntos cardinales durante el momento de la lumpectomía para una adecuada localización y elección de energía de electrones apropiada. En caso de tratarse de un carcinoma in situ de la mama izquierda la paciente idealmente deberá contar con una tomografía de simulación que permita una adecuada dosimetría y protección de órganos en riesgo (corazón y pulmones).

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Gil-Egea MJ, Pi-Sunyer MT, Verdaguer A, Sanz F, Sitges-Serra A, Torre Eleizegui L. Surgical wound infections: prospective study of 4468 clean wounds. Infect Control 1987; 8:227-80.
2. Simchen E, Rozin R, Wax Y. The Israeli study of surgical infection of drains and the risk of wound infection in operations for hernia. Surg Gynecol Obstet 1990;170:331-7.
3. Rotstein C, ferguson R, Curmmings M, Piedmonte MR, Lucey J, Banish A. Determinants of clean surgical wound infections for breast procedures at an oncologic center. Infect Control Hosp Epidemiol 1992;13:207-14.
4. Monson JRT, Guillou PJ, Keane FBV, Tanner WA, Brennan TG. Cholecystectomy is safer without drainage: the reults of a prospective, randomized clinical trial. Surgery 1991;109:740-6.
5. Mishiriki SF, Law DJ, Jeffery Pj. Factors affecting the incidence of postoperative wound infection. J Hosp Infect 1990;16:223-30.
6. Baridó-Murguia E. Infecciones de heridas quirúrgicas In: Ponde de León RS, Soto JL, editors. Infecciones intrahospitalarias. México City: McGraw-Hill Interamericana Editores; 1996, p. 97-118.
7. Lubowsky D, Hunt DR. Abdominal wound drainage, a prospective trial. Med J Aust 1987;146:133-5.

8. Cruse PJE, Foord R. The epidemiologyof wound infection: a 10 year prospective study of 62939 wounds. Surg Clin North Am 1980;60:27-40.
9. Ehrenkranz NJ. Surgical wound infection occurrence in clean operations. Risk stratification for interhospital comparisions. Am, J Med 1981;70:909-14.
10. Diamond MP, Entman SS, Sheron LS, Vaughn WK, Beehm FH. Increased risk of endometritis and wound infection after cesarean section in insulin- dependent diabetic women. Am J Obstet Gynecol. 1986;155:297-300.
11. Lizán García M, García Caballero J, Ascencio Vegas A. risk factors for surgical wound infections in general surgery: a prospective study. Infect Control Hosp Epidemiol 1997;18:310-5
12. Society for Hospital epidemiology of America; Association for Practitioners in Infection Control; Centers for Disease Control; Surgical Infections Society Consensus paper on the surveillence of surgical wound infections. Infect Control Epidemiol 1992;13:599-605.
13. Wenzel RP. Preoperative antibiotic prophylaxis. N Eng J med 1992;326:387-9.
14. Barber GR, Miransky J, Brown AE, Coit DG, Lewis FM, Thaler HT et al. Direct observations of surgical wound infections at a comprehensive cancer center. Arch Surg 1995;130:1042-7.
15. National Academy of Sciences-National Research Council Postoperative wound infections: the influence of ultraviolet irradiation of the operating room and various other factors. Ann Sur 1964; 160(Supp 2): 1-132.
16. Mead Pb, Pories Se, Hall P, Vaceck Pm, Davis JH, Gamelli F. decreasing the incidence of surgical wound infections: Validation of a surveillance-notification program. Arch Surg 1986;121:458-61.
17. Todd GJ, Reemtsa K. cholecystectomy with drainage. Feactors influencing wound infection in 1000 elective cases. Am J Surg 1978;135:622-3.
18. Ortona L, Federico G, Pallavicini F, Ricci F, Antinori A. a study of the incidence of postoperative infections and surgical sepsis in a university hospital. Infect Control 1987;8:320-4.
19. Garibaldi R, Cushing D, Lerer T. Risk factors for postoperative infection. Am J Med 1991;91(Supp 3B):158-63.
20. Davidson AIG, Clark C, Smith G. Postoperative wound infection: computer analysis. Br J Surg 1971;121:251-4.
21. Christou NV, Nohr CW, Meakins JL. Assessing operative site infections in surgical patients. Arch Surg 1987;122:165-9.
22. Haley RW, Culver DH, Meade M, Whie JW, Emori Tg, Hooton. Identifying patients at high risk of surgical wound infection. A simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. Am j Epidemiol 1985;121:206-15.
23. Olson MM, Lee Jt. Continous 10 year wound infection surveillance results, advantages and unanswered questions. Arch Surg 1990;125:794-803.
24. Haley RW, Culver Dh, White JW, Morgan M, Emori G, Hooton T. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in U.S. hospitals. Am J Epidemiol 1985;121:182-205.

CAPITULO III

PROTOCOLO DE CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU (CLIS)

El Carcinoma Lobulillar In Situ (CLIS) fue descrito en 1941 por Food y Steward, aunque ya se había reconocido con anterioridad. Dichos autores definieron sus características principales: hallazgo como incidencia, lesión no palpable, sin expresión macroscópica, generalmente multifocal y con capacidad de progresión. En 1967, McDivitt, en el seguimiento de mujeres no tratadas con mastectomia, describió un riesgo acumulado de desarrollo de carcinoma a los 20 años del 35 % en la misma mama, y del 25% en la mama contralateral.

1. Definición

Proliferación de células redondas, cuboidales, monótonas, de núcleo hipercromático, que llenan completamente, distorsionan y dilatan la mitad o más de un acino. Si el grado de afectación es menor, corresponde a la HLA.

Subtipos de neoplasia lobulillar:

- NL-1 Afectación parcial o completa del acino en uno o más lobulillos. Las células son generalmente uniformes, con márgenes mal definidos que pueden llenar, pero no dilatar el acino (en comparación con los acinos no afectados)
- NL-2. Proliferación de células similares a las de NL-1, que distienden (dilatan) alguno o todos los acinos. Los límites del acino permanecen definidos y separados por estroma intralobulillar.
- NL-3
  - Tipo 1. Proliferación de células similar a NL1 y NL2, pero ocasionalmente puede verse población celular más atípica. La dilatación acinar hace que exista contacto entre los acinos. El estroma interacinar se identifica con dificultad.
  - Tipo 2. La proliferación celular esta constituida por célula en anillo de sello. No requiere distensión del acino.

2. Aspectos epidemiológicos y presentación clínica

La Neoplasia Intralobulillar (NL), incluyendo en este termino la HLA y el CLIS se identifica en un 0,3-3,8 % de las biopsias mamarias y en un 1,5 % de las biopsias por lesión benigna. La proporción CLIS/HLA parece estar en una relación de 2:1. La edad de aparición oscila entre 15 y más de 80 años; si bien el 90 % de los casos aparece en

mujeres menores de 54 años, especialmente entre los 44 y los 46. Es por lo tanto una enfermedad de mujeres premenopáusicas. No produce masa palpable y es casi siempre un hallazgo anatomopatológico en biopsias por diversos tipos de patología benigna y maligna. No suele presentarse con microcalcificación, si bien se puede ver asociado con microcalcificaciones agrupadas de forma irregular, generalmente en lobulillos no afectados. De forma excepcional se han descrito casos de carcinoma lobulillar in situ detectado con mamografía, y que corresponden a calcificaciones en relacion con necrosis tipo comedo. Generalmente el CLIS se presenta de forma multifocal y multicéntrica, en un 60-85%, y bilateral en un 35-70 %. Cuando se realiza mastectomía se identifica carcinoma infiltrante en un 5 %. No se conoce con exactitud el porcentaje de CLIS que progresan a carcinoma infiltrante. Más que un precursor parece ser un marcador de riesgo. En seguimientos superiores a 20 años, un tercio de las pacientes desarrollan carcinoma infiltrante.

Diferenciación entre CLIS y afectación lobulillar por CDIS

CLIS	CDIS
Multifocal/multicéntrico Con frecuencia, bilateral	Foco único En caso de focos múltiples, limitados a un cuadrante Raramente multicéntrico
Asociación con C. infiltrante (RR 5-10) Ipsilateral y contralateral	Asociación con C. infiltrante (RR >10) Ipsilateral
Pérdida de cohesión celular, vacuolas intracitoplásmicas, afectación pagetoide de conductos.	Cohesión celular, microacinos
Caderina E negativa, keratina 34 B E 12 +	Caderina E +Keratina 34 B E 12(-)
Mutaciones en p53 o c-erbB2, excepcionales.	Mutaciones en p53/c o erbB2 frecuentes

3. Coexistencia de CLIS/NL y carcinoma intraductal

La coexistencia de ambas lesiones se observa entre 7-16%, aunque es posible que aumente, al incrementarse el número de biopsias como consecuencia de los programas de diagnóstico precoz del cáncer de mama. Estos casos deben ser tratados como CDIS.

4. CLIS y probabilidad de desarrollar carcinoma infiltrante. Riesgo Relativo (RR).

El CLIS (NL) constituye un marcador de riesgo para la aparición del carcinoma infiltrante (RR entre 5.5 y 12 veces respecto a la población control). El RR es mayor cuando el diagnóstico se hace en mujeres jóvenes y aumenta con el tiempo desde el diagnóstico inicial. El tipo 3 de Tavassoli se asocia con un RR mayor. Por otra parte, la observación de que la HLA presenta un RR menor que el CLIS (aproximadamente la mitad) justifica para algunos autores su separación ya que puede condicionar el consejo clínico.

Incidencia de carcinoma infiltrante y RR en seguimiento de CLIS (tratados sólo con biopsia escisional) (seguimiento de 5 o más años)

Autor (referencia)	n	Carcinoma infiltrante ipsilateral	Carcinoma infiltrante contralateral	% total	RR
Andersen (15)	44	9	4	30	x12
Wheeler (3)	25	1	3	16	
Haagensen (8)	263	27	24	20	x7
Rosen (17)	83	18	17	42	x9
Page (16)	39	5	2	18	x9
Tavassoli (7)	535	71	59	24	
Fisher (9)	182	4	2	3	

R.R. Riesgo relativo de desarrollar carcinoma infiltrante.

5. Presencia de CLIS en asociación con carcinoma infiltrante y riesgo de Recurrencia.

Algunas series han analizado la relación entre la presencia de CLIS en tejido mamario procedente de tratamiento conservador por carcinoma infiltrante y recidiva local. La mayor parte de los autores parecen demostrar un aumento de riesgo de recidiva local si bien la diferencia no justifica ninguna actuación adicional.

6. Tratamiento del Carcinoma Lobulillar In Situ

La actitud conservadora es lo más aceptado en la actualidad. La tumorectomía aislada puede ser adecuada cuando se trata de un foco pequeño, asociado a microcalcificación. En los tumores de mayor tamaño no se aplica radioterapia, ya que la experiencia es casi nula. En la actualidad lo más aceptado es realizar escisión de la lesión, seguimiento y tratamiento con tamoxifeno, que ha demostrado una disminución del riesgo relativo de desarrollo de carcinoma.

7. Resumen

- El CLIS/NL, con independencia de la clasificación que se utilice, constituye un marcador de riesgo para la aparición del carcinoma (riesgo relativo-RR- entre 5.5 y 12 veces respecto a la población control).
- El RR es mayor cuando el diagnóstico se hace en mujeres jóvenes y aumenta con el tiempo desde el diagnóstico inicial.
- Dentro del los aspectos morfológicos, la NL tipo 3 de Tavassoli se asocia con un RR mayor. La extensión ductal no parece representa factor de riesgo.
- Cuando se diagnóstica un carcinoma en una paciente con diagnóstico previo de CLIS, aquel aparece en la misma mama en ≤ 50%, en la contralateral en el 40 %, siendo bilateral en un 10 %.
- Para la mayoría de los autores el tipo de carcinoma infiltrante más frecuentemente asociado es el ductal con o sin CDIS. Otros, sin embargo, observan con mas frecuencia el carcinoma lobulillar infiltrante, lo que les permite afirmar que, además de marcador de riesgo, el CLIS es una lesión precursora.
- La presencia de CLIS asociado a carcinoma ductal tratado de forma conservadora no debe condicionar ninguna actitud quirúrgica.
- Los estudios inmunohistoquímicos y moleculares muestran diferencias con el CDIS. Raramente el CLIS presenta mutación o sobre expresión de p53 o de c-erbB2 (Fisher, 1996), y presentan contenido diploide de ADN (Fisher, 1996). La cadherina E es negativa en el carcinoma lobulillar. La HLA y el CLIS parecen representar el mismo tipo de lesión desde el punto de vista biológico.
- El tratamiento debe ser conservador, con escisión de la lesión y seguimiento. El tratamiento con tamoxifeno reduce el riesgo de aparición de cáncer.

CAPITULO IV

PROTOCOLO DE CANCER INVASIVO DE MAMA

1) INTRODUCCION

1.1 Definición OMS 2005: [1]

El cáncer invasivo de mama es un grupo de tumores malignos epiteliales caracterizados por invasión de tejidos adyacentes, con marcada tendencia a producir metástasis a lugares distantes. La gran mayoría de estos tumores son adenocarcinomas y derivan del epitelio parenquimal mamario, principalmente de la célula de la unidad lóbulo ductal terminal. El cáncer de mama muestra un amplio rango de tipos histopatológicos específicos y fenotipos morfológicos con características clínicas y pronósticas particulares.

1.2 Epidemiología: [2, 3]

El cáncer de mama invasivo es la neoplasia más frecuente en mujeres, representando el 22% de todos los cánceres en mujeres. La tasa cruda (estandarizada) de incidencia anual a nivel mundial es de 35.7 por 100,000 mujeres. Variando ésta a través del mundo desde aquella encontrada en la Unión Europea de 105/100,000, Estados unidos con 91/100000 y Sudamérica con 45/100,000. Según el Registro de Cáncer de Lima metropolitana, Perú 1994- 1997, la tasa cruda estandarizada es de 32.28/100,000. La tasa cruda de mortalidad por 100,000 en Lima metropolitana es de 3.85.

1.3 Factores de riesgo:

Durante años se han identificado los factores de riesgo relacionados al desarrollo de cáncer de mama. Siendo los más importantes la edad y el sexo. El uno por ciento de los casos se presentan en varones, encontrándose un incremento del riesgo en ambos sexos con la edad. Sin considerar la edad y sexo, el mayor incremento en el riesgo se ha asociado generalmente a historia familiar de cáncer de mama y/u ovario, considerándose factores importantes de riesgo el número, tipo y edad al diagnóstico en los familiares afectados.

Entre los factores que incrementan el riesgo de cáncer de mama se incluyen el tratamiento previo con irradiación torácica (por ejemplo Enfermedad de Hodgkin), historia personal de cáncer de mama o una historia familiar de enfermedades relacionadas al cáncer de mama hereditaria, tales como síndrome de Li- Fraumeni o Síndrome de Cowdens. [4]

Factores de riesgo	Riesgo relativo	Grupos de riesgo alto
Edad	>10	Ancianos.
Ubicación geográfica	5	País en desarrollo.
Edad de menarquia	3	Menarquia antes de los 11 años.
Edad de menopausia	2	Menopausia después de 54 años.
Edad de la primera gestación	3	Primera gestación luego de 40 años.
Historia familiar	>2	Cáncer de mama en familiares de primer grado jóvenes.
Enfermedad benigna previa	4-5	Hiperplasia atípica.
Cáncer en mama contralateral	>4	
Grupo socioeconómico	2	Grupos I y II.
Dieta	1.5	Gran ingesta de grasas saturadas.
Peso corporal		
Premenopausica	0.7	Indice de masa corpral >35.
Postmenopausica	2	Indice de masa corpral >35.
Consumo de alcohol	1.3	Ingesta excesiva.
Exposición a radiación no ionisante	3	Exposición anormal en mujeres jóvenes durante más de 10 años.
Consumo de hormonas exógenas		
Contraceptivos orales	1.24	Uso actual.
Terapia de reemplazo hormonal	1.35	Uso mayor a 10 años.
Dietilestilbestrol	2	Uso durante la gestación.

British Medical Journal 321; 9 Sep 2000, pg 624 – 627

En el Reino Unido, una mujer de riesgo promedio tiene una probilidad de desarrollar cáncer de 11% o 1 de 9. El cáncer de mama es infrecuente en mujeres jóvenes, y mientras que , una mujer que cumple 30 años y no tiene historia familiar tiene una probabilidad de desarrollar cáncer de mama durante la década subsecuente de 1 en 250, elevandose a 1 en 75 a la edad de 40 años para la década siguiente.
El objetivo de la evaluación de riesgo es definir el riesgo individual en tres grandes categorías de riesgo: riesgo promedio (el riesgo no es significativamente mayor que el de la población normal), moderado y alto, lo cual indicará el posterior manejo.

Grupos de riesgo	% de la población	Riesgo durante la vida	Riesgo relativo durante la vida
Promedio	97%	<1:6	RR<2
Moderado	2%	1:4 a 1:6	RR2-3
Alto	<1%	>1:4	RR>3

RR riesgo relativo

El 5- 10% de los cánceres de mama están relacionados a genes de susceptibilidad de alto riesgo, sin embargo una proporción mayor de mujeres presentan una historia familiar positiva.
La estimación de riesgo es compleja. Uno de los modelos usados frecuentemente para estimar el riesgo es el de Gail, el cual ha sido bien validado; sin embargo, a pesar de incluir factores epidemiológicos, no valora adecuadamente los factores de riesgo familiares, por lo que no es apropiado en pacientes con historia familiar. Las tablas publicadas por Claus tambien son bien validadas y, en un arbol genealógico simple, brindan un buen estimado de riesgo. Estas tablas no toman en consideración a los familiares no afectados y en familias grandes sobreestimarán el riesgo en estas circunstancias. Además, tampoco incluyen familiares paternos o casos de cáncer de ovario, siendo ambos factores de riesgo.
El riesgo puede además ser evaluado utilizando un programa de computadora, tal como el programa Cyrilic basado en Claus o el programa de Tyrer Cuzick, a pesar que éstos no han sido totalmente validados. El Pro Modelo de BRCA fue asignado para determinar la probabilidad de una mutación BRCA1/2 y no debería ser utilizado para estimar el riesgo de cáncer de mama.
*Guidelines for the management of women at increased familial risk of breast cancer (EJC 40 pg 653 – 665)

Historia Familiar	Riesgo durante la vida	Grupo de riesgo
Cáncer de mama		
1 familiar<40 años.	1 en 6	Moderado
2 familiares <50 años y >40 años.	1 en 4- 5	Moderado/Alto
2 familiares <60 y >50 años.	1 en 5- 6	Moderado
3 familiares <60 años.	1 en 4- 5	Moderado
1 familiar con cáncer de mama bilateral.	1 en 3- 6	Moderado (a menos que edad promedio <40 años)
2 familiares <40 años	1 en 3- 4	Alto
3 familiares <50 años.	1 en 3	Alto
4 familiares de cualquier edad.	menor de 1 en 2 a 1 en 3.	Alto
Cáncer de mama/ovario		
1 cáncer de ovario de cualquier edad + 1 cáncer de mama <50 años.	1 en 3- 6	Moderado/Alto
>1 cáncer de ovario +/- cáncer de mama a cualquier edad.	1 en 3	Alto

Las edades en la tabla están basadas en la edad promedio al diagnóstico y el riesgo en algún momento de la vida son derivados de la versión computarizada Cyrillic (Cyrillic 3) del modelo Claus, el cual brinda riesgos menores que las tablas de Claus.

1.4 Diagnóstico: [7,8]

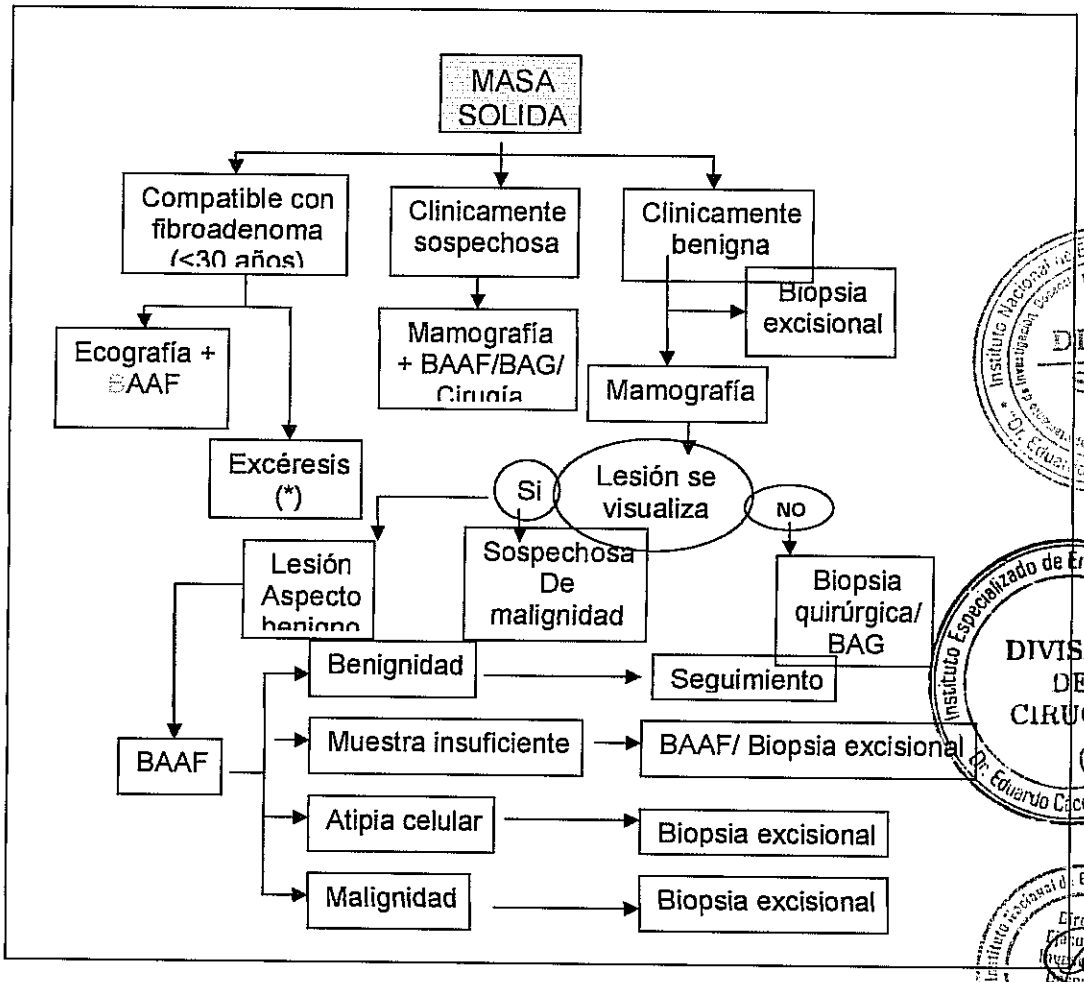
El diagnóstico está basado en los síntomas y signos, palpación clínica, mamografía bilateral y ecografía mamaria. El diagnóstico patológico con biopsia de aguja fina o aguja core debe ser obtenido antes de cualquier procedimiento quirúrgico. El diagnóstico patológico final debe ser realizado de acuerdo a la clasificación OMS del 2003 y el sistema de Estadiaje TNM de acuerdo a la AJCC 2002, analizando todo el tejido removido.

A. Síntomas y signos:

Para valorar de manera adecuada los síntomas y signos en relación con la mama conviene tener en cuenta: edad, factores de riesgo, oscilaciones temporales, bilateralidad, exámenes previos, desencadenantes y otros síntomas.

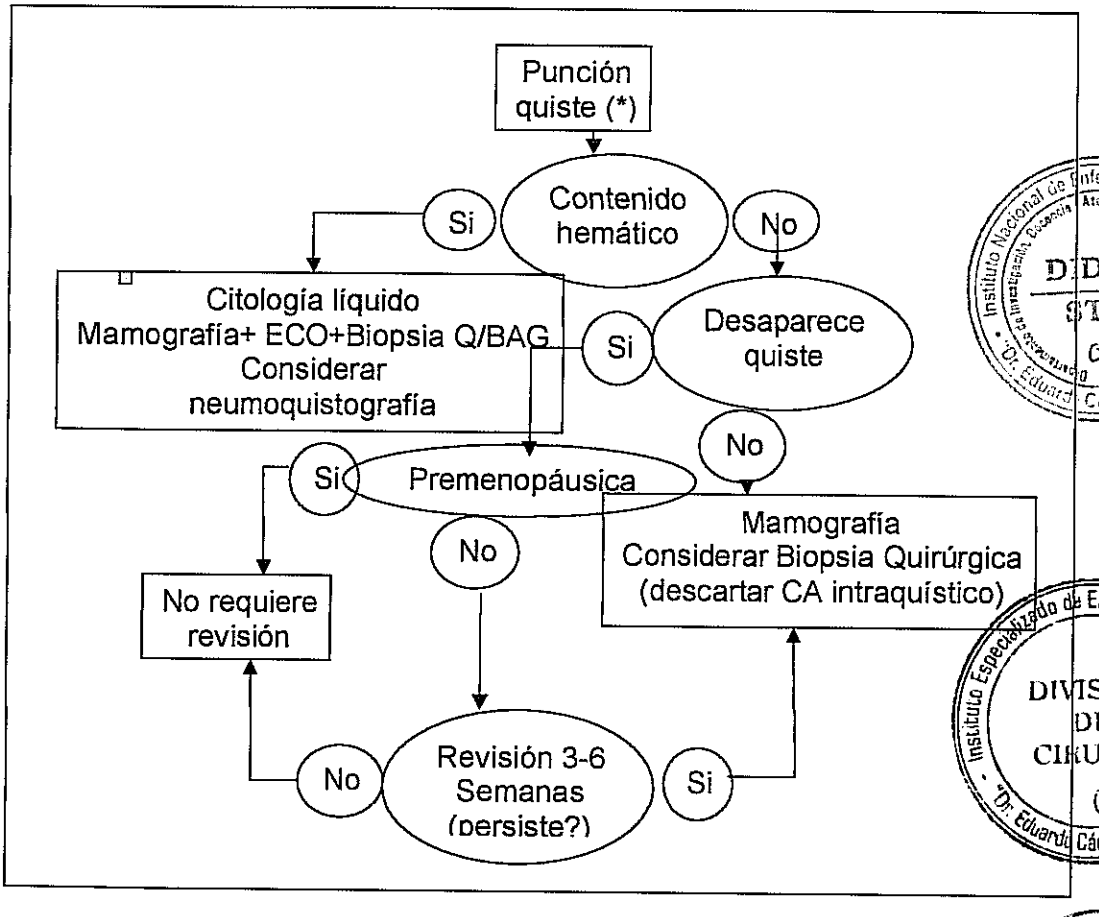
A1. Masa palpable o engrosamiento unilateral. Ante una masa palpable en mama las posibilidades de que sea maligna están en relación con mayor edad y postmenopausia y con las siguientes características en el examen físico: consistencia firme, aspecto sólido, bordes irregulares, escaso desplazamiento sobre la piel, la región costal o los tejidos que le rodean, unilateral, no dolorosa y presencia de adenopatías axilares. Sin embargo, aún en ausencia de estos factores un 10% pueden ser malignas, algunas veces una zona de engrosamiento que no llega a masa puede representar cáncer. La coexistencia de masa y adenopatía axilar palpable debe considerarse cáncer mientras no se demuestre lo contrario. El 90 % de las masas suelen ser lesiones benignas. Las masas de superficie lisa y consistencia elástica están asociadas a fibroadenoma en mujeres entre 20-30 años y a quistes en las mujeres de 30 a 40.

La exploración de elección a realizar ante una masa palpable será la ecografía (inocua y accesible) que nos indicará si se trata de un nódulo sólido ó quístico.

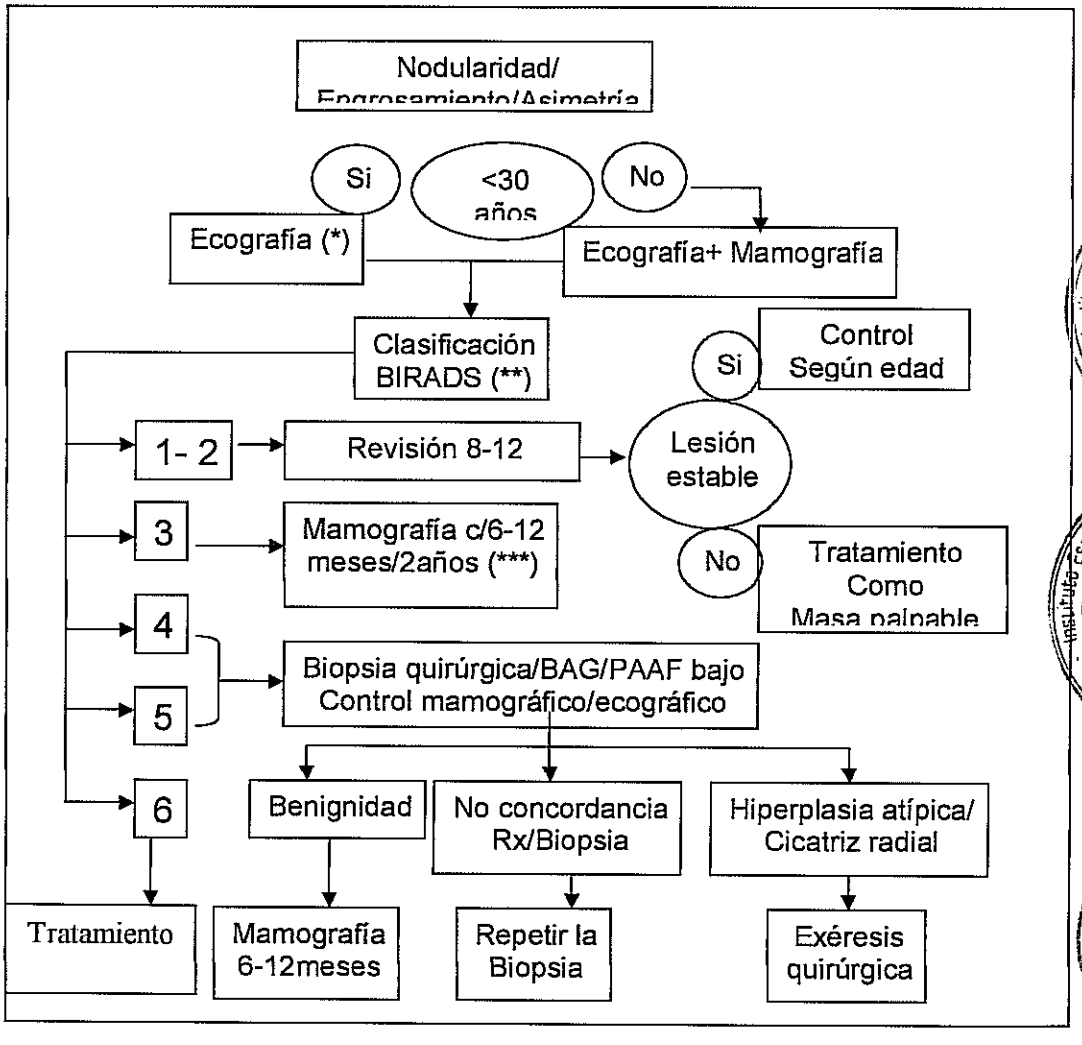


(*) Exéresis si lo desea la paciente.
(**) Si el resultado es compatible con fibroadenoma, control clínico/ ecográfico de estabilidad a los 3 meses y cada 6 meses hasta los 2 años.

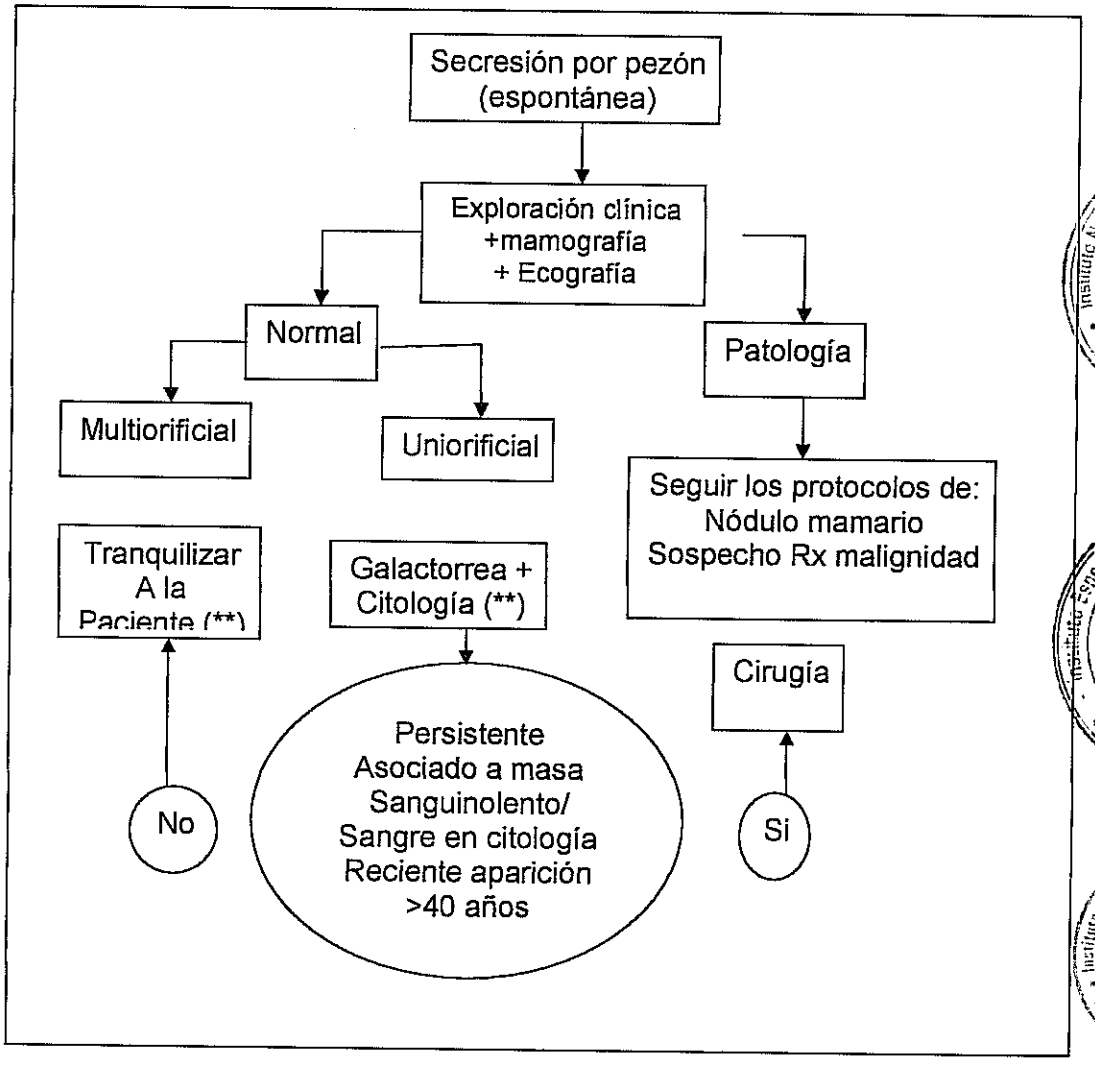
Aunque la exploración física, la mamografía y la biopsia con aguja conllevan todas ellas una tasa de error, cuando se usan como única modalidad, la combinación de las tres (Valoración Triple) proporciona unas tasas extremadamente seguras a la hora de predecir si una lesión palpable es benigna o maligna. En lesiones con resultados contradictorios o equívocos, la biopsia excisional abierta es la prueba diagnóstica definitiva.



Si se realiza ecografía y se objetiva un quiste simple (paredes finas, contenido libre de ecos y claro refuerzo acústico posterior), no es necesario realizar ninguna otra prueba.
Las lesiones complejas con componente sólido no deben ser puncionadas, dado que podrían hacerse no palpables al colapsarse. Requieren biopsia.
El líquido enviado para estudio citológico rara vez permite distinguir entre lesiones papilares benignas y carcinomas papilares intraquísticos, por lo que rara vez se evita la biopsia.
No se recomienda enviar el líquido aspirado para Citología si no es sanguinolento.
Los quistes dolorosos suelen ser aspirados para aliviar el dolor.



* Considerar mamografía bilateral basándose en los factores de riesgo personalizados y en los hallazgos clínicos y ecográficos.
** Comparar los estudios realizados con los previos.
*** Considerar la biopsia si la paciente no acude a las revisiones o está preocupada.
Cuando de observe secreción por el pezón. Siempre debe ser estudiado. Hay mayor riesgo de lesión maligna en el caso de que la secreción contenga restos hemáticos y esté asociado a masa. La citología del líquido expulsado sólo puede ser tomada en cuenta si es positiva. Está indicado realizar mamografía y galactografía en el caso de que el exudado se presente en un solo conducto. La presencia de secreción lechosa bilateral orienta a causa endocrinológica y debe ser estudiado como galactorrea.



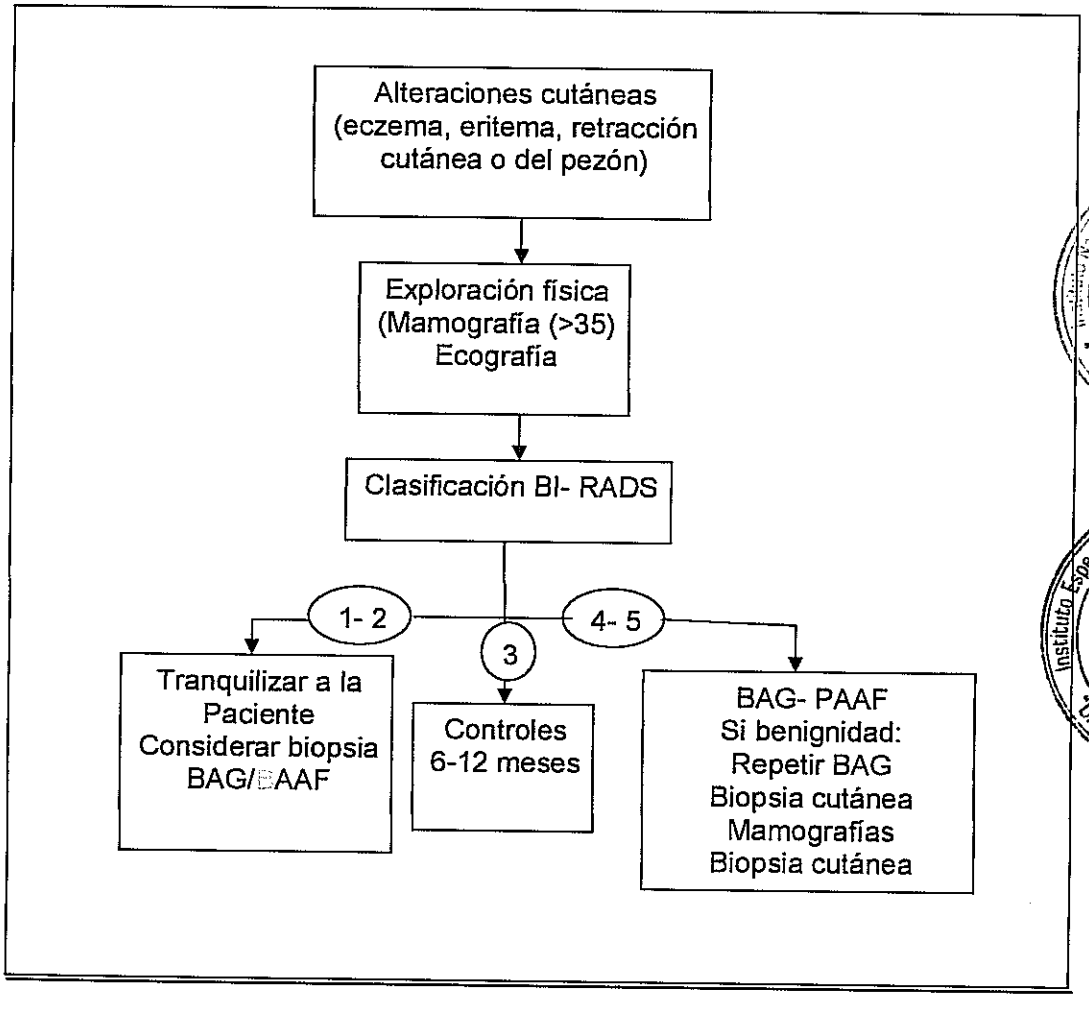
* Si los síntomas generan ansiedad y preocupación a la paciente, considerar la intervención quirúrgica

** La citología se valorará únicamente en caso de ser positiva.

A2. Dolor. Es uno de los motivos de consulta mas frecuente. En ausencia de masa, otros síntomas de sospecha suelen ser a causa de tensión premenstrual, dolor condrocostal y otras. Está asociado con mayor frecuencia a cambios fibroquísticos en la mama premenopáusica.

A3. Síntomas cutáneos. Enfermedad de Paget afecta al pezón, a la areola de forma unilateral, con aspecto a menudo eczematoso, con costras y erosiones; se asocia a adenocarcinoma de los conductos.

La retracción del pezón o de la piel de presentación reciente debe ser cuidadosamente evaluada. Los fenómenos inflamatorios del tipo eritema, induración, aumento de temperatura y dolor que pueden ser indicativos de un tumor inflamatorio de mal pronóstico. En ocasiones un tumor evolucionado puede dar lugar a un cáncer ulcerado.



B. Examen físico:

1. Inspección (paciente sentada). En cuatro posiciones: brazos en relajación, brazos hacia atrás, hombros elevados para lograr contracción de pectorales, e inclinada hacia delante. Se valoran asimetrías, retracciones del pezón y alteraciones cutáneas. En la misma posición de realiza la palpación de las regiones supra e infraclaviculares y de axilas. Palpación suave de la mama.

2. La palpación mamaria debe realizarse con la paciente en decúbito supino y con el brazo homolateral en extensión por encima de la cabeza. La palpación se fectúa con las superficies palmares de los dedos, siguiendo un trayecto radial desde el pezón hasta la periferia y explorando todo el perímetro mamario en una trayectoria circular. Debe ponerse especial atención a la cola axilar de la mama y al surco submamario.
3. Finalmente, se realiza una tracción suave de ambos pezones.

C. Lesiones No Palpables, visibles únicamente en la mamografía

Las pacientes que acuden a una revisión para valorar alguna anormalidad detectada durante una mamografía deben recibir una explicación completa, un diagnóstico rápido y el apoyo adecuado.

Se realizará Historia clínica + Exploración detallada incluyendo ambas mamas, axilas y supraclaviculares. Esta exploración debe ser previa a la realización de PAAF, BAG o Biopsia Abierta.

Si la lesión detectada mamográficamente corresponde a una lesión palpable, debe seguirse el protocolo para lesiones palpables.

Todas las mamografías patológicas deben ser comparadas con las previas.

Se realizarán radiografías localizadas / magnificadas / ecografías teniendo en cuenta el informe radiológico incluirá una precisa descripción de los hallazgos anormales y los consignará de acuerdo a la Clasificación de la American Collage of Radiology (ACR) .Breast imaging reporting and data system (BI-RADS).

2) HISTOLOGIA OMS 2002.

Clasificación Histológica de la OMS de los tumores de mama.

Tumores Epiteliales.

Carcinoma ductal invasivo, sin especificar. 8500/3
- Carcinoma de tipo mixto.
- Carcinoma pleomórfico. 8022/3
- Carcinoma con células gigantes osteoclásticas. 8035/3
- Carcinoma con características coriocarcinomatosas.
- Carcinoma con características melanóticas.

Carcinoma lobular invasivo. 8520/3

Carcinoma tubular. 8211/3

Carcinoma cribiforme invasivo. 8201/3

Carcinoma medular. 8510/3

Carcinoma mucinoso y otros tumores con abundante mucina.
- Carcinoma mucinoso. 8480/3
- Cistoadenocarcinoma y carcinoma mucinoso de células columnares. 8480/3
- Carcinoma de células en anillo de sello.

Tumores neuroendocrinos.
- Carcinoma neuroendocrino sólido.
- Tumor carcinoide atípico. 8249/3
- Carcinoma de células pequeñas/ oat cell. 8041/3
- Carcinoma neuroendocrino de células grandes. 8013/3

Carcinoma papilar invasivo. 8503/3

Carcinoma micropapilar invasivo. 8507/3

Carcinoma apocrino. 8401/3

Carcinoma metaplásico. 8575/3
- Carcinoma metaplásico epitelial puro. 8575/3
  - Carcinoma de células escamosas. 8070/3
  - Adenocarcinoma con metaplasia de células fusiformes. 8572/3

Carcinoma adenoescamoso. 8560/3
Carcinoma mucoepidermoide. 8430/3
Carcinoma metaplásico mixto epitelial/ mesenquimal. 8575/3
Carcinoma rico en lípidos. 8314/3
Carcinoma secretor. 8502/3
Carcinoma oncocítico. 8290/3
Carcinoma adenoidequístico. 8200/3
Carcinoma de células acinares. 8550/3
Carcinoma de células claras ricas en glicógeno. 8315/3
Carcinoma sébaceo. 8410/3
Carcinoma inflamatorio. 8530/3
Neoplasia lobular.
Carcinoma lobular in situ. 8520/2

Lesiones proliferativas intraductales.
Hiperplasia ductal usual.
Atipia epitelial plana.
Hiperplasia ductal atípica.
Carcinoma ductal in situ. 8500/2
Carcinoma microinvasivo.
Neoplasias papilares intraductales.
Papiloma central. 8503/0
Papiloma periférico. 8503/0
Papiloma atípico.
Carcinoma papilar intraductal. 8503/2
Carcinoma papilar intraquístico. 8504/2
Proliferaciones epiteliales benignas.
Variantes que contienen adenosis.
Adenosis esclerosante.
Adenosis apocrina.
Adenosis del ducto terminal final (blunt duct adenosis)
Adenosis microglandular.
Adenosis adenomioepitelial.
Cicatriz radial/ lesión esclerosante compleja.
Adenomas
Adenoma tubular. 8211/0
Adenoma de la lactancia. 8204/0
Adenoma apocrino. 8401/0
Adenoma pleomórfico. 8940/0
Adenoma ductal. 8503/0

Lesiones mioepiteliales.
Mioepiteliosis.
Adenosis adenomioepitelial.
Adenomioepitelioma. 8983/0
Mioepitelioma maligno. 8982/3

Tumores mesenquimales.

Hemangioma.	9120/0
Angiomatosis.	
Hemangiopericitoma.	9150/1
Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa.	
Miofibroblastoma.	8825/0
Fibromatosis (agresiva)	8821/1
Tumor miofibroblástico inflamatorio.	8825/1
Lipoma	8850/0
Angiolipoma	8861/0
Tumor de células granulares.	9580/0
Neurofibroma	9540/0
Schwannoma	9560/0
Angiosarcoma	9120/3
Liposarcoma	8850/3
Rabdomiosarcoma	8900/3
Sarcoma osteogénico	9180/3
Leiomioma	8890/0
Leiomiosarcoma	8890/3

Tumores Fibroepiteliales.

Fibroadenoma	9010/0
Tumor Phyllodes.	9020/1
Benigno.	9020/0
Borderline	9020/1
Maligno.	9020/3
Sarcoma estromal periductal, bajo grado.	9020/3
Hamartoma mamario.	

Tumores del pezón.

Adenoma del pezón.	8506/0
Adenoma siringomatoso.	8407/0
Enfermedad de Paget del pezón.	8540/3

Linfoma Maligno.

Linfoma difuso de células grandes B.	9680/3
Linfoma de Burkitt.	9687/3
Linfoma B extranodal de la zona marginal tipo MALT.	9699/3
Linfoma Folicular.	9690/3

Tumores metastásicos.

Tumores de la mama en varones.

Ginecomastia.	
Carcinoma ductal.	
Invasivo	8500/3
In situ	8500/2

3) ESTUDIOS DE EXTENSIÓN DE ENFERMEDAD.

3.1. Generalidades (ESMO 2003):

Todos los pacientes deben tener un reporte patológico basado en tinción hematoxilina- eosina, describiendo el tipo histológico, la invasión vascular, el grado histológico y estudio de los márgenes de sección. Es mandatorio la determinación de receptor estrogénico y de progesterona, de preferencia por estudio inmunohistoquímico. Los reportes de los resultados de inmunohistoquìmica para receptor de estrógeno y progesterona deben incluir el porcentaje de células positivas. Al mismo tiempo se debe realizar la determinación de inmunohistoquìmica del receptor HER- 2; cuando los resultados semicuantitativos de inmunohistoquìmica son ambiguos (+ y ++), se realizará determinación de la amplificación del gen HER-2 mediante la técnica FISH (fluorescence in situ hybridization).

3.2 Estadios Clínicos IA-IIB: Criterios ESMO 2003:

Los estudios de extensión de enfermedad incluyen:

3.2.1 Examen físico, hematológicos completos, bioquímica de rutina que incluya enzimas hepáticas, fosfatasa alcalina y calcio sérico; evaluación del status menopausico, mamografía bilateral y RX Tórax.

3.2.2 En pacientes de alto riesgo (N1 con >3 ganglios axilares positivos, N2, tumor T4, síntomas o signos clínicos; o laboratoriales sospechosos de presencia de metástasis): es necesario realizar radiografía de tórax, mamografía bilateral, ecografía abdominopélvica, gammagrafía ósea y CA15-3.

3.2.3 Explorar la posibilidad de cáncer hereditario, realizar evaluación y consejería de los familiares.

3.2.4 Para pacientes con ganglios negativos se estratificará según las tablas respectivas de riesgo.

3.2.1 Estadios Clínicos IIIA-C: Criterios NCCN 2005: [9]

3.2.1. Examen físico y hematológicos completos; bioquímica de rutina que incluya enzimas hepáticas, fosfatasa alcalina y calcio sérico; evaluación del status menopáusico.

3.2.2. Estudios de imágenes: rayos x tórax, mamografía bilateral, ecografía abdominopélvica, gammagrafía ósea y CA15-3.

3.2.3. Para pacientes con ganglios negativos, se estratificará según las tablas respectivas.

3.2.2 Estadios Clínicos IV: Criterios NCCN 2005:

3.2.1. Examen físico y hematológicos completos; bioquímica de rutina que incluya enzimas hepáticas, fosfatasa alcalina y calcio sérico; evaluación del status menopáusico.

3.2.2. Estudios de imágenes: rayos x tórax, ecografía abdominopélvica, gammagrafía ósea, rayos x de las regiones óseas sintomáticas y aquellos que son anormales en la gammagrafía ósea y CA15-3. Opcionalmente PET scan.

3.3 Tabla de Estadiaje:
AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Handbook: TNM Classification of Malignant Tumors, sixth edition . New York: Springer – Verlag 2002. [10]

T- Tumor Primario		
Tx	Tumor primario no puede ser evaluable.	
T0	No evidencia de tumor primario	
Tis	Carcinoma in situ	
Tis (DCIS)	Carcinoma ductal in situ	
Tis (LCIS)	Carcinoma lobular in situ	
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón sin tumor	
Nota: Enfermedad de Paget asociado con un tumor se debe clasificar de acuerdo al tamaño del tumor.		
T1	Tumor de diámetro hasta 2 cm.	
T1mic	Microinvasión de 0.1 cm ó menos en el diámetro mayor.[a]	
T1a	Diámetro mayor del tumor de más de 0.1 cm hasta 0.5 cm.	
T1b	Diámetro mayor del tumor de más de 0.5 cm hasta 1 cm.	
T1c	Diámetro mayor del tumor de más de 1 cm hasta 2 cm.	
T2	Diámetro mayor del tumor de más de 2 cm hasta 5 cm.	
T3	Diámetro mayor del tumor de más de 5 cm.	
T4	Tumor de cualquier tamaño con compromiso directo de la pared torácica ó piel.	
Nota: Pared torácica incluye costillas, músculos intercostales, y músculo serrateo anterior, pero no músculo pectoral.		
	T4a	Compromiso de la pared torácica.
	T4b	Edema (incluyendo piel de naranja), ó ulceración de la piel de la mama ó nódulos dérmicos satélites confinados a la misma mama.
	T4c	Ambos, 4a y 4b.
	T4d	Carcinoma inflamatorio.[b]

Nota: [a] Microinvasión es la extensión de células cancerígenas por debajo de la membrana basal en los tejidos adyacentes sin foco mayor de 0.1cm en su dimensión mayor. Cuando hay múltiples focos de microinvasión, se toma el diámetro del foco mayor para clasificar la microinvasión (no utilizar la suma de todos los focos individuales). Se debe anotar la presencia de múltiples focos de microinvasión, como se realiza con carcinoma invasivo grande múltiple.

[b] El carcinoma inflamatorio de mama se caracteriza por induración difusa y engrosamiento de la piel subyacente. Si la biopsia de piel es negativa y no hay cáncer primario medible, la categoría T es pTX en el estadiaje patológico del carcinoma inflamatorio clínico (T4d). La umbilicación de la piel, retracción del pezón, u otros cambios de la piel, excepto aquellos de T4b y T4d, pueden ocurrir en T1, T2 ó T3 sin afectar la clasificación.

N- Ganglios linfáticos regionales	
Nx	Ganglios linfáticos regionales no puede ser evaluable.
N0	Ausencia de compromiso ganglionar regional.
N1	Metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales móviles.
N2	Metástasis a ganglios linfáticos ipsilaterales fijos ó metástasis clínicamente evidente* a ganglios linfáticos de mamaria interna ipsilateral en ausencia de metástasis ganglionar axilar clínicamente evidente.
N2a	Metástasis a ganglios linfáticos axilares fijos a otro ganglio ó a otra estructura.
N2b	Metástasis solo a ganglios linfáticos, clínicamente comprometidos, de la cadena mamaria interna en ausencia de compromiso axilar evidente.*

N3	Metástasis a ganglio linfático infraclavicular ipsilateral con ó sin compromiso ganglionar axilar; ó a ganglios linfáticos, clínicamente comprometidos, de la mamaria interna ipsilateral con presencia de compromiso clínico de ganglios axilares; ó metástasis a ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin compromiso ganglionar evidente axilar o de la mamaria interna.
N3a	Metástasis a ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales.
N3b	Metástasis a ganglios linfáticos axilares y de mamaria interna.
N3c	Metástasis a ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.
Nota: Clínicamente evidente: detectado por examen clínico o por estudios de imágenes (excluyendo linfoscintigrafía).	
M- Metástasis a distancia.	
Mx	No se puede evaluar la metástasis a distancia.
M0	No metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

Clasificación Patológica

pT	**Tumor Primario**
La clasificación patológica requiere que el examen del carcinoma primario no muestre compromiso tumoral en los márgenes de sección. Se puede clasificar como pT si hay solo tumor microscópico en un margen.	
Las categoría pT corresponden a las categorías T.	
Nota: Cuando se clasifica la categoría pT se debe medir el componente invasivo. Si hay un gran componente in situ (pe. 4cm)y un pequeño componente invasivo (pe. 0.5cm), el tumor se codifica pT1a.	
pN	Ganglios linfáticos regionales
pNx	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.
pN0	Ausencia de metástasis ganglionar regional
pN1mi	Micrometástasis (mayor de 0.2mm, pero menor de 2mm en su diámetro mayor)
pN1	Metástasis a 1- 3 ganglios axilares ipsilaterales, y/o en ganglios de la mamaria interna con metástasis microscópica detectada por ganglio centinela pero sin compromiso clínico evidente.
pN1a	Metástasis a 1- 3 ganglios axilares ipsilaterales, incluyendo al menos uno mayor de 2 mm en el diámetro mayor.
pN1b	Metástasis microscópica a ganglio linfático de la mamaria interna detectada por ganglio centinela, pero no evidente por la clínica.
pN1c	Metástasis en 1- 3 ganglios linfáticos axilares y ganglios de la mamaria interna con metástasis microscópica detectada por disección de ganglio centinela, pero no evidente por la clínica.
pN2	Metástasis en 4- 9 ganglios linfáticos axilares ipsilaterales, ó en ganglios de la mamaria interna ipsilateral en ausencia de metástasis a ganglios linfáticos axilares.
pN2a	Metástasis en 4- 9 ganglios linfáticos axilares, incluyendo al menos uno mayor de 2 mm.
pN2b	Metástasis en ganglios linfáticos de la mamaria interna clínicamente evidentes, en ausencia de compromiso ganglionar linfático axilar.
pN3	Metástasis en 10 ó más ganglios linfáticos axilares ipsilaterales; ó en ganglios linfáticos infraclaviculares; ó en ganglios linfáticos, clínicamente comprometidos, de la mamaria interna ipsilateral en presencia de uno ó más ganglios linfáticos axilares positivos; ó en más de 3 ganglios linfáticos axilares en presencia de metástasis microscópica, clínicamente no evidente, a ganglios linfáticos de la mamaria interna; ó en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.
pN3a	Metástasis en 10 ó más ganglios linfáticos axilares (al menos uno mayor de 2 mm) ó metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares.

pN3b	Metástasis clínicamente evidente de ganglios linfáticos de la mamaria interna en presencia de uno ó más ganglios linfáticos axilares positivos; ó metástasis en más de 3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios linfáticos, clínicamente no evidente, de la mamaria interna con metástasis microscópica detectada por disección de ganglio centinela.
pN3c	Metástasis en ganglio supraclavicular.

Nota: Casos con sólo células tumorales aisladas (ITC) en los ganglios linfáticos regionales son clasificados como pN0. ITC son células tumorales únicas ó pequeños grupos de células, menores de 0.2 mm en el diámetro mayor, que usualmente se detecta por inmunohistoquímica ó métodos moleculares, pero que pueden ser verificados en tinción hematoxicilina- eosina. Típicamente, ITC no muestra evidencia de actividad metastásica (p.e. proliferación o reacción estromal).

pM- Metástasis a distancia

La categoría pM corresponde a la categoría M.

3.4 Estadios Clínicos AJCC 2002

Estadío 0	
	Tis N0 M0
Estadío I	
	T1* N0 M0
Estadío IIA	
	T0 N1 M0
	T1* N1 M0
	T2 N0 M0
Estadío IIB	
	T2 N1 M0
	T3 N0 M0
Estadío IIIA	
	T0 N2 M0
	T1* N2 M0
	T2 N2 M0
	T3 N1 M0
	T3 N2 M0
Estadío IIIB	
	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
	T4 N2 M0
Estadío IIIC	
	Cualquier T N3 M0
Estadío IV	
	Cualquier T, Cualquier N M1

* T1 incluye T1mic

Nota: La designación del Estadiaje puede ser cambiado si los estudios de imágenes postquirúrgicos revelan la presencia de metástasis a distancia, teniendo en cuenta que los estudios son llevados a cabo dentro de los 4 meses del diagnóstico, en ausencia de progresión de enfermedad y sin haber recibido tratamiento de neoadyuvancia.

3.5 Sistema BIRADS: (Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) Atlas 2003):

Introducción. El estudio radiologico indicado en pacientes con sospecha o diagnostico de cancer invasivo de mama es la mamografía bilateral en incidencias craneo caudal y medio lateral oblicua. Se debe realizar la ecografia superficial de mama y/o la resonancia de mama en los casos que se requiera segun las indicaciones. Asi mismo para unificar el reporte mamografico y usar el mismo lenguaje es necesario utilizar el Sistema BIRADS el cual se explica a continuación.

El sistema de datos y reporte de imágenes del Colegio Americano de Radiología (ACR) (BI- RADS) es el producto del esfuerzo colaborador entre los miembros de varios comités del Colegio Americano de Radiólogos con cooperación del Instituto Nacional de Cáncer, los Centros para el Control de Enfermedades y Prevención, FDA, la Asociación Médica Americana, el Colegio de Cirujanos Americanos y el Colegio de Patólogos Americanos. Este sistema es una herramienta de calidad segura para estandarizar el reporte mamográfico, reducir la confusión en la interpretación de imágenes de mama y facilitar el seguimiento.

3.5.1 Lenguaje de las imágenes de mama:

A. Masas: Lesión que ocupa espacio y que se observa en dos proyecciones diferentes. Si una masa potencial es observada en sólo una proyección se llama densidad hasta que su tri- dimensionabilidad sea confirmada.

1. Forma: <u>Tridimensionalidad</u>
    a. Redonda.
    b. Ovalada.
    c. Lobular.
    d. Irregular.
2. Márgenes:
    a. Circunscritos (bien definidos).
    b. Microlobulados.
    c. Oscurecidos.
    d. Indistinto (mal definidos).
    e. Espiculado.
3. Densidad:
    a. Alta densidad.
    b. Densidad igual (isodenso).
    c. Baja densidad (atenuación baja, pero sin contenido graso).
    d. Contenido graso (radiolúcido).

B. Calcificaciones: Calcificaciones benignas son usualmente mayores que aquellas asociadas con malignidad. Estas son usualmente más gruesas, redondas y con márgenes lisos, y son fáciles de ver.

Las calcificaciones asociadas con malignidad son usualmente muy pequeñas y frecuentemente requieren el uso de una lente magnificadora para evaluarlas bien.

Cuando no se pueda dar una etiología específica, la descripción de la calcificación debe incluir la morfología y distribución de ésta. Las calcificaciones benignas no siempre deben ser informadas, deben reportarse si el radiólogo piensa que otros observadores puedan mal interpretar las imágenes.

1. Típicamente benigna:
    a. Calcificaciones de la piel (dérmica).
    b. Calcificaciones vasculares.
    c. Calcificaciones gruesas o tipo popcorn.
    d. Calcificaciones tipo vara grande.
    e. Calcificaciones redondas.
    f. Calcificaciones con centro radiolúcido.
    g. Calcificaciones en aro o cáscara de huevo.
    h. Calcificaciones de leche de calcio.
    i. Calcificaciones de sutura.
    j. Calcificaciones distróficas.
    k. Calcificaciones punteadas.

2. De significado intermedio.
    a. Calcificaciones indistintas o amorfas.
3. Altamente probables de malignidad.
    a. Calcificaciones pleomórficas o heterogéneas (granular).
    b. Calcificaciones linear fina, o ramas lineares finas.
4. Modificadores de la distribución: Estos son usados como modificadores de la descripción de la morfología básica y describen la distribución de las calcificaciones. Se pueden indicar múltiples grupos similares cuando haya más de un grupo de calcificaciones que sean similares en morfología y distribución.
    a. Calcificaciones agrupadas.
    b. Calcificaciones lineares.
    c. Calcificaciones segmentarias.
    d. Calcificaciones regionales.
    e. Calcificaciones difusas.

C. Distorsión de la arquitectura: La arquitectura normal es distorsionada sin definir masas visibles. Esto incluye especulaciones que se irradian desde un punto y retracciones focales o distorsión del borde del parénquima. La distorsión puede también ser un hallazgo asociado.

D. Casos especiales:
1. Ectasia ductal/ Densidad tubular.
2. Ganglio linfático intramamario.
3. Tejido mamario asimétrico.
4. Densidad asimétrica focal.

E. Hallazgos asociados: Utilizado con masas o calcificaciones o puede informarse sólo como hallazgos cuando no exista otra anormalidad.
1. Retracción de piel.
2. Retracción del pezón.
3. Engrosamiento de la piel.
4. Engrosamiento trabecular.
5. Lesión de la piel.
6. Adenopatía axilar.

7. Distorsión de la arquitectura.
8. Calcificaciones.

F. Ubicación de la lesión: Una lesión significativa siempre debe ser localizable de manera tri- dimensional dentro de la mama. Esto requiere usualmente que sea visible en dos proyecciones mamográficas. Lo cual es más preciso si la lesión es visible en vistas ortogonales.
La ubicación de la lesión debe ser descrita utilizando la orientación clínica extrapolada a la lámina. La mama es vista como un reloj de manecillas con la paciente mirando al observador. La utilización de cuadrantes para describir la ubicación es opcional. Se recomienda la utilización del método de las manecillas del reloj y de los cuadrantes. La lámina es dada primero, seguido por la ubicación y profundidad de la lesión. La profundidad divide la mama arbitrariamente en tercios anterior, medio y posterior. Inmediatamente por debajo del pezón se encuentra la región subareolar.

1. Ubicación: Uso de las manecillas del reloj precedido por izquierdo, derecho ó ambos. El uso de cuadrante supero interno, externo, infero interno y externo. Uso de regiones subareolar, central y axilar.
2. Profundidad: Anterior, medio y posterior.

3.5.2 Sistema de reporte:

A. Organización del reporte.
El sistema de reporte debe ser conciso y organizado, utilizando la siguiente estructura:
Una oración indicando que el presente examen ha sido comparado con las mamografías previas. Si esto no se incluye se asume que no se ha realizado ninguna comparación.

1. Descripción de la composición de la mama: Para asegurar la consistencia la composición de la mama deberá ser incluida utilizando los siguientes patrones:
   1. La mama es (menor del 25 % predominantemente glandular)
   2. Hay densidades fibroglandulares diseminada (25-50% Glandular)
   3. El tejido glandular mamario es heterogeneamente denso (57-75% glandular)
   4. El tejido glandular mamario (75% glandular) es extremadamente densa, lo cual puede oscurecer una lesión en la mamografía.
2. Descripción clara de algunos hallazgos significativos (se asume que los hallazgos más significativos son nuevos).
   a. Tumoración:
      i. Tamaño.
      ii. Tipo de lesión y modificadores.
      iii. Calcificaciones asociadas.
      iv. Ubicación.
   b. Calcificaciones:
      i. Morfología- tipo o
      ii. Forma y modificadores.
      iii. Distribución.
      iv. Hallazgos asociados.

v. Ubicación.

c. Distorsión de la arquitectura:
   i. Calcificaciones asociadas.
   ii. Hallazgos asociados.
   iii. Ubicación.

d. Casos especiales:
   i. Calcificaciones asociadas.
   ii. Hallazgos asociados.
   iii. Ubicación.

3. Impresión general (resumen): Todas las impresiones finales deberían ser completas para cada lesión que haya sido categorizada y evaluada. Una lectura indeterminada debiera solo ser dada en el ambiente de detección donde la evaluación de imágenes adicionales se recomienda antes que se pueda expresar una opinión final. En la situación de la detección se debería dar una sugerencia para la siguiente acción si el estudio no es concluyente (magnificación, ultrasonido, etc.). La interpretación se facilita con el reconocimiento de que la mayoría de las mamografías van a ser categorizadas bajo unos pocos encabezados. Si una anormalidad sospechosa es detectada, el reporte debe indicar que se debe considerar la biopsia. Esta es una evaluación donde el radiólogo tiene la capacidad suficiente para recomendar la biopsia, a menos que exista otra razón por la que la paciente y su médico desee diferir este procedimiento.

La evaluación es incompleta.		
Categoría 0	La evaluación requiere estudios de imágenes adicionales y/o mamografías previas para comparar.	Se requiere estudio de imágenes adicionales. Se utliza en la mayoría de casos como detección y esporádicamente luego de una evaluación mamográfica completa. Una recomendación para la evaluación de imágenes adicionales incluye el uso de vistas mamográficas especiales, magnificación ó compresión, ultrasonido, etc. Siempre que sea posible, si el estudio no es negativo y no contiene un hallazgo benigno típico, el exámen actual debe ser comparado a estudios previos. El radiólogo debe insistir en obtener los estudios previos. La categoría 0 debería ser utilizada en aquellos casos en que la comparación con estudios previos es necesario para obtener una conclusión final.
La evaluación es completa- Categorías finales		
Categoría 1	Negativo	No hay comentarios. Estas mamas son simétricas y no se encuentran calcificaciones sospechosas o que alteren la arquitectura.

Categoría 2	Hallazgos benignos	Esta es una mamografía negativa, pero el intérprete desea describir un hallazgo. Los fibroadenomas calcificados, involucionantes, las calcificaciones secretorias múltiples, las lesiones que contienen grasas tales como los quistes de aceite y los lipomas; los galactoceles y los hamartomas de densidad mixta tienen apariencias características y pueden ser etiquetadas con certeza. El interprete puede describir los ganglios linfáticos intramamarios, implantes, etc. concluyendo en que no existe evidencia mamográfica de malignidad. Notar que tanto la categoría 1 y 2 indican que no hay evidencia mamográfica de malignidad. La diferencia es que la categoría 2 debería utilizarse al describir uno o más hallazgos mamográficos benignos específicos en el reporte, mientras que la categoría 1 debería se utilizada cuando no existen dichos hallazgos.

Categoría 3	Hallazgos probablemente benignos, sugiriéndose un intervalo de seguimiento corto.	Un hallazgo ubicado en esta categoría debería tener una probabilidad de malignidad menor al 2%. No se espera que varíe durante el intervalo de seguimiento, pero el radiólogo prefiere establecer su estabilidad. Exiten diversos ensayos clínicos prospectivos que demuestran la seguridad y eficacia del seguimiento a corto plazo inicial de los hallazgos mamográficos específicos. Se describen 3 hallazgos específicos como probablemente benignos : masa sólida circunscrita no calcificada, asimetría focal y grupo de calcificaciones redondas (punteadas); ésta última es anecdóticamente considerada por algunos radiólogos como una característica absolutamente benigna. Todos los estudios publicados enfatizan en la necesidad de conducir una evaluación diagnóstica de imágenes completa antes de definir una lesión como probablemente benigna (categoría 3) debido a la dificultad en interpretar un exámen de detección con ésta categoría. Así mismo, todos los estudios publicados excluyen las lesiones palpables. De esta manera el uso de una evaluación

		probablemente benigna de una lesión palpable no es abalado por los datos científicos. Finalmente, la evidencia de los estudios publicados indican la necesidad de realizar una biopsia en lugar de continuar los estudios cuando las lesiones benignas aumentan de tamaño o extensión. Mientras que la gran mayoría de hallazgos de esta categoría sea manejado con un seguimiento inicial corto (6 meses) y seguimiento con exámenes adicionales que demuestren estabilidad a largo plazo (2 años o más), pueden existir casos en que sea necesario la realización de una biopsia.
Categoría 4	Anormalidades sospechosas. Se debe considerar la biopsia.	Estas son lesiones que no tienen las características morfológicas de cáncer de mama pero tienen una mayor probabilidad de ser malignas que aquellas de la categoría 3. De esta manera, se consignará en esta categoría la recomendación de procedimiento intervencionista a la mama.
Categoría 5	Altamente sugestiva de malignidad- Se debe realizar actividades apropiadas.	Estas lesiones tienen alta probabilidad (>95%) de ser cáncer. Esta categoría contiene lesiones que podrían ser sometidas a un tratamiento quirúrgico de estadiaje sin una biopsia preliminar. Sin embargo, el manejo oncológico corriente puede requerir una biopsia percutanea, por ejemplo cuando las imágenes de ganglio centinela son incluidos en el tratamiento quirúrgico ó cuando la quimioterapia neoadyuvante sea administrada en este contexto.
Categoría 6	Biopsia conocida- Malignidad probada. Se deben realizar actividades apropiadas.	Se reserva esta categoría a aquellas lesiones identificadas en el estudio de imágenes y que tienen una biopsia que prueba la malignidad antes de un tratamiento definitivo.

B. Forma de escribir el reporte:

Cuando sea estrictamente necesario, el examen actual debe ser comparado al estudio previo y se debe indicar esto en el reporte. Los reportes deben ser organizados con una descripción corta de la composición de la mama, algunos hallazgos pertinentes, seguidos por la evaluación con algunas recomendaciones.

El reporte debe ser sucinto y utilizar la terminología del lenguaje aprobado sin variantes ni datos adicionales.

4) FACTORES PRONOSTICOS (Arch Pathol Lab Med Vol 124, July 2000, pp 966-978).

Introducción: Bajo el auspicio del Colegio Americano de Patólogos, un grupo multidisciplinario de clínicos, patólogos y estadísticos revisaron los factores pronósticos y predictivos en cáncer de mama y los estratificaron en categorías de acuerdo a la evidencia publicada.
Material y métodos: Los factores fueron estratificados de acuerdo a lo establecido previamente por el Colegio de Patólogos Americanos: **Categoría I:** factores que han demostrado tener importancia pronóstica y útil en el manejo clínico de los pacientes. **Categoría II:** factores que han sido extensamente estudiados biológica y clínicamente, pero cuya importancia debe ser validada estadísticamente en grandes ensayos. **Categoría III:** incluye todos aquellos factores cuyo valor pronóstico no ha sido suficientemente demostrado. Los factores en las categorías I y II fueron considerados con respecto a la variación en los métodos de análisis, interpretación de los hallazgos, información de los datos e información estadística.

4.1. CATEGORIA I

4.1. Tamaño tumoral

El tamaño tumoral es uno de los factores predictivos más poderosos de la conducta tumoral del cáncer de mama. La frecuencia de metástasis ganglionar en pacientes con tumores menores de 1.0 cm es de 10% al 20% y los pacientes con ganglios negativos y tumores menores de 1.0 cm tienen una tasa de sobrevida libre de enfermedad cercana a 90%. Se necesitan medidas precisas del tamaño tumoral para estratificar a los pacientes, necesidad que se ha incrementado con el aumento constante en la proporción de cánceres pT1 asociado al screening con mamografía.

Recomendaciones

- El tumor debe ser medido en al menos dos dimensiones, y se debe utilizar la dimensión más grande del tumor invasivo para determinar el estadio.
- El tamaño tumoral, medido por el examen macroscópico, debe ser verificado por el examen microscópico. En aquellos casos en que exista discrepancia entre las medidas macroscópica y microscópica, se da mayor importancia a las medidas microscópicas del componente invasivo, debiendo utilizarse el estadiaje del tumor.
- En lesiones pT1 o aquellas con un extenso componente in situ, la medición del tamaño tumoral evaluado en las láminas de patología, es mas exacta que la medición macroscópica.
- En tumores con ambos componentes invasivos e in situ, solo el componente invasivo será incluido en la medida tumoral para propósitos de estadiaje.

- Cuando están presentes dos o más tumores invasivos distintos, cada uno es medido y reportado por separado, no combinándose en una sola medida tumoral.

4.1.2. Estado Ganglionar

El estado de los ganglios axilares ha demostrado en repetidas oportunidades ser el predictor de supervivencia libre de enfermedad y sobrevida global más simple e importante en cáncer de mama. Solo del 20% al 30% de pacientes con ganglios negativos desarrollará recurrencia en 10 años, mientras que en pacientes con compromiso ganglionar axilar este valor se eleva a cerca del 70%. Además, el número absoluto de ganglios comprometidos es de importancia pronóstica, encontrándose que aquellos pacientes con 4 o más ganglios comprometidos tienen un peor pronóstico que los que presentan menos de 4 ganglios comprometidos.

Recomendaciones

- El patólogo responsable del estudio de los especimenes tiene la potestad de elegir el mejor método de búsqueda de ganglios linfáticos.
- Todos los ganglios linfáticos macroscópicamente no comprometidos deben ser sometidos a estudio histológico, mientras que de los macroscópicamente comprometidos se deben incluir secciones representativas. Los ganglios pequeños pueden ser incluidos intactos, pero los más grandes deben ser seccionados para una fijación y un examen mas apropiado.
- El reporte de patología debe establecer claramente el número total de ganglios linfáticos comprometidos, y la dimensión del foco metastático más grande.
- Para disecciones axilares, una lámina microscópica de cada bloque es suficiente para el examen de rutina (las linfadenectomías del centinela son discutidas bajo "linfadenectomía de centinela").
- La presencia de extensión tumoral extra ganglionar (cualquiera sea la extensión) debe ser incluida en el reporte de patología, pero son necesarios mas estudios para determinar el significado microscópico de la extensión extra ganglionar.

4.1.3. Micrometástasis

Diversos estudios retrospectivos han encontrado que el pronóstico de los pacientes con micrometástasis aisladas (definidos como menores de 2mm) en los ganglios axilares es el mismo que para aquellos pacientes con ganglios negativos, mientras que otros estudios han sugerido que estos pacientes tienen un pronóstico peor. Los focos microscópicos de tumor metastático pueden encontrarse en 9 a 13% de los cánceres de mama con ganglios negativos evaluados por secciones seriadas (sólo hematoxilina- eosina). Este porcentaje se incrementa hasta el 15 a 20% de los casos si se utiliza inmunohistoquìmica; sin embargo, el significado

pronóstico de un foco histológicamente inaparente detectado sólo por IHQ aún es controversial.

Recomendaciones

- Se considera suficiente para la evaluación una sola sección microscópica de cada bloque ganglionar.
- Se clasifica como micrometástasis a cualquier foco de tumor confirmado histológicamente que mida menos de 2 mm en su dimensión mayor.
- La detección y el reporte de micrometástasis debe estar basada en la tinción con hematoxilina- eosina, a menos que los ensayos clínicos confirmen el significado de las micrometástasis encontradas solo por IHQ. Si se realiza la tinción de IHQ y se detectan células tumorales sólo por este método, este hallazgo debe estar claramente mencionado en el reporte.
- No existen datos suficientes para recomendar el uso rutinario de IHQ o evaluaciones moleculares tales como PCR para detectar micrometástasis ganglionares, fuera de un ensayo de investigación.
- Las células con solo citokeratina positiva, en ausencia de grupos de células tumorales identificadas histológicamente, deberían ser clasificadas independientemente.
- No existen datos suficientes para recomendar el cambio del estadiaje patológico del tumor basado sólo en el hallazgo de células positivas a citokeratina en los ganglios axilares.

4.1.4. Linfadenectomía Centinela

La biopsia del ganglio centinela ha surgido rápidamente como una alternativa potencial en la disección axilar para el estadiaje de cáncer de mama, siendo éste sensible y específico en la predicción del estado axilar. La disección axilar es generalmente considerada un procedimiento de estadiaje, pero puede tener beneficios terapéuticos para algunos pacientes. La biopsia del ganglio centinela sin disección axilar es atractiva porque reduce la morbilidad asociada a la disección axilar, sin embargo el procedimiento todavía no ha mostrado tener tasas de sobrevida libre de enfermedad ni sobrevida global equivalentes a aquellas de disección axilar. Las tasas falso-negativas reportadas van desde 0% en estudios institucionales simples y pequeños a 11.4% (rango de 0% a 28.6%) en un gran estudio multi institucional. Diversos estudios han utilizado una evaluación patológica más intensa de los ganglios centinela para optimizar la detección de micrometástasis.

Las metástasis ocultas y no ocultas son mas comúnmente identificadas en el ganglio centinela que en los ganglios no centinela. Aunque la presencia de metástasis ocultas puede tener significancia pronóstica, no está claro aún si identificar metástasis ocultas, en especial las menores de 1 o 2 milímetros en su diámetro mayor, tenga significado clínico con respecto al manejo terapeútico.

Debido a que el ganglio centinela ha demostrado ser altamente predictivo, es razonable preservar su utilidad predictiva siguiendo algunos protocolos usados en estudios publicados. Debido a que el cirujano puede elegir el realizar una disección axilar completa en los pacientes con ganglio centinela positivo, una evaluación intraoperatoria del ganglio puede ayudar a evitar un segundo procedimiento anestésico.

Recomendaciones

- Los ganglios centinela deben ser seccionados lo más cerca a los 2 milímetros y someterse enteramente al estudio histológico (sin importar tamaño del ganglio).
- Una sola sección microscópica de cada bloque del ganglio linfático se considera suficiente para la evaluación. Actualmente hay datos escasos para recomendar seccionamientos seriados de rutina en ganglio centinela.
- La tinción de citokeratina de los ganglios centinela histológicamente negativos no debe ser considerado estándar hasta que los ensayos clínicos demuestren su significado en la clínica.
- Para la evaluación intraoperatoria del ganglio centinela, un examen macroscópico cuidadoso con evaluación citológica (citología de la impronta) es preferible al estudio de las secciones por congelación, debido a que este último puede consumir cantidades significativas de tejido ganglionar.

4.1.5. Grado Histológico

El grado histológico es un determinante importante del pronóstico que permite la estratificación del riesgo dentro de un estadio tumoral dado.

Recomendaciones

- Se debe graduar todos los carcinomas invasores de mama a excepción del carcinoma medular (según como se define posteriormente).
- El sistema de calificación usado debe encontrarse especificado en el informe, y se recomienda la graduación histológica de Nottingham (la modificación de Elston-Ellis del sistema de graduación de Scarff-Floracion-Richardson).
- La graduación de las biopsias realizadas con agujas core pueden ser realizadas cuando exista suficiente tejido.

Método semi- cuantitativo para evaluar el grado histológico en mama- Método de Elston y Ellis.

Características	Score
Formación de túbulos y glándulas.	
Mayoría del tumor (>75%)	1
Grado Moderado (10- 75%)	2
Escaso ó nada (<10%)	3
Pleomorfismo nuclear	
Células pequeñas, regularmente uniforme	1
Aumento moderado del tamaño y variabilidad.	2
Variación severa.	3
Recuento mitótico	
Dependiente del área del campo microscópico.	Ver item 7

Grado 1: Bien diferenciado Puntos 3- 5.
Grado 2: Moderadamente diferenciado Puntos 6- 7.
Grado 3: Pobremente diferenciado Puntos 8- 9.

4.1.6. Tipo Histológico.-

Recomendaciones

- El carcinoma lobular invasivo clásico se diagnostica sólo cuando el tumor muestra un patrón de crecimiento en una sola fila, una población monotona de células pequeñas con muy bajo grado nuclear, y una densidad celular baja.
- Los tumores con un patrón de crecimiento infiltrante difuso que no cumple con los criterios de carcinoma lobular invasivo clásico deberían ser reportados por el grado histológico con el sufijo **"con características lobulares"** (ó "variante lobular"). Tales tumores son identificados por separado, debido a que este patrón de crecimiento puede estar asociado con un crecimiento intramamario extenso y patrones de metástasis distintos.
- El diagnóstico de carcinoma mucinoso puro requiere la presencia de núcleos de grado bajo y mucina extracelular en al menos 90% de los tumores. Los tumores con producción menos extensa de mucina deberían ser reportados por el grado histológico con el sufijo **"con características mucinosas"**.
- Los patólogos deben adherirse rígidamente a los criterios de diagnóstico de carcinoma de mama medular. Estos criterios incluyen un margen de tumor altamente circunscrito, láminas sinsiciales sin patrón de grandes células tumorales indiferenciadas con alto grado histológico, un infiltrado linfoplasmacítico difuso y sustancial entre los grupos celulares, y escaso estroma fibroso.

4.1.7. Conteo de figuras mitóticas

El índice mitótico, definido como el número de figuras mitóticas en un área determinada del tumor, es el medio exacto de estimar la proliferación de las células tumorales y representa una parte integral del grado histológico combinado de Nottingham. Las altas tasas mitóticas han sido correlacionadas con un pobre pronóstico clínico.

Recomendaciones

- El conteo de figuras mitóticas es reportado como el número de figuras mitóticas halladas en 10 HPF's consecutivos en la zona de mayor actividad mitótica del tumor.
- Solo deben contarse las figuras mitóticas claramente identificables (ej. células en profase, metafase o anafase); no deben ser contados los núcleos hipercromáticos, cariorréticos ni apoptóticos.
- El conteo de las figuras mitóticas debe estar especificado en el informe de patología (además del grado histológico).
- Para los propósitos de graduación, el tamaño del HPF debe ser determinado para cada microscopio a utilizar en la evaluación del cáncer de mama y los conteos deben ajustarse a éste. Se recomienda utilizar un micrómetro para medir el diámetro del campo del microscopio. El score de puntuación apropiado para los propósitos de graduación es entonces obtenido trazando la cuenta mitótica real al diámetro del campo del microscopio.

4.1.8. Status de Receptores Hormonales

La determinación de receptores de estrógeno y de progesterona son procedimientos establecidos para el manejo rutinario de pacientes con el cáncer de mama, sobre todo como factores pronósticos para la respuesta a la terapia y hormonoterapia adyuvante.

Su poder pronóstico se basa mayormente en los estudios conducidos durante las últimas 2 décadas, que utilizaban el análisis de unión al ligando. Sin embargo, recientemente la IHQ se ha convertido en el método preferido para determinar el status del receptor de estrógeno y progesterona de cáncer de mama.

La correlación entre el análisis de unión al ligando y los resultados de IHC son absolutamente altos. Pero, han sido relativamente pocos los estudios clínicos que demuestran específicamente las capacidades pronósticas de los análisis de IHQ para el receptor del estrógeno y, especialmente, para el receptor de la progesterona.

Recomendaciones

- El análisis de receptores hormonales debe realizarse rutinariamente en todos los carcinomas primarios de mama, ya sea mediante IHQ o análisis unión a ligandos. El uso de inmunohistoquímica se prefiere en tumores más pequeños.
- Cuando el tumor primario y una metástasis nodal están disponibles, el análisis se realiza preferiblemente en el tumor primario de la mama. El

análisis de IHQ se puede realizar en especimenes de biopsia de agujas core cuando hay suficiente tejido.

- El anticuerpo y el substrato primarios (parafina vs secciones congeladas) usados se deben reportar con el resultado del análisis. El nombre del kit del reactivo usado y el surtidor comercial se deben registrar en un comentario diagnóstico. Si un fijador diferente del formol es utilizado, éste debe ser especificado.
- En cada análisis se deben incluir controles. Se recomienda un tejido control (con cáncer positivo y con epitelio benigno adyacente).
- El porcentaje o la proporción de células que expresan el antígeno debe estar especificado en el informe de la patología. Evite el uso de los términos "positivo" y "negativo" a menos que sus definiciones se hayan verificado en estudios clínicos.
- Hay datos insuficientes para recomendar un score de intensidad.

4.2. CATEGORÍA II

4.2.1. c-erbB-2 (Her2-neu)

La amplificación del gen erbB-2 (Her2-neu) que normalmente produce sobreexpresión de la proteína transmembrana p185, se encuentra en aproximadamente un tercio de cánceres de mama. El erbB-2 alterado en cánceres de mama se asocia a un grado histológico alto, sobrevida reducida, pobre respuesta a los regímenes basados en metotrexate y a los moduladores de receptores hormonales tales como el tamoxifeno, así como respuestas más altas a regímenes basados en doxorubicina. De esta manera, el análisis del erbB-2 es requerido para obtener datos pronósticos (resultados independiente del tratamiento) y predictivos (resultados dependientes del tratamiento). Tanto los métodos moleculares como la inmunohistoquímica son utilizados para descubrir las alteraciones del erbB-2, sin embargo estos métodos no están estandarizados y no está claro qué método o qué tipo de reactivos tienen valor pronóstico o predictivo superiores.

Las células normales y la mayoría de células de cánceres de la mama llevan 2 copias del gen del erbB-2 en el cromosoma 17 y expresan niveles bajos de p185. Debido a que el receptor transmembrana tiene homología con otros miembros de la familia del erb-2 (el receptor de factor de crecimiento epidérmico [EGFR], erbB-3, y erbB-4). Las pruebas clínicas deben ser específicas para el erbB-2 (para evitar así reacciones cruzadas con los miembros homólogos de esta familia) y lo suficientemente específica como para descubrir la amplificación (incremento en el número de copias del gen) o sobreexpresión proteica.

Ni la amplificación ni la sobre expresión es equivalente a la activación proteica, lo cual es la forma funcionalmente activa del receptor. Se ha reportado un anticuerpo monoclonal que reconoce selectivamente el erbB-2 activado, pero la mayoría de los reactivos no diferencian entre la forma activa y no activa del receptor del erbB-2.

Los 2 sistemas del ensayo más comúnmente usados son la hibridación in situ con fluorescencia (FISH) e IHQ. Se han utilizado numerosos reactivos comerciales para cada sistema, pero con resultados inconstantes. Datos de investigaciones que comparan estos métodos, o datos comparados con otros métodos tales como Southern Blot o los métodos cuantitativos basados en PCR, han mostrado asociaciones significantes, pero ninguna concordancia completa.

Los equipos comerciales por FISH e inmunohistoquímica han sido aprobados por la Food and Drug Adnministration (FDA) y están comercialmente disponibles. A pesar que el uso clínico de la droga anti-erbB-2 Herceptin (Genentech, Inc, San Francisco Sur, Calif) requiere evaluar el erbB-2 en los tumores de pacientes potencialmente elegibles, aún se desconoce el método mejor para seleccionar a los pacientes. Además de la incertidumbre acerca de qué métodos o reactivos son superiores, existe una gran proporción de pruebas erbB-2 con métodos o condiciones caseras no estandarizados y diversos reactivos comerciales. Los controles comercialmente disponibles incluyen líneas celulares con niveles alto, moderado, y normales de erbB-2. A pesar que las secciones de los pellets de líneas celulares son los controles óptimos, éstos no son ampliamente usados. Los problemas relacionados, como la recuperación de antígeno, fijación y almacenamiento aún no se han definido.

4.2.2. Recomendaciones (Generales)

- El valor pronóstico y predictivo de erbB-2 (Her2-neu) en el cáncer de mama invasivo está aceptado y puede garantizar a la prueba de erbB-2 como parte rutinaria del trabajo diagnóstico. Se recomienda el estudio de erbB-2 en cánceres primarios invasivos antes del uso del Herceptin, un nuevo agente terapéutico anti–erbB-2, y puede ayudar a predecir la respuesta a los agentes sistémicos.
- El valor predictivo de erbB-2 en algunos grupos de pacientes requerirá una mayor validación a través de ensayos clínicos randomizados.
- Debido a que muchos problemas significativos relacionados a la aplicación translational de erbB-2 están sin resolver (el eg, métodos probados, reactivos, interpretación, y controles), se requiere una solución conservadora.
- No está claro si la prueba de FISH es superior a IHQ, o si el FISH debe ser considerado una prueba adjunta o un reemplazo.
- Dado la falta actual de estandarización y datos comparativos, no se puede recomendar aún reactivos específicos o métodos para la prueba de erbB-2. Debe reconocerse que la prueba de erbB-2 es un trabajo en progreso, y los datos para resolver estos problemas aún no están disponibles.

4.2.3. Recomendaciones (Específicas)

- Debe informarse el método y el reactivo primario con el resultado de la prueba. El nombre del equipo del reactivo usado y el proveedor comercial debe registrarse en el comentario diagnóstico.
- Los controles deben ser incluidos en cada prueba. Se recomienda un tejido control (con el cáncer fuertemente positivo y el epitelio benigno adyacente). Se recomienda fuertente a las líneas celulares fijadas en incluidas, con erb-2 normal, ligeramente amplificada y significativamente amplificado como controles compañeros de prueba y para el desarrollo de la prueba.
- Sólo el componente invasivo de un tumor (no la enfermedad in situ) debe considerarse.
- Para IHQ, sólo la reactividad en la membrana debe ser considerada positiva.
- No deben observarse la tinción erbB-2 en el estroma adyacente o en las células inflamatorias, ni debe la muestra del epitelio benigno tener reactividad en la membrana. Si en la tinción se observa en los componentes benignos, la prueba puede ser considerada indeterminada.
- Los reportes deben incluir una estimación del porcentaje de células cancerosas invasivas inmunopositivas. Si se utiliza un sistema de score separado o el cutoff también para definir positividad, éste debe ser definido en el comentario diagnóstico.
- La variación en la metodología (incluso cualquier cambio aceptado por la FDA o recomendado por protocolos suministrados) debe registrarse en el comentario diagnóstico.

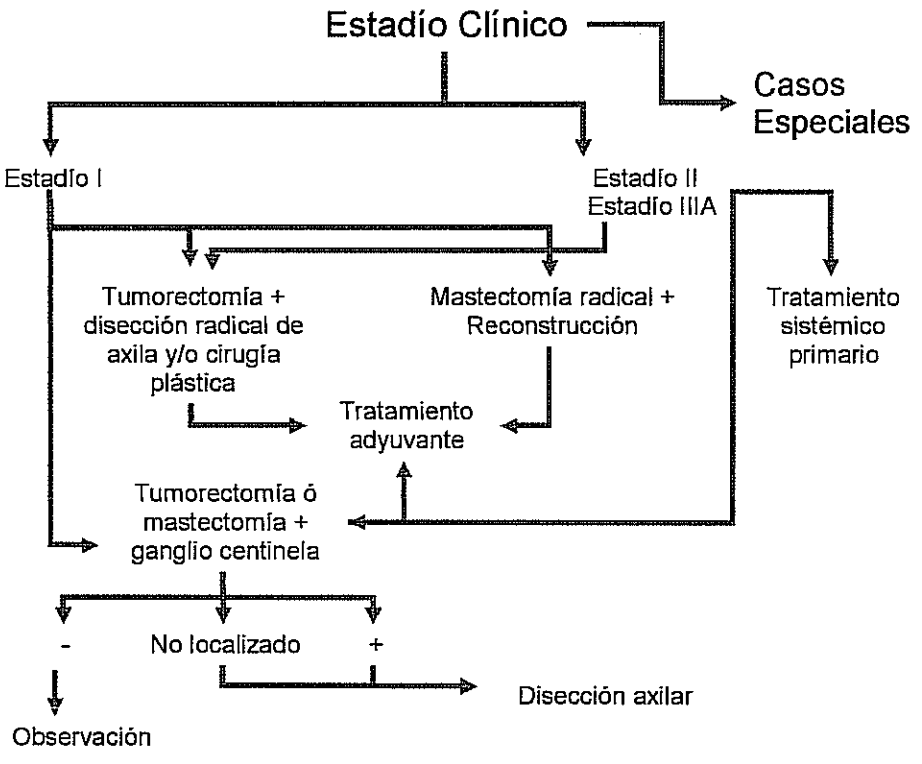
▪ Los casos indeterminados pueden autorizar el uso de otros métodos confirmatorios.
▪ Los datos de erbB-2 de laboratorio y su correlación con el grado histológico deben ser revisados sobre bases actuales.

2. p 53.
3. Invasión del Canal Linfático o Vascular
4. MIB-1 (ki67).
5. Análisis de ADN: Fracción de fase

4.3. CATEGORIA III.

1. Análisis de la ploidía de ADN.
2. Angiogénesis tumoral.
3. Receptor del factor de crecimiento epidermal.
4. Factor alfa de crecimiento transformante.
5. Bcl- 2.
6. Ps- 2.
7. Cathepsina.

5) TRATAMIENTO



5.1. ESTADIO CLINICO I- II A- II B no candidata a cirugía de conservación:

5.1.1. Tratamiento Quirúrgico: [13,14,15.]

La cirugía es el tratamiento primario del Càncer de mama para control local, del tumor primario y la extensión regional.

El tratamiento primario del cancer de mama comprende 2 procedimientos tecnicos:

A) Excisión local completa y disecciòn axilar

B) Mastectomia total con disecciòn axilar

5.1.1.2 Tratamiento primario de cáncer de mama.

A. Cirugía conservadora de mama

Diversos estudios aleatorizados que comparan la mastectomia radical modificada (extirpación de glandula mamaria y diseción axilar) y el tratamiento conservador (exéresis de lesiòn mamaria con margenes libres y linfadenectomia axilar) con radioterapia han demostrado que ambos son tratamiento de elecciòn en igual estadio de enfermedad.

Las indicaciones dependen de la relación entre el tamaño del tumor y el volumen de la mama, ya que después de este procedimiento la mama debe quedar esteticamente adecuada.

Los expertos recomiendan el tratamiento conservador en los tumores menores de 30 mm. La tumorectomia se obtendra con un margen libre de enfermedad de 10 mm.

El modelo ideal de trabajo multidisciplinario: entre cirujano, radiólogo, anatomopatólogo, oncólogo médico, radiooncólogo y cirujano plástico, permitirá facilitar la conservación de la mama aún cuando la tumorectomia sea muy amplia o se requiera de mastectomía parcial, obteniéndose resultados estéticos superiores sin variación en el criterio oncológico (margenes amplios de seguridad). Complementando el tratamiento con radioterapia en casos de cirugía conservadora con o sin cirugía de reconstrucción.

Técnica quirúrgica. Incisión

Arciformes en cuadrantes superiores.

Radiadas en cuadrantes inferiores.*

Lo más próximas al tumor.

Debido a la posibilidad futura de mastectomía, las incisiones deben localizarse sobre la piel que sería extirpada al momento de la mastectomía.

Técnica quirúrgica. Resección de piel

Si el tumor está a menos de 1 cm de la piel, se puede extirpar un losange de ésta.

Resecar hasta la fascia muscular cuando el tumor se encuentra a menos de 1 cm de este borde profundo.

Si el tumor infiltra la fascia o el músculo pectoral mayor, deberá resecarse el tumor en continuidad con una porción de éstos.

Técnica quirúrgica. Márgenes
Margen macroscópico ideal de 1 cm.
Histológicamente negativo para minimizar la recurrencia local.*
Evaluación de márgenes por biopsia intraoperatoria.
El compromiso masivo de márgenes o imposibilidad de precisarlos es una indicación de reoperación (retumorectomía o mastectomía).
Para la evaluación tridimensional de los márgenes se recomienda la marcación de los puntos cardinales de la pieza operatoria (un hilo superior, dos hilos externos y tres hilos anteriores). En caso de Rx se recomienda que la marcación sea con clips o cinta radio opaca.
Útil marcación de borde antitumoral en los casos en que se realizó una ampliación de márgenes.
Márgenes mayores de 2 mm no requieren reoperación.*
Entre margen focal y 2 mm se sugiere la discusión del caso en comité oncológico multidisciplinario.

Técnica quirúrgica. Bp. por congelación
Establece el diagnóstico de cáncer cuando no existe biopsia previa.
Estudio de los márgenes de resección es mejor por parafina.
Cuando existe componente intraductal extenso la biopsia rápida puede subestimar el compromiso tumoral del borde de sección, por lo tanto, diferir a parafina, debido a que éste es aún el estudio de elección.

Técnica quirúrgica. Sutura
Buen resultado cosmético cuando el tejido mamario no se aproxima.
El afrontamiento de las paredes debe ser con sutura reabsorbible usando uno o tres puntos separados, sólo en tejido mamario profundo.

No se debe afrontar el tejido subcutáneo.
En cierre de piel se recomienda utilizar puntos subcuticulares separados, reabsorbibles, seguidos de una sutura intradérmica. Puede usarse Vicryl 4/0 incoloro para ambos cierres.
La decisión de cómo cerrar la mama debe ser tomada por el cirujano en cada caso.
El uso de drenajes es con hemosuc, en mastectomía y disección axilar.

B. Mastectomía
Indicada en los casos en que la cirugía de conservación y/o reconstrucción signifique un riesgo para la vida del paciente.
Siempre que sea posible se planteará la reconstrucción mamaria luego de la mastectomia, sea esta inmediata y/o diferida.

Mastectomía radical modificada (Madden)
Tratamiento oncológico adecuado en el cáncer de mama estadío I y II.
Implica la remoción completa de la mama, la fascia pectoral y nódulos linfáticos de la axila, preservando los músculos pectorales.

Mastectomía radical modificada. Indicaciones

Riesgo de recurrencia local: tumores multifocales o multicéntricos, microcalcificaciones, imposibilidad de obtener márgenes negativos, etc.
Desproporción entre tamaños del tumor y el tamaño de la mama. Mal resultado cosmético.
Imposibilidad de realizar radioterapia.
Preferencia de la paciente.

Mastectomía radical modificada. Técnica Qx

Habitualmente bajo anestesia general y/o bloqueo regional más sedación.
La incisión recomendada es transversa (Stewart) u oblicua en losange (Halsted).
Se debe resecar la glándula incluyendo el complejo areola pezón y piel suprayacente al tumor que incluya trayectos de biopsias por cáncer.
El colgajo debe incluir toda la glándula mamaria.
Se recomienda poner drenajes incluyendo drenajes en el lecho mamario y en la axila.
El drenaje debe emerger adyacente a la incisión.
El cierre se recomienda en dos planos.

Mastectomía con preservación de piel

En estadíos I y II seguidas por reconstrucción inmediata. Solo en casos seleccionados.
No es adecuado cuando la paciente deba recibir radioterapia post operatoria.
El cirujano debe descartar, en la medida de lo posible, la presencia de metástasis axilares o compromiso de márgenes quirúrgicos.

C. Cirugía de Regiòn Ganglionar

En los ultimos años, la tecnica de ganglio centinela se ha presentado como una opciòn valida frente a la disecciòn axilar. Este abordaje de la axila puede acompañar tanto a la tumorectomia como a la mastectomia total, evitando asi multiples estados morbidos.
La disecciòn del ganglio centinela tiene un elevado valor predictivo negativo y se encuentra indicada en tumores de hasta 3 cm. Con ciertos criterios de exclusión (cirugía axilar o mamaria reciente, radioterapia o quimioterapia previas, multicentricidad y multifocalidad tumoral, según los consensos de expertos).
Esta técnica serà posible si se dispone de medicina nuclear y el adiestramiento adecuado del equipo. La morbilidad del ganglio centinela es inferior a la linfadenectomía axilar. La tasa de falsos negativos en centros de experiencia es menor al 5%, sin determinar aún el valor de ganglio centinela en mamaria interna.
Las consideraciones para disección axilar son:

- Axila clínicamente positiva.
- No es posible disecciòn ganglio centinela.
- Ganglio centinela positivo.

En todos estos casos la disecciòn axilar incluirá como mìnimo la disecciòn de niveles I y II.

Disección axilar. Consideraciones generales

Control regional de la enfermedad.

Información anatómica sobre la diseminación regional de la enfermedad.

Al menos 10 ganglios linfáticos para estudio histopatológico.

Se recomienda los niveles I y II para una muestra representativa.

Menos de 6 ganglios linfáticos estudiados es insuficiente.

El estado histopatológico de los ganglios linfáticos es el principal factor pronóstico para la sobrevida en cáncer de mama (Nivel de evidencia 1)

Disección axilar. Se puede omitir cuando existen:

Tumores microinvasores menores de 5 mm.

De bajo grado.

Tumores pequeños en pacientes añosas.

Ganglio centinela

Pacientes con un solo tipo de cáncer

Tumores menores de 5 cm. con axila nagativa

No evidencia de cirugía mayor previa en el CSE de la mama.

No tratamientos previos de quimioterapia y hormonoterapia.

Médicos con experiencia en Ganglio Centinela*

Ganglio centinela negativo: no disección axilar.

Ganglio centinela positivo: disección axilar.

Incisión arciforme bajo la línea de los folículos pilosos, entre la línea axilar anterior y posterior, separada de la incisión de la mastectomía parcial. *

Deben preservarse los nervios tóracodorsal (nervio del dorsal ancho), torácico largo (nervio serrato anterior) y nervio del pectoral medial.

La preservación del intercosto braquial siempre y cuando no exista compromiso linfático masivo.

Se recomienda drenaje aspirativo por contrabertura.

Retirarlo cuando el flujo sea menor a 50 ml.

El drenaje no debe permanecer puesto más de dos semanas

5.1.1.3. Cirugía de reconstrucción mamaria [16,17.]

La reconstrucción mamaria constituye parte del tratamiento integral de la paciente con cáncer de mama, el cual le permite la recuperación física y emocional después de la mastectomía. La alteración corporal causada por la cirugía afecta las relaciones personales, sociales y profesionales.

Este procedimiento se puede realizar en forma inmediata y/o diferida de acuerdo a cada caso, lo cual se describe a continuación:

A. Reconstrucción mamaria inmediata

La reconstrucción mamaria inmediata es la que se realiza en el mismo acto operatorio posterior a la mastectomía, con la creciente tendencia a la mastectomia conservadora. La preservación de piel en estos casos facilita la reconstrucción con mejores resultados.

Indicaciones: Pacientes con cáncer de mama estadios clinicos I-II

Alternativas de reconstrucción:

Reconstrucción con expansor tisular y/o expansor prótesis:

Reconstrucción con colgajo miocutáneo abdominal y/o dorsal más prótesis.

Reconstrucción con colgajo libre.

B. Reconstrucción mamaria diferida

Es la que puede realizarse varios días después o muchos años después pero a efectos del tratamiento integral en el manejo del cáncer de mama se recomienda realizar la reconstrucción 4 a 6 meses después de la mastectomía , esperando de que mejoren los tejidos debido al efecto inflamatorio, los seromas se resuelvan y el paciente se recupere del trauma de una intervención quirúrgica mayor. Este procedimiento se puede realizar después de este periodo en aquellas pacientes que no van a requerir de tratamientos adyuvantes llámese quimioterapia y/o radioterapia.

Para aquellas pacientes que van a recibir radioterapia y/o quimioterapia adyuvante despues se recomienda realizar el procedimiento 2 meses despues de QT , 6 meses despues de RT y que se encuentren sin evidencia de enfermedad loco-regional.

C. Indicaciones:

Pacientes que no desean reconstrucción inmediata o en las que no se pudo realizar en forma inmediata por razones médicas.

Pacientes con cáncer de mama EC I-II-III (sin evidencia de enfermedad)

Pacientes con cáncer de mama con alto potencial de persistencia de enfermedad y/o recurrencia.

D. Alternativas de reconstrucción:

Reconstrucción con expansor tisular y/o expansor prótesis si se preservó el músculo pectoral mayor

Reconstrucción con colgajo miocutaneo del músculo recto abdominal

Reconstrucción con colgajo miocutaneo del músculo gran dorsal más prótesis

Reconstrucción con colgajo libre

E. Contraindicaciones: Las contraindicaciones para la reconstrucción son múltiples pero se convierten en relativas porque se pueden corregir o porque se puede utilizar otra alternativa de reconstrucción dada la gran variedad de opciones.

Existen algunas contraindicaciones que deben ser tomadas en cuenta:

-Cirugía de pared abdominal previa (en el caso de colgajo abdominal), por ejemplo, la dermoplipectomía es una contraindicación absoluta para el uso de este colgajo.

-Trastornos psicosociales

-Enfermedades (diabetes, EPOC, enfermedad cardiovascular)

-Tabaquismo

-Enfermedad autoinmune (escleroderma, Enf. de Raynaud)

-Obesidad severa mayor de 25% (en caso de colgajo TRAM)

5.1.1.4. Rehabilitación [18]

A. Objetivos Generales:

- Favorecer la circulación venosa y linfática
- Mantener y restituir la fuerza muscular y amplitud de movimiento

- Evitar la cicatriz retráctil
- Evitar contracturas musculares
- Controlar y aliviar el dolor
- Aumentar la ventilación pulmonar y amplitud torácica
- Evitar y controlar vicios postulares
- Orientar el correcto uso y cuidado del miembro superior.

B. Etapa pre-operatoria:

Se evalúa la capacidad funcional y fuerza muscular del brazo del lado afectado para poder descubrir por medio de un examen físico, la posible existencia de limitaciones en la articulación de hombro, así como perímetros braquiales que sirvan de parámetros para detectar a tiempo la aparición de linfedema.

Esta etapa también es de información, ya que se le explica al paciente sobre el tratamiento en sí, y los cuidados que deberá tener después de la cirugía.

Etapa post-operatoria:

Se inicia en el primer día post-operatorio y se pone en práctica lo que se enseñó en la etapa pre-operatoria.

- Inicio de ejercicios: ejercicios de flexión y abducción hasta los 90°, para el cuidado de una buena cicatrización y el control de seroma.
- Control postural: correcta postura del miembro superior para evitar retracciones sobre todo del pectoral.
- Cuidados del miembro superior: información sobre las actividades de vida diaria que podrían realizar en esta etapa.

C. Etapa de tratamiento ambulatorio: Se realiza en dos etapas:

Terapia Individual: las pacientes debido a limitaciones de infraestructura y horario se atienden sólo los días jueves, indicándoles ejercicios específicos que deben realizar en casa. El tratamiento en esta etapa consiste en:

- Masoterapia relajante y descontracturante: en toda la zona del pectoral, dorsal y trapecio superior.
- Ejercicios asistidos y libres en forma progresiva: para ampliar rango de movimiento
- Drenaje linfático: de brazo y cintura escapular.

D. Terapia grupal: Se realizan los días sábados, cuando la paciente se encuentra con buen rango de movimiento, se inicia la etapa de fortalecimiento muscular, cuyos objetivos de tratamiento son:

- Lograr una relajación muscular, en especial de hombros y cuello
- Aumentar amplitud de movimiento
- Aumentar la fuerza muscular
- Lograr la mayor funcionalidad del miembro superior
- Ayudar a prevenir el linfedema.

5.1.2. Tratamiento Adyuvante

5.1.2.1. Tratamiento sistémico.

A. Consensos de tratamiento adyuvante.

a. St. Gallen 2005. [19]

Las siguientes tablas resumen las recomendaciones y guías para el tratamiento sistémico postquirúrgico del cáncer de mama propuesto por el panel de consenso internacional durante la Octava Conferencia de St Gallen 2005. Se enfatiza que estas guías están basadas en evidencia obtenida en ensayos clínicos, demostrando que diversas terapias adyuvantes pueden reducir el riesgo de recaída e incrementar la duración de sobrevida, las guías no intentan ser utilizadas en todos los pacientes porque las circunstancias, actitudes hacia el tratamiento y la disponabilidad de recursos pueden variar sistemáticamente entre individuos en diferentes partes del mundo. (JCO Vol21, N17. Sep 1, 2005).

Categoría de riesgo	
Riesgo Bajo[a]	**Nódulos negativos y todos los siguientes criterios**
	Tamaño tumoral patológico ≤ 2cm, y Grado 1,[b] y Ausencia de invasión vascular peritumoral[c], y HER2/neu ni sobreexpresado, ni amplificado[d] Edad ≥ 35 años
Riesgo Intermedio[e]	**Nódulos negativos y al menos uno de los siguientes criterios**
	Tamaño tumoral patológico > 2 cm, o Grado 2-3, [b]o Presencia de invasión vascular peritumoral[c], o Sobreespresión o amplificación del gen HER2/neu[d], o
	Edad < 35 años
	Nodulos positivos(1-3 ganglios), y
	ñññññ
Riesgo Alto	**Nodulos positivos (1-3 ganglios) y**
	Sobreexpresión o amplificación de HER2/neu[4]
	Nodulos positivos (4 o más ganglios)

[a] Algunos miembros del panel observaron que los tumores pT1a y pT1b, con nodulos negativos representan riesgo bajo incluso los casos de alto grado y/o edad joven.
[b] Grado histológico y/o nuclear.
[c] La invasión peritumoral vascular fue considerada controversial, como una caracteristica discriminatoria de riesgo elevado; su presencia definio el riesgo intermedio para enfermedad con nodulos negativos, pero no influencio la cetegoria de riesgo para enfermedad con nodulos positivos.
[d] La sobreexpresion o amplificación del HER2/neu, debe ser determinada mediante ensayos de control de calidad usando inmunohistoquimica o análisis de hibridación in situ en fluorescencia.
[e] Observen que la categoria de riesgo intermedio incluye tanto nodulos negativos como nodulos positivos(1 a 3 ganglios comprometidos).
pT, tamaño del tumor patológico.

Grupo de Riesgo	Tratamiento de acuerdo a la respuesta a la terapia endocrina[b].				
	Con Respuesta endocrina		Con respuesta endocrina incierta		Sin Respuesta endocrina
	Premenopausica	Postmenopausica	Premenopausica	Postmenopausica	Premenopausica ó Posmenopausicas
Riesgo bajo.	Tamoxifeno o Nil[c] o GnRHa[c]	Tamoxifeno o Inhibidor de Aromatasa o Nilc	Tamoxifeno o Nilc o analogos GnRH	Tamoxifeno o Inhibidor de Aromatasa o Nil[c]	No aplicable
Riesgo intermedio[d]	Tamoxifeno (+/- supresión ovarica)[e] (+/- QT[f]) o QT[f]→Tamoxifeno[e] (+/- supresion ovarica), o Tamoxifeno, o supresión ovarica[g].	Tamoxifeno, o Inhibidor de Aromatasa, o QTf→Tamoxifenoe, o QTf→Inhibidor de Aromatasa Indicación de cambio a un Inhibidor de Aromatasa luego deTamoxifeno: Exemestane o Anastrozol luego de 2 a 3 años y Letrozole luego de 5 años.	QTf→Tamoxifenoe (+/- supresion ovarica) o Tamoxifenoe +/- supresión ovarica(+/- QTf), o QTf → (Inhibidor de Aromatasa + supresion ovarica)c. Supresion ovaricag.	QT[f]→ Inhibidor de Aromatasa; o QT[f]→Tamoxifeno[e] Indicación de cambio a un Inhibidor de Aromatasa luego deTamoxifeno: Exemestane o Anastrozol luego de 2 a 3 años y Letrozole luego de 5 años.	QT Regimenes: AC[d], CMF[d]; AC o A→CMF;FEC (dia 1 cada 21 dias); (Regimenes que contengan Taxanos: AC o A→Paclitaxel, FEC_{100}→ Docetaxel, TAC)
Riesgo alto	QT[f]→ Tamoxifeno[e], o QT[f]→Tamoxifeno[e] + supresion ovarica, o QT[f]→(Inhibidor de Aromatasa + supresion ovarica)[c]	QTf→Tamoxifenoe, o QTf→Inhibidor de Aromatasa Indicación de cambio a un Inhibidor de Aromatasa luego deTamoxifeno: Exemestane o Anastrozol luego de 2 a 3 años y Letrozole luego de 5 años.	QTf→Tamoxifenoe, o QTf → Tamoxifenoe + supresion ovarica, o QTf→ (Inhibidor de Aromatasa + supresion ovarica)c.	QT[f] → Inhibidor de Aromatasa; o QT[f] → Tamoxifeno[e] Indicación de cambio a un Inhibidor de Aromatasa luego deTamoxifeno: Exemestane o Anastrozol luego de 2 a 3 años y Letrozole luego de 5 años.	QT Regimenes: AC, o A→CMF;CEF o CAF (dia 1 & 8 cada 28 dias); FEC (dia 1 cada 21 dias); Regimenes que contengan Taxanos: AC o A→Paclitaxel, FEC_{100}→ Docetaxel, TAC; (Regimenes con densidad de dosis)

Tratamiento Adyuvante sistémico para pacientes con Cáncer de Mama operable[a] según St. Gallen 2005

Esta tabla no incluye información sobre el tratamiento adyuvante con trastuzumab para pacientes que sobre expresan HER2/neu. Cada tratamiento deberá ser discutido con aquellas pacientes en base a la información de estudios clinicos presentados en ASCO (Mayo 2005) y deacuerdo a la disponibilidad de trastuzumab como tratamiento adyuvante.

El parentesis indica preguntas con respuestas pendientes en estudios clinicos activos.

[a] Ir a tabla 1 para discusiones respecto a cirugia, radiación, tratamiento sistémico prequirurgico, terapia biológica, especificos regimenes de quimioterapia.

[b] Ir al texto para definiciones de respuesta a endocrinoterapia.

[c] Indica una opción alteranativa de tratamiento en caso de contraindicaciones medicas, preferencia del paciente o del médico.

[d] Algunos panelistas recomiendan que todo paciente con nodulos positivos (independientemente el número de nodulos positivos) deben ser tratados deacuerdo a la guias para pacientes de alto riesgo, y que los regimenes de AC y CMF deben ser eliminados de la lista de quimioterapia aceptable.

[e] Pacientes que reciben quimioterapia no deben iniciar tamoxifeno hasta la finalización de su tratamiento con quimioterapia.

[f] El punto de partida para considerar el uso de quimioterapia mas endocrinoterapia dependerá del grado de confianza a la respuesta endocrina. El uso de terapia endocrina sola puede ser justificado tomando en cuenta las siguientes consideraciones: Relativamente bajo riesgo, edad, efectos tóxicos, implicaciones socio económicas y preferencia del paciente.

[g] Si se considera supresión ovárica, el adicionar tamoxifeno, podria mejorar resultados luego de quimioterapia. El uso de analogos del GnRH solo, ha mostrado ser tan efectivo como la quimioterapia y podria ser tomado como una opción de tratamiento adyuvante en el caso que tamoxifeno no este indicado o no sea deseado.

QT, quimioterpia(A, Antraciclinas: Adriamicina o Epirrubicina; Epirrubicina mencionada tanto como E en CEF y FEC); GnRH, hormona liberadora de gonadotrofina (investigaciones fueron realizadas usando goserelin); AC, Doxorrubicina o Epirrubicina mas Ciclofosfamida; CMF, Ciclofosfamida, Metotrexate y 5FU; FEC, 5FU, Epirrubicina y Ciclofosfamida; FEC_{100}, 5FU, Epirrubicina 100mg/m2 y Ciclofosfamida; TAC, Docetaxel, Doxorrubicina, Ciclofosfamida; CAF, Ciclofosfamida, Adriamicina y 5FU, Inhibidores de Aromatasa (Anastrozole, Exemestane, Letrozole).

[b] **Respuesta Endocrina**

Se definieron tres categorías de repuesta:

(i) **Respuesta endocrina**: Las células expresan receptores de hormona esteroide (diagnósticadas con métodos bioquímicos o de inmunohistoquímica apropiados) y para aquellos es probable que la terapia endocrina sea efectiva en mejorar la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

(ii) **Respuesta endocrina incierta**: Las células expresan receptores hormonales tanto cuantitativamente bajos como cualitativamente insuficientes para indicar un cambio sustancial en respuesta para la terapia endocrina sola, además sugiere la necesidad de quimioterapia. El límite exacto entre "respuesta endocrina" y "respuesta endocrina incierta" es dudoso, puede bien ser diferente en distintos escenarios clínicos (ej. deacuerdo al número del nodulo linfáticos axilares comprometidos o estado menopáusico).

(iii) **Sin respuesta endocrina:** Las células no expresan receptores hormonales.

b. European Society of Medical Oncology (ESMO 2005)

Categorías de riesgo para pacientes con cáncer de mama sin compromiso ganglionar según ESMO 2005.

Categoría de Riesgo	Tamaño	Receptores Hormonales	Grado Histológico	Edad	Comentario
Bajo Riesgo	<2cm	Positivo	1	≥35a	Deben estar presentes todos los factores
Riesgo Alto	≥2cm	Negativo	2- 3	>35a	Al menos uno de los factores presentes

Tratamiento Adyuvante sistémico para pacientes con Cancer de Mama operable según ESMO 2005

Pacientes con Ganglios Negativos (N0)	
Bajo riesgo (= con respuesta endocrina)	Tamoxifeno o nada.
Alto riesgo, con respuesta endocrina	
Premenopausica	Quimioterapia, Ablación ovárica → tamoxifeno, o Quimioterapia → tamoxifeno, o Ablación ovarica
Postmenopausica	Tamoxifeno, o Quimioterapia → tamoxifeno
Alto riesgo, sin respuesta endocrina.	
Premenopausica	Quimioterapia.
Postmenopausica	Quimioterapia.
Pacientes con ganglios positivos (N+)	
Con respuesta endocrina	
Premenopausica.	Quimioterapia → tamoxifeno +/- ablación ovárica
Postmenopausica.	Quimioterapia → tamoxifeno +/- ablación ovárica; o Tamoxifeno* sólo
Sin respuesta endocrina.	
Premenopausica.	Quimioterapia.
Postmenopausica.	Quimioterapia.

*** En pacientes posmenopausicas podria considerarse los Inhibidores de Aromatasa (Anastrozol, Letrozol, Exemestane) como una alternativa.**

c. National Cancer Institute (NCI/PDQ 2005). [20]

Las guías del NCI/PDQ están basadas parcialmente en las guías de St Gallen 2005 con algunas modificaciones significativas. Se ha dividido a los pacientes sin compromiso ganglionar en tres categorías de riesgo:

Riesgo	Tamaño	Recept. Hormonales.	Grado Histológico
Bajo	≤10 mm	RE ó RP positivo	1
Intermedio	11- 20 mm	RE ó RP positivo	1- 2
Alto*	>20 mm	RE y RP negativo	2- 3

*Al menos uno de las características negativas en las filas.

Tratamiento Adyuvante sistémico para pacientes con Cancer de Mama operable según NCI 2005

Características	Bajo Riesgo	Riesgo Intermedio	Alto riesgo	Nodulos Positivos
Premenopausica				
ER ó PgR positivo	Nada ó Tamoxifeno	Tamoxifeno + Quimioterapia, Tamoxifeno sólo, supresión ovarica, analogos GnRH.	Quimioterapia + Tamoxifeno, o Quimioterapia + Ablación ovárica, o Quimioterapia + GnRH, o Quimioterapia + tamoxifeno + Ablacion ovarica, o Quimioterapia + Tamoxifeno + GnRH, o Ablación ovárica sóla o con tamoxifeno o GnRH sóla o combinado con Tamoxifeno.	Quimioterapia + Tamoxifeno, o Quimioterapia + Ablación ovárica, o Quimioterapia + GnRH, o Quimioterapia + tamoxifeno + Ablacion ovarica, o Quimioterapia + Tamoxifeno + GnRH, o Ablación ovárica o GnRH sóla o combinado con Tamoxifeno.
ER ó PgR negativo	N/A	N/A	Quimioterapia	Quimioterapia
Postmenopausica				
ER ó PgR positivo	Ninguno o tamoxifeno.	Tamoxifeno + Quimioterapia, o tamoxifeno sólo.	Tamoxifeno + Quimioterapia, o tamoxifeno sólo.	Tamoxifeno + Quimioterapia, o tamoxifeno sólo.
ER ó PgR negativo	N/A	N/A	Quimioterapia	Quimioterapia
>70 años	Nada o tamoxifeno.	Tamoxifeno sólo, o tamoxifeno + Quimioterapia.	Tamoxifeno sólo, considerar quimioterapia si los R ER/PG son negativos.	Tamoxifeno sólo, considerar Quimioterapia si os R ER/PG son negativos.

d. National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2005).

La siguiente tabla es un resumen de las guías del NCCN revisadas y publicadas en la página web en el año 2005. Este resumen nos permite compararlo con otro grupo de guías, no intentando reproducirlas formalmente. Las guías del NCCN estratifican pacientes por compromiso ganglionar, sub tipo histológico, tamaño del tumor y estado de los receptores hormonales, agrupando a los pacientes en seis grupos básicos:

Grupo	Características
A	T1a o microinvasivo, con pN0 (sin importar ER ó PR). T1b con pN0, sin características desfavorables (infiltración angiolinfática, ausencia de ER, grado histológico o nuclear alto, sobreexpresión de Her2). Primario <10 mm, pN0 con histología tubular o coloide.
B	T1a ó microinvasivo, con pN1 mic (si ER ó PR son positivos). T1b con pN1mic (metástasis nodal< o = 2 mm de tamaño), sin características desfavorables (infiltración angiolinfática, ausencia de ER, grado histológico o nuclear alto, sobreexpresión de Her2), con RE o RP positivos.
C	T1b con pN0 o pN1mic con tumores moderada o pobremente diferenciados o con características desfavorables, que son ER o PR desfavorables.
D	Pacientes con tumores >1cm (T1c ó mayores) que son ER o PR positivos, sin importar ER o PR.
E	Pacientes con tumores T1a que son pN1mic, y ER y PR negativos. Pacientes con tumores T1b que son pN0 ó pN1mic, y son ER y PR negativos.
F	Pacientes con tumores >1cm de tamaño (T1c y mayores) que son ER y PR negativos, sin importar el status ganglionar. Pacientes con 1 o más metástasis ganglionar, > 2 mm de tamaño con ER y PR negativos.

Tratamiento Adyuvante Sistémico para pacientes con Cáncer de Mama operable según NCCN 2005

Grupos	Tratamiento Adyuvante
A	No se recomienda tratamiento adyuvante (aunque se podría considerar tamoxifeno si ER o PgR son positivos).
B	Se considera tratamiento hormonal, pero no se recomienda quimioterapia.
C	Se recomienda tratamiento hormonal y se considera quimioterapia.
D	Se recomienda tratamiento hormonal y quimioterapia adyuvante.
E	Considerar tratamiento con quimioterapia.
F	Se recomienda tratamiento con quimioterapia.

B. Recomendaciones

En el Departamento de Medicina Oncológica del INEN, se siguen los criterios de riesgo y las líneas de tratamiento recomendados por el Panel de Expertos de St Gallen 2005 con algunas variaciones, lo cual se describe a continuación. Cabe recalcar que los regímenes que se encuentran en negritas son los que se recomiendan a primera instancia.

I. Con Respuesta Endocrina:

a. Mujeres Premenopausicas

a. Bajo Riesgo:

i. **Tamoxifeno 20 mg/día x 5 años**

ii. Observacion

iii. Ablacion ovarica: quirúrgica ó médica (Triptorelina 3.75mgr IM cada 4 sem.- Goserelina 3.6 mg sc cada 4 sem.- Goserelina de depósito cada 3 meses) + tamoxifeno 20 mg/dia por 5 años [22]

b. Riesgo Intermedio:

i. Tamoxifeno 20 mg/día x 5 años ± ablación ovárica quirúrgica ó médica ± quimoterapia con:

a. Adriamicina 60mg/m2 mas ciclofosfamida 600mg/m2 (AC) por 1 día cada 3 semanas por 4 cursos.

b. Regimenes Alternativos (En caso de no poder utilizar antraciclinas): Ciclofosfamida 100mg/m2/día VO por 14 días- Metotrexate 40mg/m2 EV día 1 y 8- 5 FU 600mg/m2 día 1 y 8 cada 4 semanas (CMF clásico) [24] por 6 cursos.

*El tratamiento con Tamoxifeno no deberá ser iniciado antes de finalizar la quimioterapia.

ii. AC cada 3 semanas por 4 cursos ó CMF clásico (en caso de no poder utilizar antraciclinas) cada 4 semanas por 6 cursos, luego de terminada la quimioterapia iniciar Tamoxifeno 20 mg/día x 5 años.

iii. Tamoxifeno 20 mg/dia por 5 años.

iv. Ablación ovárica: quirúrgica ó médica.El uso de tamoxifeno, podria mejorar resultados luego de quimioterapia. El tratamiento con analogos del GnRH solo, ha mostrado ser tan efectivo como la quimioterapia y podría ser tomado como una opción de tratamiento adyuvante en el caso que tamoxifeno no este indicado.

c. Alto Riesgo:

i. Quimioterapia que incluya antraciclinas y taxanos:

a. Régimen CALGB 9311 [27]**: AC cada 3 semanas por 4 cursos seguido de Paclitaxel 175mgr/m2 cada 3 semanas por 4 cursos; luego tamoxifeno 20 mg/dia por 5 años.**

b. Regimen del CALGB 9741 [28]: AC (Adriamicina 60mgr/m2 Bolo por 1 día- Ciclofosfamida 600mgr/m2 Bolo por 1 día) cada 2 semanas por 4 cursos, seguido de Paclitaxel 175mgr cada 2 semanas por 4 cursos; CGSF 5 microgramos/kgr del día 3 al 10 de cada curso de quimioterapia, luego tamoxifeno 20 mg/dia por 5 años.

c. Regimen NSABP B28 [29]: AC (Adriamicina 60mgr/m2 Bolo por 1 día- Ciclofosfamida 600mgr/m2 Bolo por 1 día) cada 3 semanas por 4 cursos, seguido de Paclitaxel 225mgr/m2 cada 3 semanas por 4 cursos, luego tamoxifeno 20 mg/día por 5 años.
d. Regimen BCIRG 001 [30]: Docetaxel 75mgr/m2- Adriamicina 50mgr/m2- 5FU 500mgr/m2 cada 3 semanas por 6 cursos, luego tamoxifeno 20 mg/dia por 5 años.
e. Regimen de Mobus [32]: Adriamicina 75 mgr/m2- Paclitaxel 225mgr/m2- Ciclofosfamida 2500mgr/m2 seguido de CSF- G 5µg/kg/día SC del día 3 al 10; cada 2 semanas por 4 cursos, seguida de tamoxifeno 20 mg/día por 5 años.
f. Bonadonna modificado: Adriamicina 75 mg/m2 cada 3 semanas por 4 cursos, seguido de Ciclofosfamida 600 mg/m2 + Metotrexate 40 mg/m2 + 5-Fluoracilo 600 mg/m2 día 1 y 8 cada 4 semanas por 4 cursos de tratamiento.

ii. Podrán ser utilizados los siguientes regimenes de quimioterapia, seguidos de tamoxifeno 20 mg/día + Ablación ovárica:
   a. ***Régimen CALGB 9311*** [27]
   b. Regimen del CALGB 9741 [28]
   c. Regimen NSABP B28 [29]
   d. Regimen BCIRG 001 [30]
   e. Regimen de Mobus [32]
   f. Bonadonna modificado

iii. Podrán ser utilizados los siguientes regimenes de quimioterapia, seguidos de Inhibidores de aromatasa (anastrozole 1mgr/día VO, letrozole 2.5mgr/día VO, exemestane 25mgr/día VO) [22,23] + ablación ovárica:
   a. ***Régimen CALGB 9311*** [27]
   b. Regimen del CALGB 9741 [28]
   c. Regimen NSABP B28 [29]
   d. Regimen BCIRG 001 [30]
   e. Regimen de Mobus [32]
   f. Bonadonna modificado

   HER – 2 Sobreexpresado (erb B2 +++ por inmunohistoquímica, erb B2 + ó ++ con estudio FISH confirmatorio de positividad).
   - Trastuzumab* 4 mg/kg Infusión 90 min. como dosis inicial y 2 mg/kg Infusión de 30 min. Semanal posteriormente en forma concomitante con QT.
   - Trastuzumab* 8 mg/m2 de carga inicial y posteriormente 6 mg/m2 cada 21 días.

   *Las pacientes candidatas a recibir trastuzumab deberán tener una evaluación cardiológica previa, con EKG, eco cardíaco o MUGA.

b. Mujeres Postmenopausicas
   a. Bajo Riesgo:

i. Tamoxifeno 20 mg al dia x 5 años
ii. **Inhibidores de aromatasa** (anastrozole 1mgr/día VO, letrozole 2.5mgr/día VO, exemestane 25mgr/día VO) [22,23] x 5 años
iii. Observación

b. Riesgo Intermedio:
i. Tamoxifeno
ii. Inhibidores de aromatasa (anastrozole 1mgr/día VO, letrozole 2.5mgr/día VO, exemestane 25mgr/día VO) [22,23] x 5 años
iii. Quimioterapia con AC por 1 día cada 3 semanas por 4 cursos, o CMF modificado: Ciclofosfamida 600 mg/m2 + Metotrexate 40 mg/m2 + 5-Fluoracilo 600 mg/m2, día 1 y 8 cada 4 semanas xpor 6 cursos, seguidos de Tamoxifeno 20 mg al día por 5 años.
i. Quimioterapia con AC por 1 día cada 3 semanas por 4 cursos, ó CMF modificado por 6 cursos, seguidos de Inhibidores de aromatasa (anastrozole 1mgr/día VO, letrozole 2.5mgr/día VO, exemestane 25mgr/día VO) [22,23] x 5 años
Indicación de cambio a inhibidores de aromatasa como exemestane o anastrozole luego de 2 a 3 años de tamoxifeno, y letrozole luego de 5 años de tamoxifeno.

c. Alto Riesgo:
i. Quimioterapia que contenga taxanos seguida de tamoxifeno 20 mg al día por 5 años. Podrían ser utilizados los siguientes regímenes:
a. ***Régimen CALGB 9311*** [27]
b. Regimen del CALGB 9741 [28]
c. Regimen NSABP B28 [29]
d. Regimen BCIRG 001 [30]
e. Regimen de Mobus [32]
f. ***Bonnadona Modificado***
ii. Quimioterapia que contenga taxanos seguida de Inhibidores de aromatasa (anastrozole 1mgr/día VO, letrozole 2.5mgr/día VO, exemestane 25mgr/día VO) [22,23] x 5 años.
Podrían ser utilizados los siguientes regímenes:
a. ***Régimen CALGB 9311*** [27]
b. Regimen del CALGB 9741 [28]
c. Regimen NSABP B28 [29]
d. Regimen BCIRG 001 [30]
e. Regimen de Mobus [32]
f. ***Bonnadona modificado***
Indicación de cambio a inhibidores de aromatasa como exemestane o anastrozole luego de 2 a 3 años de tamoxifeno, y letrozole luego de 5 años de tamoxifeno.

d. Mujeres Postmenopausicas
i. 9311 o bonadonna

ii.

a. Riesgo Mínimo (Criterios de St. Gallen) y HER-2 (-):
   a. Tamoxifeno 20 mgr/día por 5 años.
b. Riesgo Promedio (Criterios de St. Gallen) o HER-2 (+): erb B2 +++ por inmunohistoquímica, y erb B2 + ó ++ con estudio FISH confirmatorio de positividad [21]:
   a. Adriamicina 60mgr/m2 mas ciclofosfamida 600mgr/m2 (AC) por 1 día cada 3 semanas por 4 cursos, luego de terminada la quimioterapia iniciar tamoxifeno por 5 años y/o Ablación ovárica.
   b. Tamoxifeno 20 mg/dia por 5 años (No recomendable en presencia de Her 2 (+)).
   c. Ablacion ovarica.

iii. Enfermedad no Hormono- sensible (Receptores de estrógeno y/o progesterona determinado por inmunohistoquímica <10%)
   a. Riesgo Mínimo (Criterios de St Gallen): No aplicable.
   b. Riesgo Promedio (Criterios de St Gallen) :
      a. AC por 4 cursos.

      Regimenes Alternativos: En caso de no poder utilizar antraciclinas)
      b. Ciclofosfamida 100mgr/m2/día VO por 14 días- Metotrexate 40mgr/m2 EV día 1 y 8- 5 FU 600mgr/m2 día 1 y 8 cada 4 semanas (CMF clásico) [24] por 6 cursos.

c. Riesgo Internmedio.

i. Enfermedad Hormono- sensible.
   a. Riesgo Mínimo (Criterios de St. Gallen) y HER-2 (-): tamoxifeno 20 mg/dia por 5 años.
   b. Riesgo Promedio (Criterios de St. Gallen) ó HER-2 (+):
      a. AC cada 3 semanas por 4 cursos, luego de terminada la quimioterapia iniciar, tamoxifeno por 5 años. En caso de encontrarse Her- 2 (+) se recomienda inhibidores de aromatasa (anastrozole 1mgr/día VO, letrozole 2.5mgr/día VO, exemestane 25mgr/día VO) [22,23] en vez de tamoxifeno.
      b. Inhibidores de la aromatasa (recomendado en presencia de Her-2 (+)); o tamoxifeno, durante 5 años.

ii. Enfermedad no Hormono- sensible.
   a. Riesgo Mínimo (Criterios de St Gallen): No aplicable.
   b. Riesgo Promedio (Criterios de St Gallen):
      a. AC por 4 cursos.

Regimenes Alternativos: En caso de no poder utilizar antraciclinas)

b. CMF clasico por 6 cursos.

b. Indicaciones para tratamiento complementario con Radioterapia [25]:

- Tumor mayor de 5 cm.
- Márgenes positivos.
- Extensión ganglionar axilar extracapsular.
- Cirugía conservadora.

d. Riesgo Internmedio

a.

II. Respuesta Endocrina Incierta

a. Premenopáusicas.

i. Enfermedad Hormono- sensible:

1. Ganglios 1-3:

a. AC por 4 cursos mas tamoxifeno 20mgr/día por 5 años, +/- ablación ovárica (quirúrgica o médica (Triptorelina 3.75mgr IM cada 4 sem.- Goserelina 3.6 mg sc cada 4 sem.- Goserelina de deposito cada 3 meses).

Regimenes Alternativos: En caso de no poder utilizar antraciclinas)

b. CMF clásico (recomendado en Her-2 (-)) por 6 ciclos mas tamoxifeno 20mgr/día por 5 años, +/- ablación ovárica.

c. Paclitaxel 175mgr/m2 (recomendado en Her-2 (+)) cada 21 días por 4 cursos seguido de tamoxifeno 20mgr/día por 5 años, +/- ablación ovárica.

d. Ablación ovárica mas tamoxifeno

2. Ganglios 4- 9:

a. *Régimen CALGB 9311* [27]: AC cada 3 semanas por 4 cursos seguido de Paclitaxel 175mgr/m2 cada 3 semanas por 4 cursos; luego tamoxifeno 20 mg/dia por 5 años +/- ablación ovárica.

b. *Regimen Bonnadona modificado*: Adriamicina 75mgr/m2 dividido en 2 días cada 3 semanas por 4 cursos- CMF clásico: Ciclofosfamida 100mgr/m2/día VO por 14 días- Metotrexate 40mgr/m2 EV día 1 y 8- 5 FU 600mgr/m2 día 1 y 8 cada 4 semanas por 3 cursos), luego tamoxifeno 20mgr/día por 5 años +/- ablación ovárica.

Regímenes Alternativos:

c. *Regimen del CALGB 9741* [28]: AC (Adriamicina 60mgr/m2 Bolo por 1 día- Ciclofosfamida 600mgr/m2 Bolo por 1 día) cada 2 semanas por 4

cursos, seguido de Paclitaxel 175mgr cada 2 semanas por 4 cursos; CGSF 5 microgramos/kgr del día 3 al 10 de cada curso de quimioterapia, luego tamoxifeno 20 mg/dia por 5 años +/- ablación ovárica.

d. *Regimen NSABP B28* [29]: AC (Adriamicina 60mgr/m2 Bolo por 1 día- Ciclofosfamida 600mgr/m2 Bolo por 1 día) cada 3 semanas por 4 cursos, seguido de Paclitaxel 225mgr/m2 cada 3 semanas por 4 cursos, luego tamoxifeno 20 mg/dia por 5 años +/- ablación ovárica.

e. *Regimen BCIRG 001* [30]: Docetaxel 75mgr/m2- Adriamicina 50mgr/m2- 5FU 500mgr/m2 cada 3 semanas por 6 cursos, luego tamoxifeno 20 mg/dia por 5 años +/- ablación ovárica.

f. *Regimen Seidman* [31]: Paclitaxel 80 mgr/m2 semanal por 12 semanas, luego tamoxifeno 20 mg/dia por 5 años +/- ablación ovárica.

3. Ganglios 10 o más:

g. *Regimen de Mobus* [32]: Adriamicina 75 mgr/m2- Paclitaxel 225mgr/m2- Ciclofosfamida 2500mgr/m2 seguido de CSF- G 5µg/kg/día SC del día 3 al 10 cada 2 semanas por 4 cursos.

ii. Enfermedad no Hormono- sensible.

1. Ganglios1-3:

a. AC cada 3 semanas por 4 Cursos.
Regimenes Alternativos: En caso de no poder utilizar antraciclinas).

b. CMF clásico (recomendado en Her-2 (-)) por 6 ciclos.

c. Paclitaxel 175 mgr/m2 cada 21 días (recomendado en Her-2 (+)) por 4 cursos.

2. Ganglios 4- 9:

a. *Régimen CALGB 9311.*

b. *Regimen de Bonadona.*

Regímenes Alternativos:

c. *Regimen CALGB 9344.*

d. *Regimen CALGB 9741.*

e. *Regimen NSABP B28.*

f. *Regimen BCIRG 001.*

g. *Regimen Seidman.*

3. Ganglios 10 ó más:

a. *Regimen de Mobus.*

vi. Indicaciones de radioterapia:

- Tumor >5 cm.
- Márgenes positivos.

- Compromiso ganglionar axilar mayor de 3.
- Extensión ganglionar axilar extracapsular.
- Cirugía conservadora

b. Postmenopausicas.

i. Enfermedad Hormono- sensible.

1. Ganglios 1-3:

1. AC cada 3 semanas por 4 cursos, luego inhibidores de Aromatasa o tamoxifeno 20 mgr/día, ambos por 5 años; o terapia hormonal extendida (Tamoxifeno 20mgr/día por 5 años, seguido por Letrozole 2.5 mg/día por 5 años más [33]
2. Regímenes Alternativos: En caso de no poder utilizar antraciclinas).
3. CMF clásico por 6 ciclos (recomendado en Her-2 (+)) luego inhibidores de Aromatasa o tamoxifeno 20 mgr/día, ambos por 5 años; o terapia hormonal extendida.
4. Paclitaxel 175mgr/m2 cada 3 semanas por 4 cursos (recomendado en Her-2 (+)) seguido de Inhibidores de Aromatasa (recomendado en Her-2 (+)) o tamoxifeno, ambos por 5 años; o terapia hormonal extendida.

4. De no calificar para quimioterapia: Inhibidores de aromatasa (recomendado en Her-2 (+)) o tamoxifeno 20mgr/día, ambos por 5 años; o terapia hormonal extendida.

2. Ganglios 4- 9.

- *Regimen de Bonadona modificado* seguido de inhibidores de aromatasa o tamoxifeno por 5 años; o terapia hormonal extendida.
- *Regimen CALGB 9344* seguido de inhibidores de aromatasa o tamoxifeno por 5 años; o terapia hormonal extendida.
- *Regimen CALGB 9741* seguido de inhibidores de aromatasa o tamoxifeno por 5 años; o terapia hormonal extendida.
- *Regimen NSABP B28* seguido de inhibidores de aromatasa o tamoxifeno por 5 años; o terapia hormonal extendida.
- *Regimen BCIRG 001* seguido de inhibidores de aromatasa o tamoxifeno por 5 años; o terapia hormonal extendida.
- *Regimen Seidman*: seguido de inhibidores de aromatasa o tamoxifeno por 5 años; o terapia hormonal extendida.

5. Ganglios 10 o más:

Regimen de Mobus seguido de inhibidores de aromatasa o tamoxifeno por 5 años; o terapia hormonal extendida.

ii. Enfermedad No Hormono- Sensible.

1. Ganglios 1-3.

d. AC cada 3 semanas por 4 Cursos.

Regimenes Alternativos: En caso de no poder utilizar antraciclinas.

e. CMF clásico por 6 ciclos

f. *Regimen Seidman.*

2. Ganglios 4- 9.

h. *Regimen de Bonadona.*

i. Regimen CALGB 9344.

j. Regimen CALGB 9741.

k. Regimen NSABP B28.

l. Regimen BCIRG 001.

m. *Regimen Seidman*:

3. Ganglios 10 o más:

b. *Regimen de Mobus.*

iiii. Indicaciones de Radioterapia:

- Tumor >5 cm.
- Márgenes positivos.
- Compromiso ganglionar axilar mayor de 3.
- Extensión ganglionar axilar extracapsular.
- Cirugía conservadora.

5.1.2.2. Tratamiento de radioterapia.

A. Radioterapia en cirugía de conservación [34]

Radioterapia al primario: Se debe administrar radioterapia externa dirigida a toda la mama a una dosis total de 50- 50.4 Gy en fracciones de 1.8- 2 Gys por 5 a 5.5 semanas, con un boost complementario al lecho quirúrgico de 10-16 Gys. **Radioterapia a región axilar:** No se recomienda la irradiación ganglionar regional para aquellos pacientes con ganglios axilares histológicamente negativos, debido a que la adición de irradiación ganglionar regional no disminuye significativamente el riesgo de recurrencia ganglionar regional o en la mama excepto en aquellos casos infrecuentes de T3N0. No existen datos suficientes acerca del rol de irradiación ganglionar luego de la disección del ganglio centinela.

El rol de la irradiación ganglionar regional en pacientes con cáncer de mama en estadíos tempranos y con ganglios positivos aún es controversial. El riesgo de recurrencia ganglionar es bajo en pacientes con uno a tres ganglios positivos luego de disección axilar completa de los niveles I y II, por lo que el rol de la irradiación ganglionar regional en estos pacientes es aún incierto. Uno de los factores que pueden influenciar la decisión de irradiación en estos casos es la presencia de extensión extracapsular.

Se recomienda la irradiación ganglionar regional en mujeres con cuatro o más ganglios positivos. No existe un consenso acerca de la técnica recomendada para irradiación ganglionar regional. En la mayoría de

instituciones, los campos tangenciales opuestos usados para tratar la mama comprometen el nivel I y parte o todo el nivel II de la axila.
No existe consenso acerca de cuando utilizar campo axilar total, el cual se extiende hacia el borde lateral del campo supraclavicular, abarcando generalmente el tercio inferior de la cabeza humeral. En relación a cuando tratar toda la axila, no está claro su beneficio respecto a sobrevida y/o control. La irradiación a toda la axila está indicada en la mayoría de pacientes con cáncer invasivo en la que la disección axilar ha sido omitida, es inadecuada o incompleta (menos de 12 ganglios en nivel I.) o presencia de ECE en 1 o mas ganglios.
Radioterapia a región supraclavicular ipsilateral: Involucra a los ganglios axilares del nivel III y los ganglios verdaderamente supraclaviculares, los cuales se localizan medialmente (esta indicada en caso de encontrarse más de 3 ganglios axilares comprometidos): la dosis será 4500- 5000 cGys en fracciones de 180- 200 cGys.
Radioterapia a la región mamaria interna: Aunque la evidencia clínica de recurrencia en los ganglios de la mamaria interna es rara, no existe un consenso sobre el tratamiento a los ganglios de esta región. Se puede utilizar dosis de 50 a 50.4 Gys ofrecidos en 1.8- 2 Gys por fracción diaria cuando el tumor esté localizado en los cuadrantes internos o retroareolar. La técnica será combinada con fotones de 6 Mev de acuerdo a la profundidad de las estructuras de la arteria mamaria interna obtenida por la TAC hasta los 20 Gys y luego electrones de 9 a 12 Mev hasta completar la dosis total prescrita, evitando la creacion de puntos calientes o frios con una correcta angulacion.

B. Radioterapia luego de mastectomía [35]

Radioterapia a la parrilla costal: La dosis será 4500- 5000 cGys en fracciones de 180 a 200 cGys empleando electrones de acuerdo a la profundidad de la estructura a irradiar. A falta de éstos se podrá utilizar fotones con haces tangenciales opuestos angulados
Radioterapia a la región axilar: En caso de no haber realizado disección axilar o en la situación de encontrar extensiòn extracapsular en uno o más ganglios disecados, se debe administrar una dosis total de 5000-5040 cGys en fraccionamiento convencional con la posibilidad de usar entradas anteriores y posteriores de acuerdo al espesor de la anatomia de la piramide axilar.
Radioterapia a región supraclavicular ipsilateral: Igual que lo mencionado en cirugía de conservación.
Radioterapia a la región mamaria interna: Igual que lo mencionado en cirugía de conservación.

Al concluir la Radioterapia regresará al Departamento de STM.

5.1.3. Secuencia temporal.

a. Cirugía.
b. Quimioterapia: Inicio dentro de las 4 semanas de la cirugía más extensa.
c. Radioterapia: Inicio dentro de los 6 meses de la cirugía más extensa. [36]
d. Hormonoterapia: Inicio luego de concluir la quimioterapia.

5.2. Tratamiento de cáncer de mama localmente avanzado: EC II B (T3 N0 M0) candidata a cirugía de conservación posterior - IIIA, B y C:

5.2.1. Neoadyuvancia

Requerirán mamografía, ecografía mamaria y Rayos X de tórax al iniciar y finalizar el tratamiento de neoadyuvancia.

Al concluir neoadyuvancia será evaluado por el Departamento STM para decidir conducta.

a. Neoadyuvancia con quimioterapia:

- Régimen de Aberdeen Modificado [37]: AC X 4 seguido Paclitaxel 175-250mgr/m2 cada 21 días por 4 cursos.
- Regimen de INEN [38]: Adriamicina 75mg/m2 Bolo dividido en 2 días, cada 21 días x 4 cursos- CF (Ciclofosfamida 100mgr/m2 x 1 día- 5FU 1000mgr/m2 x 3 días) c/ 21 días por 3-4 cursos.
- Enfermedad con sobre expresión de Her–2 (erb B2 +++ por inmunohistoquímica, y erb B2 + ó ++ con estudio FISH confirmatorio de positividad):
  - Paclitaxel 225mgr/m2 cada 3 semanas por 4 cursos, seguido de FEC (Fluorouracil 500mgr/m2/día por 4 días- Epirubicina 75mgr/m2- Ciclofosfamida 500mgr/m2) cada 3 semanas por 4 cursos. Concomitantemente trastuzumab 4mgr/kgr día 1 y 2mgr/kgr semanal posteriormente por 24 semanas. [39]

b. Neoadyuvancia con Hormonoterapia

- En pacientes postmenopausicas mayores de 60 años con receptor de estrógeno mayor de 50%. Inhibidores de la Aromatasa: Anastrozole 1mgr/día 2.5mgr VO por 4 meses. [40]

c. Neoadyuvancia con Radioterapia (no excluye el uso de hormonoterapia):

Pacientes contraindicados a quimioterapia: Radioterapia locoregional 6000cGys dividido en 30 fracciones a mama comprometida con refuerzo boost al lecho tumoral hasta los 7000cGys en 5 sesiones adicionales, 5000cGys dividido en 25 fracciones al drenaje linfático axilosupraclavicular y un refuerzo a enfermedad Bulky ganglionar presente al iniciar tratamiento hasta alcanzar 6000cGys.

Fraccionamiento alternativo 4500cGys dividido en 15 fracciones a mama comprometida con refuerzo boost al lecho tumoral hasta los 5100cGys en dos sesiones adicionales, 3000cGys dividido en 10 fracciones al drenaje linfático y 1 refuerzo a enfermedad bulky ganglionar presente al momento de iniciar tratamiento hasta alcanzar 3900cGys dividido en 13 sesiones.

5.2.2. Evaluación luego de tratamiento de inducción:

Estadio Clínico II-B: Cáncer de mama localmente avanzado operable

a. Cirugía conservadora respuesta clínica con criterios de conservación de mama.
b. Cirugía radical por pobre respuesta.

Estadio Clínico III-A-B-C Cáncer de mama localmente avanzado irresecable

a. **Cirugía Conservadora:** pacientes con respuesta completa o parcial que alcanzan criterios de cirugía conservadora
b. **Cirugía Radical:** pacientes con respuesta parcial y alcanza criterios de resecabilidad radical
c. **Radioterapia:** pacientes sin criterios quirúrgicos de resecabilidad: Radioterapia convencional Radioterapia locoregional 6000cGys dividido en 30 fracciones a mama comprometida con refuerzo boost al lecho tumoral hasta los 7000cGys en 5 sesiones adicionales, 5000cGys dividido en 25 fracciones al drenaje linfático axilosupraclavicular.
Fraccionamiento alternativo 4500cGys dividido en 15 fracciones a mama comprometida con refuerzo boost al lecho tumoral hasta los 5100cGys en dos sesiones adicionales, 3000cGys dividido en 10 fracciones al drenaje linfático y 1 refuerzo a enfermedad bulky presente al momento de iniciar tratamiento hasta alcanzar 3900cGys dividido en 13 sesiones.

Luego de concluir la radioterapia recibirá:
a. De encontrarse criterios de resecabilidad: Cirugía Radical
b. De no encontrarse criterios de resecabilidad recibirá siguiente linea de quimioterapia.

d. **Quimioterapia- Radioterapia concomitante:**

Radioterapia 45 Gys (25 Fracciones a 180cGy/fracción, a la mama y ganglios axilares) en forma concomitante con Paclitaxel 60mgr/m2 una vez por semana por 8 semanas. [41]

5.2.3. Evaluación luego de Cirugía:

Se evaluará la respuesta patológica (Sistema de Myller- Payne):

a. **Ausencia de respuesta completa patológica:** De no haberse utilizado taxanos recibirá 4- 6 cursos de Paclitaxel 175mgr/m2 cada 21 días seguido de radioterapia (de no haber recibido previamente) según dosificación mencionada previamente.
b. **Respuesta completa patológica:** Radioterapia (de no haber recibido previamente) según dosificación mencionada previamente.

En caso de tumores hormonosensibles recibirán posteriormente tratamiento antihormonal como en pacientes de alto riesgo, pre o postmenopausicas.

5.3. Tratamiento del cáncer de mama avanzado: EC IV

El tratamiento para enfermedad sistémica es paliativo. Los objetivos del tratamiento incluyen mejorar la calidad de vida y prolongar la sobrevida. El tratamiento del cáncer de mama metastático incluye usualmente el tratamiento hormonal y/o quimioterapia con o sin trastuzumab. El tratamiento con radioterapia es parte integral del tratamiento paliativo (ESMO 2005).

Clasificacion de metastasis:

BAJO RIESGO
- Enfermedad con Respuesta Endocrina.
- Enfermedad Osea.
- Enfermedad de Piel y Partes Blandas.

ALTO RIESGO
- Enfermedad sin Respuesta Endocrina.
- Progresión a Hormonoterapia en menos de 3 meses.
- Paciente sintomático por enfermedad.
- Enfermedad Visceral Extensa.

ULTRA ALTO RIESGO
- Enfermedad Pulmonar Linfangítica.
- Enfermedad Leptomeningea.

5.3.1. Tratamiento antihormonal (Enfermedad Hormono- sensible de bajo riesgo).

Pre- menopáusica:

1 Linea: Tamoxifeno 20mgr/día más bloqueo hormonal completo: quirúrgico o médico (Triptorelina 3.75mgr IM cada 4 sem.- Goserelina 3.6 mg sc cada 4 sem.- Goserelina de depósito cada 3 meses).

2 y 3 Linea: De acuerdo a paciente postmenopáusica.

Post- menopausica:

1 Línea: inactivadores de aromatasa (Exemestane 25mgr/día)

2 Línea: tamoxifeno, fulvestrant, inhibidores de aromatasa (Anastrozol 1mgr/día, Letrozol 2.5mgr/día).

3 Línea: progestagenos.

5.3.2. Tratamiento con quimioterapia.

1 Línea:

a. Regímenes basados en antraciclinas.

a.1. Enfermedad de bajo Riesgo
- Adriamicina 75mgr/m2 Bolo dividido en 2 días cada 3 semanas.
- AC (Adriamicina 60mgr/m2- Ciclofosfamida 600mgr/m2) cada 3 semanas.
- FAC (5 FU 500mgr/m2- Adriamicina 50mgr/m2- Ciclofosfamida 500mgr/m2) cada 3 semanas.

a.2. Enfermedad de alto y ultra alto riesgo:
- Adriamicina 50mgr/m2- Paclitaxel 150mgr/m2 cada 3 semanas. [42]
- Adriamicina 45mgr/m2 cada mes- Paclitaxel 80mgr/m2 semanal por 6 semanas seguidas por 2 semanas de reposo y luego semanal por 3 semanas con reposo de 1 semana. [43]
- TAC (Docetaxel 75mgr/m2 Inf 1 hr- Adriamicina 50mgr/m2- Ciclofosfamida 550mgr/m2) cada 3 semanas. [44]

b. Regímenes basados en taxanos:

b.1. Enfermedad de bajo Riesgo:
- Paclitaxel 175- 200 mgr/m2 cada 3 semanas.

- Paclitaxel 80 mgr/m2/día Inf. 1 hr semanal. [45]

b.2. Enfermedad de alto y ultra alto riesgo:

- Docetaxel 75mgr/m2- Capecitabine 1.25 gr/m2 dos veces al día por 14 días cada 3 semanas. [46]
- Paclitaxel 175mgr/m2- Gemcitabina 1200 mgr/m2 día 1 y 8 cada 3 semanas. [47]

2 Línea:

c. Regímenes indicados en refractariedad a taxanos: (Progresión tumoral mientras se encuentra recibiendo taxanos o dentro de los tres meses de la última dosis de taxanos cuando se administra en el grupo metastático. Recurrencia dentro de los 6 meses de la última dosis de taxanos cuando se administra a criterio adyuvante o neoadyuvante.)

- Capecitabine 2.5gr/m2/día x 14 días cada 3 semanas. [48]

d. Otros regímenes de quimioterapia.

d.1. Monodrogas:

- Gemcitabine 800mgr/m2 semanal por 3 semanas cada 28 días.
- Vinorelbine 25mgr/m2 semanal. [50]
- Mitoxantrona 10- 14mgr/m2 cada 21 días. [51]
- Adriamicina liposomal 45- 60 mgr/m2 cada 21 días. [52]

d.2. Combinación de drogas:

- CMF clásico: Ciclofosfamida 100mgr/m2/día VO por 14 días- Metotrexate 40mgr/m2 EV día 1 y 8- 5 FU 600mgr/m2 día 1 y 8 cada 4 semanas
- Cisplatino 30mgr/m2- Paclitaxel 65mgr/m2 semanal. [53]
- Carboplatino 6 AUC- Paclitaxel 175mgr/m2 c/21 días. [54]
- Paclitaxel 40mgr/m2- Vinorelbine 22.5mgr/m2 semanal. [55]
- NFL (Mitoxantrona 12mgr/m2 día 1- 5FU 350mgr/m2/día días 1- 3- Leucovorina 300mgr/día día 1- 3 (1 hora previo a 5FU)) cada 21 días. [56]
- CNF (Ciclofosfamida 500mgr/m2- Mitoxantrona 10mgr/m2- 5FU 500mgr/m2) cada 21 días. [57]
- CMFP (Ciclofosfamida 100mgr/m2 día 1- 14- Metotrexate 40mgr/m2 día 1, 8- 5FU 600mgr/m2 día 1, 8- Prednisona 20mgr VO día 1- 7) cada 28 días. [58]
- MMV (Mitomicina 10mgr/m2 cada 6 semanas- Metotrexate 60mgr/m2 cada 3 semanas- Vinblastina 6mgr/m2 cada 3 semanas). [59]
- Ifosfamida - Vinorelbine (2gr/m- 225mgr/m2) día 1 y 8 cada 21 días. [60]
- FILM (5 FU 750mgr/m2- Leucovorina 200mgr/m2- Mitomicina 6mgr/m2- Ifosfamida 1gr/m2- Rescates de Mesna) cada 21 días. [61]
- Esquema metronómico: Ciclofosfamida 50mgr/día de lunes a domingo- Metotrexate 5mgr/día lunes y martes, en forma continua. [62]

5.3.3. HER-2 Sobreexpresado (erb B2 +++ por inmunohistoquímica, y erb B2 + o ++ con Estudio FISH confirmatorio de positividad):

Añadir al tratamiento con quimioterapia:

- Trastuzumab 4mgr/kgr Inf. 90 min. Como dosis inicial y 2mgr/kgr Inf. 30 min. semanal posteriormente en forma concomitante con Qt. [63]

- Trastuzumab 8mgr/m2 de carga inicial y posteriormente 6mgr/m2 cada 21 días. [64]

Combinaciones aceptadas de quimioterapia y trastuzumab:

- Paclitaxel 80mgr/m2 semanal. [65]
- Gemcitabine 800 mgr/m2 semanal. [66]
- Vinorelbine 25mgr/m2 semanal. [67]
- Docetaxel 80 mgr/m2 c/21 días. [68]
- Carboplatino 6 AUC- Paclitaxel 175mgr/m2 c/21 días. [69]

5.3.4. Indicaciones de tercera linea de quimioterapia. [70]

- Condición clínica: Status performance, porcentaje de baja de peso, enfermedades coexistentes, alteraciones bioquìmicas
- Lineas de quimioterapia previa.
- Número y ubicación de metástasis.
- Respuesta a quimioterapias previas.
- Características de agresividad del tumor primario: Ganglios positivos, tamaño del tumor, grado histológico, receptores hormonales y status Her2.

5.4. Tratamiento de recurrencia locoregional.

Se pueden dividir globalmente en:

1. Lesiones locales limitadas o no extensas, con baja velocidad de crecimiento, sin compromiso metastásico.
2. Lesiones locales avanzadas, extensas o de rápido crecimiento, sin compromiso metastásico.
3. Lesiones locales limitadas o no extensas, con compromiso metastásico.
4. Lesiones avanzadas, extensas o de rápido crecimiento, con compromiso metastásico.

El grupo 1 es patrimonio del tratamiento quirúrgico inicial asociado a otras terapéuticas posteriores de mantenimiento.

En el grupo 2 se indica tratamiento sistémico prequirúrgico, con el fin de:

- Disminuir el tamaño.
- Aumentar la resecabilidad.

En los grupos con compromiso metastásico se instala el tratamiento sistémico quedando la enfermedad local para ser evaluada de acuerdo a eventual respuesta y evolución de la enfermedad.

El tratamiento quirúrgico puede estar indicado con intención de toilette en lesiones refractarias al tratamiento sistémico y/o lesiones sangrantes.

De acuerdo al tratamiento primario y al lugar de la recaída se pueden clasificar en:

A- Recidivas locales.

- Recidivas post-mastectomía.
- Recidivas post- reconstrucción mamaria por mastectomía
- Recidivas post-cirugía conservadora

B- Recidivas regionales.

- Adenopatías axilares
- Adenopatías supraclaviculares
- Adenopatías en mamaria interna

a. Recidivas locales:

Se pueden establecer tres formas de presentación:

1- **Lesiones localizadas o poco extensas sin compromiso de la pared costal ni indicio de crecimiento rápido o agudo**

. Tratamiento quirúrgico que consta de resecciones amplias con margen oncológico confirmado por biopsia por congelación y diferida.

. Consolidación con radioterapia en la zona de la recidiva o en todo el margen de mastectomía con o sin campos ganglionares de acuerdo al caso, con dosis de 50 Gy dividido en 25 sesiones en ambas áreas. Si el margen quirúrgico está comprometido y no se puede ampliar la resección se incrementa la dosis en el lecho quirúrgico a 66 Gy dividido en 33 sesiones, éstas últimas de preferencia con electrones. Esto en el caso de no haber recibido la paciente RT previamente. En estas pacientes puede efectuarse una re-irradiacion considerando la dosis previamente recibida y el tiempo transcurrido desde entonces, debiendo encontrárse a más de 1 mes de concluir la radioterapia previa. Suelen utilizarse dosis algo menores y campos reducidos a la zona de recaída.como 4500cGys dividido en 25 sesiones.

. Tratamiento sistémico de acuerdo al tratamiento previo.

2- **Lesiones extensas o con características de enfermedad aguda**

. Tratamiento sistémico de acuerdo al tratamiento previo.

. Rescate quirúrgico de acuerdo a respuesta, utilizando en general de acuerdo a la extensión de la lesión colgajos miocutaneos para garantizar el margen y la cobertura del defecto.

. Radioterapia como consolidación del tratamiento sistémico en caso de respuesta total o como tratamiento posterior al rescate quirúrgico. Las dosis sugeridas a nivel de pared torácica y regiones ganglionares es de 50 Gy. Si hay masa tumoral residual es 66 Gy.

3- **Lesiones que comprometen pared costal incluyendo el carcinoma "en coraza".**

. Tratamiento sistémico de acuerdo al tratamiento previo.

. Rescate quirúrgico en casos "seleccionados" con criterio paliativo. Las técnicas sugeridas son resecciones amplias de piel y tejidos adyacentes (partes blandas, parrilla costal, etc) y reemplazo con materiales sintéticos como mallas de goretex o meta-crylato y colgajos miocutáneos pediculados o libres de recto abdominal o dorsal ancho.

. Recidivas post- reconstrucción mamaria por mastectomía

En las pacientes reconstruidas y con recidivas locales es importante, para indicar el tratamiento, analizar el tipo de técnica de reconstrucción utilizada. De acuerdo a esto se pueden dividir en dos grupos relacionados o no a la presencia de material protésico en la reconstrucción:

. Reconstrucción con tejidos autólogos (colgajos en general, CLD extendido).

. Reconstrucción con prótesis o expansores definitivos con o sin colgajos agregados.

El tratamiento convencional es la mastectomía simple, dejando un segundo procedimiento conservador para casos seleccionados de recidivas pequeñas, nodulares, tardías o segundos primarios. En esta situación se agrega radioterapia en forma convencional de acuerdo a lo previamente mencionado.

Cuando la presentación es aguda se indica tratamiento sistémico con eventual rescate quirúrgico de acuerdo a respuesta, utilizando en general de acuerdo a la extensión de la lesión colgajos miocutaneos para garantizar el margen y la cobertura del defecto.

b- Recidivas regionales.

En general ante una recidiva axilar única o acompañada de recidiva local se propone: Biopsia citológica o histológica

- Evaluar tratamiento quirúrgico primario si es posible.
- Si no es quirúrgica, hacer tratamiento sistémico seguido de rescate quirúrgico y/o radioterapia a dosis convencionales.

5.5. Casos especiales de enfermedad metastásica.

Recibirá Rt dependiendo de ubicación, número y decisión terapéutica.

A. Metástasis Óseas: [71]

Incidencia: Presente en 60 a 80% de los pacientes con cáncer de mama metastático.

Diagnóstico: Síntomas y FA, gammagrafía ósea, RMN, TAC con ventana ósea.

Tratamiento:

En caso de enfermedad Sintomática se debe administrar radioterapia localizada a región sintomática con diferentes fraccionamientos considerando número, tamaño y localización de lesiones, así como estado general y/o inminencia de complicaciones:

3000cGys dividido en 10 sesiones.
4000cGys dividido en 16 sesiones.
3750cGys dividido en 15 sesiones.
2000cGys dividido en 05 sesiones.
800cGys en 01 sesión.

Se añadirá al tratamiento sistémico el uso de **bi**fosfonatos:

- Pamidronato 90mgr Inf. 2 hrs cada 4 semanas. [72]
- Zolendronato 4 gr Inf 30 min. Cada 4 semanas. [73]

B. Metástasis cerebral. [74]

Incidencia: Clínicamente evidente en el 4 a 10% de pacientes con cáncer de mama, alcanzando incidencias de 18 a 30% en las autopsias.

Diagnóstico: Síntomas, resonancia magnética con Gadolinium, CT, PET scan.

Tratamiento:

Tratamiento del edema: Bolo Dexametasona 10mg EV seguido de 4 mgr c/6 hrs.

En caso de Hipertensión endocraneana: Bolo Dexametasona 100mgr/día seguido de 8mgr c/6 horas por 3 días, seguido de 8 mgr c/8 hrs- Manitol 200cc EV Bolo, seguido de 100cc c/6 hrs EV.

Tratamiento de la metástasis:

Lesión única ó solitaria, buen status performance y estado de la enfermedad extracraneal favorable: Resección quirúrgica (si la lesión es superficial y no altera funciones superiores) y/ó radioterapia holocraneal (3000cGys dividido en 10 fracciones a todo el craneo y un refuerzo de 900 cGys al tumor con margen de 2 cm co fracciones de 300cGys cada uno). Se prefiere cirugía en lesiones con efecto de masa sintomática y cuando el riesgo de morbilidad operatoria es bajo.

Dos a cuatro lesiones, buen status performance y estado de la enfermedad extracraneal favorable: Radioterapia holocraneal o en algunos casos seleccionados cirugía.
Cinco ó más lesiones, buen status performance y estado de la enfermedad extracraneal favorable: Radioterapia holocraneal con 3000cgys en 10 o 4000 Cgys en 16 o 5000 en 25.
Pacientes con pobre status performance y enfermedad extracraneal avanzada: Paliación (incluyendo radioterapia holocraneal y cirugía).
Radioterapia holocraneal con 3000cgys en 10 ó 4000 Cgys en 16 ó 5000 en 25.

C. Metástasis epidural, radicular, plexopatía y mielopatía.

Incidencia: Se encuentra en 4% de pacientes con cáncer de mama.
Riesgo de compresión medular, compresión cauda equina o compresión de cono medular.

Diagnóstico:
Dolor dorsal opresivo aislado (generalmente en franja): Radiografía de columna vertebral, RMN, TAC vertebral o Scan oseo.
Radiculopatía y Plexopatía: Radiografía, RMN o TAC, electromiografía.
Mielopatía: RMN, mielografía, TAC luego de mielografía, estudio de LCR.

Tratamiento:
Tratamiento del edema:

Pacientes con déficit significativo: Bolo dexametasona 100mgr/día por 3 días seguido de 4mgr c/ 6 hrs EV.

Pacientes sin déficit significativo: Bolo dexametasona 10mgr seguido de 4mgr c/6 hrs EV.

Tratamientos:
Radioterapia focal a 3000cGy dividido en 10 sesiones de 300cGys ó 4000cGys dividido en 16 sesiones, ó 5000cGy dividido en 25 sesiones.

D. Metástasis leptomeningea.

Incidencia: Se encuentra en 2 a 5% de pacientes con cáncer de mama y en 3 a 6% de las autopsias.

Diagnóstico: RMN, estudio de LCR.

Tratamiento (NCCN 2005):
Radioterapia holocraneal a 180 cGy por fracción hasta los 5040cGy y Axial a 150cGy hasta los 3600cGy seguido de irradiación focal a las areas con enfermedad bulky hasta los 4400cGys en segmentos no mayores de 10 cm de longitud.
Quimioterapia intratecal con metotrexate 12.5mgr- Dexametasona 8mgr dos veces por semana por 1 mes, control de LCR:

- LCR Negativo recibirá MTX IT 12.5mgr una vez por semana por un mes y posteriormente mantenimiento con MTX IT 12.5 mgr cada mes con estudio de LCR en cada curso.

LCR Positivo recibirá MTX IT 12.5mgr dos veces por semana por un mes con control posterior de LCR; de ser este negativo pasará al grupo anterior, de encontrarse positivo, manejo de soporte.

E. Metástasis ocular.

Diagnóstico: Fundoscopía, RMN cerebral, TAC de órbitas.

Tratamiento: Radioterapia en los siguientes fraccionamientos: 2000 cGy en 5 sesiones, 3000 cGy en 10 sesiones, y 5000 cGy en 25 sesiones con planeamiento dirigido por imágenes.

5.6. Evaluación de respuesta (ESMO 2004): La evaluación de respuesta se recomienda realizarse luego de 3 meses del tratamiento hormonal y luego de 2 ó 3 ciclos de quimioterapia, y se realizará mediante evaluación del exámen físico, síntomas subjetivos, análisis séricos y estudio de imágenes radiológicos anormales. Los marcadores tumorales séricos (CA15-3) pueden ser útiles al evaluar la respuesta de aquellas enfermedades no evaluables fácilmente, pero no deben ser tomados como factores únicos determinantes de decisión de tratamiento.

6) SEGUIMIENTO

Aquellas pacientes mastectomizadas serán evaluadas (síntomas y exámen físico) cada 6 meses por 5 años y luego anualmente, prestando atención a efectos a largo plazo del tratamiento, tales como osteoporosis.

Aquellas pacientes sometidas a cirugía de conservación serán evaluadas cada 3 meses por 2 año, luego cada 6 meses hasta completar el 5to año, y luego anualmente.

Todas las pacientes deben tener mamografía ipsilateral (luego de cirugía de conservación) y contralateral cada año. No se recomienda exámenes rutinarios para pacientes asintomáticos como: Hemograma, bioquímica, rayos x tórax, scan óseo, ecografía abdominal, TAC de tórax y abdomen, ni ningún marcador como CA15-3 o CEA.

El seguimiento de los pacientes con cáncer de mama será realizado por el Departamento de STM.

7) CASOS ESPECIALES DE CÁNCER DE MAMA

7.1. CÁNCER DE MAMA EN HOMBRE

Definición: Tumor epitelial maligno raro, histológicamente idéntico al encontrado en mujeres. Puedeencontrarse carcinoma in situ e invasivo, en un radio de 1:25 (OMS Tumores de mama y órganos genitales femeninos 2005).

Epidemiología: 1% de todos los canceres de mama.

Registro de cáncer de Lima Metropolitana Perú 1994- 1997: 1 caso por cada 164 casos de cancer de mama de mujer.

INEN 1939- 1999: 81 casos: 2 casos de Paget.

Patología: Carcinoma ductal 70% de los casos.

Diagnóstico: Sintomas: Tumoración central (95%), edad: >60 años.

Examen complementario: mamografia + ecografia mamaria + Rx torax biopsia de aspiraciòn - trucut

Tratamiento: Similar que cáncer mama en mujer

Pronóstico: Similar que cáncer mama en mujer

7.2. CANCER OCULTO DE MAMA

Epidemiología: 1% de los canceres de mama (0.44- 0.55%).

Diagnóstico: Síntomas: Metástasis axilar, mama clínica y mamograficamente negativa, mamoscintigrafía puede ayudar

Biopsia axilar.

Tratamiento: Mastectomía radical (tratamiento de elección).

Si no hay tumor mamario: Disección radical axilar+ Qt+ Rt a la mama.

7.3. CARCINOMA PAPILAR INTRAQUÍSTICO

Epidemiología: 0.5% de los cánceres de mama en mujeres.

Patología: Invasivo.

No invasivo: Variante papilar de carcinoma intraductal in situ (forma difusa)

Carcinoma papilar intraquístico (forma solitaria en un ducto dilatado y quístico).

Además se puede clasificar como CIP sólo, CIP asociado a carcinoma in situ y CIP asociado a carcinoma infiltrante.

Diagnóstico: Tumor quístico de mama.

Punción con aguja.

Líquido sanguinolento.

Masa residual.

Quiste a repetición.

Extirpación completa del quiste y estudio por parafina.

Tratamiento: Generalmente tumorectomía con bordes libres.

Pronóstico: Favorable.

7.4. CANCER INFLAMATORIO DE MAMA

Definición: Forma particular de carcinoma mamario con una presentación clínica distinta, lo cual se debe probablemente a obstrucción linfática por adenocarcinoma invasivo; la gran mayoría de casos tienen una prominente infiltración linfática dérmica por tumor. El carcinoma inflamatorio es una forma de carcinoma de mama avanzado clasificado como T4d. La invasión linfática dérmica sin las imágenes clínicas características es insuficiente para catalogar como carcinoma inflamatorio (OMS Tumores de mama y órganos genitales femenino 2005).

Epidemiología: 2.3% de todos los cánceres de mama.

Diagnóstico:

Síntomas: Lesión que compromete toda la mama, piel eritematosa y con edema, y tejido mamario indurado. En el 15- 20% no hay masa palpable. Metástasis axilar en el 100% y metástasis visceral u ósea en el 10% de los casos recién diagnosticados.

Biopsia con losanje de piel.

Diagnóstico diferencial con mastitis supurativa, cáncer de mama secundariamente inflamatorio (úlcera+ celulitis).

Tratamiento: Similar al mencionado para dicho estadío clínico, con enfasis en el tratamiento sistémico.

Pronóstico: Reservado.

7.5. CANCER DE MAMA EN LA NIÑEZ

Epidemiología: Excepcionalmente raro. En el INEN sólo un caso de los 17,000 casos de cáncer de mama de 1952 a 2002.
Tratamiento: Quirúrgico.
Pronóstico: Favorable.

7.6. CANCER DE MAMA ASOCIADO A GESTACIÓN

Definición: Cáncer de mama durante la gestación o un año despues del parto.
Epidemiología: 2- 3% de todos los casos de cáncer de mama (2.8%).
Un caso de cada 3000 embarazos.
Patología: Carcinoma ductal infiltrante en 75- 90% de los casos, receptores hormonales positivos en 30- 60%, HER2/neu positivo en 36- 58%.
Diagnóstico: Síntomas: Tumor difuso.
Ecografía mejor que mamografía.
Biopsia aspiración, trucut, quirúrgica.
Tratamiento: Similar que en no gestantes.
EC I y II: Cirugía de conservación (excepto en primer y segundo trimestre) o mastectomía radical modificada, seguida de quimioterapia en 2º y 3º trimestre. Posponer Rt hasta culminar gestación. Seguida de hormonoterapia.
EC III y IV: Quimioterapia de inducción en el 2 y 3 trimestre de la gestación (tiempo entre curso de quimioterapia y parto > 21 días). Posponer Rt hasta culminar gestación. Seguida de hormonoterapia.
Quimioterapia: Reducir dosis de acuerdo a incremento de peso relacionado a gestación (Peso actual- Peso relacionado al producto de la gestación). Alejar quimioterapia al momento del parto.
Quimioterapia en 1º trimestre: Bebés de bajo peso y prematuros.
Hormonoterapia (En caso de ser tumores hormonosensibles): Se recomienda ooforectomía si la interrupción del embarazo es vía abdominal, seguida de tamoxifeno 20mgr/día (una vez terminada la gestación).
Si recibe radioterapia o tamoxifeno no se recomienda lactancia materna.
Pronóstico: Similar a cáncer de mama en no gestantes. Mal pronóstico en EC III y IV con sobrevida a 5 años de 10%.

7.7. CÁNCER DE MAMA BILATERAL

Definición: El carcinoma de mama sincrónico es aquel detectado dentro de dos meses de la aparición de la tumoración primaria.
Aproximadamente el 5- 10% de las mujeres tratadas de cáncer de mama desarrollarán cáncer de mama bilateral sincrónico o cáncer de mama contralateral subsecuente (metacrónico). La prevalencia de cáncer de mama bilateral sincrónico es de aproximadamete el 1% de los cánceres de mama (OMS Tumores de mama y órganos genitales femeninos 2005).
Patología: Carcinoma lobulillar in situ, carcinoma lobulillar infiltrante, carcinoma tubular.
Diagnóstico: Biopsia por aspiración, trucut, quirúrgica.
Factores relacionados:
Presencia de CA lobulillar in situ.
Historia familiar de cáncer de mama.
A menor edad del 1er cáncer mayor bilateralidad.

A mayor sobrevida mayor cáncer bilateral sucesivo o metastásico.
Tratamiento: Mastectomía bilateral + Quimioterapia+ Radioterapia.
Casos localmente avanzados: Quimioterapia neoadyuvante y luego cirugía.
Pronóstico: Favorable.

7.8. ENFERMEDAD DE PAGET DEL PEZON

Definición: Presencia de células epiteliales glandulares malignas dentro del epitelio escamoso del pezón, casi siempre asociado con carcinoma intraductal subyacente, que usualmente compromete más de un ducto lactífero, con compromiso de los ductos más distantes, con ó sin infiltración profunda a la mama comprometida. La enfermedad de Paget del pezón sin carcinoma subyacente es raro (OMS Tumores de mama y órganos genitales femeninos 2005).
Epidemiología: 1- 2% de todos los casos de cáncer de mama.
Patologia: Células neoplásicas de tipo glandular localizadas dentro de la epidermis del complejo areola- pezón, frecuentemente asociado con carcinoma ductal in situ o invasivo.
Diagnóstico:
Síntomas: Prurito en pezón, eczema en pezón, secresión serosa o serosanguinolenta. Es unilateral. Inicialmente compromete sólo el pezón, manteniendo la areola indemne.
Biopsia quirúrgica con losange de piel. Precisar si es in situ o infiltrante.
Tratamiento: En general conservador.
In situ (Paget sólo eczema): Tumorectomía+ Complejo areola pezón+ RT.
Enfermedad Paget+ Masa palpable: Igual que estadío clínico.
Masa sin eczema: Tratamiento de acuerdo al TNM.

7.9. SARCOMA DE MAMA

Es una enfermedad rara y heterogénea caracterizada por la aparición de cambios malignos a nivel de tejido conjuntivo de la mama. Lo raro de este tumor limita los estudios a que sean retrospectivos.
El síntoma principal es el tumor de mama bien circunscrito de crecimiento rápido pudiendo comprometer en pocos meses toda la mama. Estos tipos de tumores raramente ocasionan metástasis axilar.
La mamografía y ecografía describen generalmente una lesión bien circunscrita de bordes regulares que se confunde con tumoraciones benignas.
El diagnóstico histopatológico se realiza mediante biopsia core o incisional y la ayuda de inmunohistoquimica para tipificar el tumor.
Tratamiento:
El tratamiento de lesiones pequeñas puede ser resección local amplia con márgenes libres. En lesiones mayores el tratamiento indicado es mastectomía total.
El tratamiento sistémico con quimioterapia está indicado en tumores de alto grado.
El tratamiento con radioterapia se indica en lesiones de alto grado con preservación de la mama, o en lesiones que comprometan piel pared torácica o tengan bordes comprometidos.

7.10. LINFOMA PRIMARIO DE MAMA

El linfoma primario de mama es una enfermedad rara, representa del 0.5 al 1.1% de todas las enfermedades malignas de la mama y el 2.2% de todos los linfomas No Hodgkin extraganglionares.

El la literatura se han reportado menos de 400 casos. Los criterios para considerar un linfoma primario de la mama sugerido por Wiseman y Liao (1972) y Dixon (1987) son:

1). Asociación cercana entre el tejido mamario y el "infiltrado linfomatoso"
2). No evidencia de enfermedad diseminada
3). No haber tenido linfoma extramamario anteriormente
4). Documentar que la mama es el órgano principal comprometido

Es aceptable el hallazgo de ganglios axilares homolaterales comprometidos si es simultáneo con el primario de mama.

Diagnóstico:

- **Clínico:** El síntoma principal es el tumor de mama pudiendose presentar en pocos casos como edema y eritema de piel.
- **La mamografía y ecografía**: No puede diferenciar entre linfoma de cáncer de mama.
- El diagnostico histopatològico debe ser hecho mediante biopsia core o incisional del tumor primario y si es necesario técnica complementaria de inmunohistoquímica.

Tratamiento:

Sistémico con quimioterapia como otros linfomas.

8. TABLAS DE REFERENCIAS

8.1. Estudios de Imágenes:

Indicaciones de Resonancia Magnética de Mama. [75]

El Colegio Americano de Radiololgia y la Sociedad Americana de Cirujanos de Mama, basados en una revisión de los estudios realizados hasta la actualidad, recomiendan la adición de la Resonancia Magnética Núclear (RMN) al examen físico, mamografía y ultrasonografía en las siguientes indicaciones (Adaptado de American Society of Breast Surgeons September 21, 2004):

1. Metástasis ganglionar axilar de un primario de mama oculto sospechoso. RMN puede ayudar al medico tratante a localizar el tumor primario.
2. Para determinar la extensión del tumor ipsilateral o la presencia de enfermedad contralateral, en pacientes con un cáncer de mama probado (especialmente aquellos con carcinoma lobular invasivo), cuando el tejido mamario es denso o exista implantes mamarios que eviten una adecuada evaluación mamográfica.
3. Permite evaluar recurrencias o tumores residuales luego de lumpectomía.
4. Evalúa la respuesta al tratamiento neoadyuvante hormonal o con quimioterapia. RMN pre y post tratamiento ayuda a identificar aquellos pacientes candidatos a conservación de mama, y ayuda a determinar la extensión de la resección requerida.

5. Como parte de la detección de cáncer de mama en pacientes con muy alto riesgo de desarrollar este tipo de neoplásia, especialmente aquellas con mutaciones probadas o sospechosas de BCRA 1 y 2.
6. Para una mayor evaluación de hallazgos clínicos sospechosos (como inversión del pezón) o resultados de imágenes que permanecen indeterminados luego de completar evaluaciones de mamografía y monografía combinada con examen físico.

Indicaciones de Ecografía de Mama [76]

1. Pacientes con mamas densas.
   e. Pacientes con lesiones que no pueden ser clasificadas adecuadamente mediante mamografía.
   f. Mujeres menores de 30 años con masas en mama.
   g. Mujeres gestantes o que tengan contraindicaciones para exponerse a mamografía.
   h. Mujeres con implantes mamarios que no pueden acceder a RMN.

Diagnóstico por ultrasonido de masas de mama no palpables.				
Criterios del Ultrasonido	**Quiste simple**	**Fibroadenoma**	**Indeterminado**	**Sospechoso**
Márgenes	Agudos, lisos	Agudos, lisos	Usualmente agudos, usualmente lisos, puede ser indistinto.	Indistintos
Ecogenicidad	Anecoico	Hipoecoico	Variable anecoico/ hipoecoico	Casi anecoico/ hipoecoico
Patrón interno	Ninguno	Homogéneo	Heterogeneo	Heterogeneo
Fenómeno retrotumoral	Incremento posterior	Incremento posterior	Incremento posterior	Sombra irregular ó nada.
Compresibilidad	Si	No	Variable	No
Dimensión AP/ Lateral	Variable	Mayor de 1.	Variable	Menor de 1.

8.2. Criterios de estado hormonal

Criterios para clasificar paciente como postmenopáusica (referencia)

1.Ooforectomía bilateral.
2.Castración por Rt y amenorrea por más de 2 meses. Solicitar estradiol sérico seis meses después de terminada la radioterapia.
3.Premenopáusicas mayores de 44 años al iniciar el tratamiento que, luego de completar al menos 6 cursos de CMF ó 4 de AC, presentan FSH/LH/E2 en rango postmenopáusico (según los valores propios del laboratorio).
4.Histerectomizada con edad mayor de 54 años, o con menos de 55 años y FSH/LH/E2 en rango postmenopáusico.
5.Amenorrea mayor de 1 año y edad menor de 50 y FSH/LH/E2 en rango postmenopáusico.
6.Amenorrea mayor de 6 meses y edad mayor de 50.
7.Pacientes que han detenido la terapia de reemplazo hormonal por más de un mes con más de 54 años, o con FSH/LH/E2 en rango postmenopausico si tienen menos de 55 años.

8.3. Sistemas de clasificación de respuesta patológica.

Sistemas de clasificación	Definiciones Clave
Chevailler et al.	Clasificación usando evidencia microscópica y macroscópica. Grado 1 (pCR) = desaparición de todo el tumor en la evaluación macroscópica o microscópica. Grado 2 = presencia de carcinoma in situ en la mama, no se encuentra tumor invasivo; no tumor en los ganglios axilares. Grado 3 = presencia de carcinoma invasivo con alteración estromal (fibrosis, esclersosis). Grado 4 = Pequeñas modificaciones o ausencia de modificaciones en la apariencia del tumor.
Fisher et al	Clasificación basada en la evidencia microscópica. pCR = No evidencia histológica de células tumorales invasivas (incluye especímenes solo con células no invasivas). pINV = Evidencia histológica de enfermedad de enfermedad invasiva de alguna magnitud.
Honkoop et al.	Clasificación utilizando la evidencia microscópica y macroscópica. pCR = No tumor residual en la mama o ganglios axilares. MPR = Examen macroscópico normal pero evidencia microscópica de focos scattered de tumor. Enfermedad residual mínima = Pacientes con pCR y MPR. Enfermedad residual gruesa = Tumor observado macroscópicamente.
Sataloff et al.	Estratificación de efecto terapéutico relacionado al tumor primario y al ganglio axilar, definido por los cambios microscópicos. Clasificación de la respuesta primaria. T- A: Efecto terapéutico total casi total. T- B: Efecto terapéutico subjetivo >50%, pero menor del 100%.

T- C: Efecto terapéutico <50%.
T- D: No efecto terapéutico.

Clasificación de la respuesta en ganglios linfáticos axilares.

N- A: Evidencia de efecto terapéutico, no enfermedad metastásica en general.

N- B: Efecto terapéutico ganglionar, no metástasis ganglionar.

N- C: Evidencia de efecto terapéutico ganglionar, pero aún con ganglios metastáticos.

N- D: No efecto terapéutico, enfermedad metastásica viable.

Miller y Payne et al.

Primario :

Grado 1: Alteraciones individuales en algunas células malignas, pero no reducción en el número total. No respuesta terapéutica.

Grado 2: Escasa pérdida de células tumorales invasivas, pero aún con celularidad total alta. Respuesta terapéutica parcial.

Grado 3: Moderada reducción de células tumorales, hasta una pérdida total de 90%. Respuesta terapéutica parcial.

Grado 4: Desaparición marcada de células invasivas, detectando sólo pequeños grupos de células dispersas. Respuesta terapéutica parcial.

Grado 5: No se encuentran células invasivas en los cortes donde previamente existía tumor. Respuesta terapéutica total.

Axilar:

NA: Ganglios linfáticos realmente negativos previo al tratamiento.

NB: Ganglios linfáticos positivos sin evidencia de respuesta al tratamiento. No respuesta.

NC: Ganglios linfáticos positivos con evidencia de respuesta parcial patológica al tratamiento. Respuesta terapéutica parcial.

ND: Ganglios linfáticos inicialmente positivos, pero que se han convertido a negativos luego de tratamiento. Respuesta terapéutica total.

---

pCR. Respuesta patológica completa; ALN, ganglios linfáticos axilares; pINV. Enfermedad invasiva patológica; MPR. Respuesta patológica microscópica; NC. Quimioterapia neoadyuvante.

8.4. Índice pronóstico de Nottingham:

Este índice está basado en las características pronósticas más importantes de un tumor (tamaño, grado histológico y estado de los ganglios linfáticos).

NPI: 0.2x tamaño tumoral (cm) + estadío de los ganglios linfáticos (1, 2, 3)+ Grado tumoral (1, 2, 3).

El valor más inferior del **NPI,** tiene el mejor pronóstico.

Indice pronóstico Nottingham	**Valor de índice Nottingham**	Sobreviva a los 10 años (%)
Bueno	<3.4	79
Moderado	3.4- 5.4	56
Pobre	>5.4	24

8.5 Guías de Reducción de dosis de agentes quimioterápicos. [77]
Toxicidad hematológica.

	Recuento de Granulocitos			
Plaquetas	>2	1.5- 1.99	1- 1.49	<1
>100000	100	75	50	0
50000- 99000	50	50	50	0
<50000	0	0	0	0

Toxicidad Renal.

	Depuración de creatinina (ml/min)			
Droga	**>60**	**30- 60**	**10- 30**	**<10**
Cisplatino	Sin Cambios	50	Omitir	Omitir
Ciclofosfamida	Sin Cambios	Sin Cambios	Sin Cambios	50
Etopósido	Sin Cambios	75	75	Precaución
Metotrexate	Sin Cambios	Omitir	Omitir	Omitir
Mitomicina	Sin Cambios	Omitir	Omitir	Omitir
Nitrosoureas	Sin Cambios	Omitir	Omitir	Omitir

Toxicidad Hepática

Droga	**Bilirrubinas 1.5- 3. TGO 60-180**	**Bilirrubinas 3.1- 5 TGO >180**	**Bilirrubinas >5**
Ciclofosfamida	100	75	Omitir
Docetaxel	Omitir	Omitir	Omitir
Adriamicina	50	25	Omitir
Etopósido	50	Omitir	Omitir
5FU	100	100	Omitir
Metotrexate	100	75	Omitir
Mitomicina	Sin Cambios	Omitir	Omitir
Paclitaxel	Sin Cambios	Sin Cambios	Omitir
Vinblastina	Sin Cambios	50	Omitir
Vinblastina	50	25	Omitir

9.- METODOLOGIA DEL GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA

El principio consiste en realizar una linfoscintigrafia, con la utilizacion de un radiofármaco; es decir, un agente de radiodiagnostico (ARD) marcado con un radionucleido. El Tecnecio 99m (Tc-99m) es un radionucleido más utilizado y los ARD son variados, utilizandose el dextran u otros como la Gelatina de Colageno Bovina (linfofas) o los nanocoloides (Nanocoll), entre otros.

La linfoscintigrafia se lleva a cabo en el Servicio de Medicina Nuclear, el dia previo al acto quirurgico. Previa asepsia de la piel, se realizan cuatro inyecciones intradérmicas peritumorales o alrededor de la cicatríz de la biopsia, con una actividad total del radiofármaco de aproximadamente 4mCi en un volúmen de 0.2 ml. Inmediatamente después, el/la paciente es colocada bajo la Cámara Gamma. El tiempo de duracion de la linfoscintigrafia es de aproximadamente 2 horas, pero

puede ser mayor hasta la visualización del ganglio centinela, obteniéndose las imágenes en vistas anterior, lateral y oblicua, las que son procesadas en una pelicula radiográfica y en forma digital.

Posteriormente, aún con la paciente bajo la Cámara Gamma, se identifica el ganglio centinela y se realiza la marcación en la piel del paciente, instruyéndolo para que evite borrar la marca; se indica que deberá regresar el día siguiente para que se pueda verificar la actividad radiactiva del ganglio centinela en el sitio de marcacion. En ocaciones, la marcacion se realiza a las 24 horas debido a la ausencia o muy escasa actividad del ganglio centinela.

El día de la operación, antes de ir a la Sala de Operaciones, el paciente acude nuevamente al Servicio de Medicina Nuclear para verificar la actividad del ganglio centinela en el sitio de marcación. Si no tuviese que realizar una reinyección del radiofármaco.

9.1. MAPEO LINFÁ TICO Y BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA. METODO COMBINADO (RADIOFÁRMACO Y COLORANTE VITAL.)

Una vez que el mapeo linfático ha sido hecho en el Departamento de Medicina Nuclear, el paciente es enviado a la Sala de Operaciones con una marca donde estaría ubicado el ganglio centinela (la(s) región(ones) ganglionar(es) que recibe(n) el flujo linfático de la mama con tumor).

En el Departamento de Senos y Tumores Mixtos se aplica la inyección peritumoral de colorante azul vital (se usa patent blue o azul patente) o en las paredes del lecho tumoral, si hubo tomorectomía previa, evitando caer en la cavidad con seroma. El lugar de inyección se hace en dos puntos, los que están más cerca al lugar de drenaje, colocando1 cc de colorante en cada punto, con una aguja de calibre 23g. Y se aplica una vez que la paciente está (bajo anestesia general), cuando se escoja esta forma de anestesia o antes de aplicar la anestesia local cuando así se decida. Una alternativa es aplicar la inyección del colorante vital en forma retroareolar o periareolar.

Se confirma la localización del ganglio centinela con la sonda portátil detectora de rayos gamma, midiendo las cuentas por segundo y comparándola con las cuentas por segundo del lugar de inyección del radiofármaco.

Previa anestesia local (Xilocaina al 1 o 2%), se procede a realizar una incisíon de más o menos 3com en el lecho ganglionar correspondiente; generalmente una de las axilas se profundiza hasta incidiren la fascia axilar, se comprueba la dirección con el detector de rayos gamma, paralelamente, se busca canalículos linfáticos teñidos de azul. Además el cirujano se puede ayudar mediante palpación. Identificado en ganglio, teñido de azul y con la mayor captación de cuentas por segundo, se proceda resecar el (los) ganglio(s) centinela(s). Una vez que el centinela está fuera del lecho, se procede a comprobar el número de cuentas por segundo en vivo. Cuando la pieza resecada esté conformada por más de un

ganglio, es útil marcar el punto de mayor captación con un punto de sutura. Se explora el lecho ganglionar por radioactividad residual o por ganglio, aumentando de tamaño y/o consistencia que pudiera ser sospechoso de metástasis o cualquier otro ganglio teñido de azul. Todo ganglio que emita radiación o esté teñido de azúl debe ser resecado.

Se procede a revisar hemostasia y luego el cierre de la herida operatoria en dos planos, generalmente sin drenaje.

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
DIDAQ
STM
"Dr. Eduardo Cáceres Graziani"

Instituto Especializado de Enfermedades Neoplásicas
DIVISION DE CIRUGIA
"Dr. Eduardo Cáceres Graziani"

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Dirección Ejecutiva de Investigación Docencia y Atención Médica Especializada
"Dr. Eduardo Cáceres Graziani"

9.2. PROTOCOLO DE GANGLIO CENTINELA- PATOLOGÍA

1.- Se recibe el especímen debidamente rotulado y acompañado de una solicitud para estudio patológico, en el cual deben consignarse los datos clínicos quirúrgicos en forma adecuada.

2.- El (los) ganglio (s) linfático (s) se fijan por 24 horas en formol tamponado.

3.- Cada ganglio se secciona en su totalidad trasversalmente con un intervalo de 2mm y se incluyen todos los fragmentos obtenidos en su totalidad en el(los) cassette(s) en forma secuencial. En el caso de remitirse más de un ganglio, se incluirán las secciones respectivas de cada ganglio en un cassette individualmente.

4.- Se obtiene dos secciones secuencialmente: la primera para la coloración H-E y la seguridad en blanco como respaldo para realizar la inmunohistoquímica con la finalidad de detectar células neoplásicas. Estas dos secciones secuenciales se realizan cada 200 micras de intervalo. Se utiliza de preferencia una pan citoqueratina (AE1/AE3) para este método.

5.- Se realiza una minuciosa evaluación de cada sección obtenida, indicando el nivel sospechoso de metástasis a fin de realizar la inmunodetección y confirmar esta sospechosa. Las lesiones metastásicas deben ser medidas a fin de poder aplicar los criterios de la AJCC por el sistema TNM.

6.- En el caso de que al realizar las secciones se detecte una macrometástasis obvia, no se aplicará el presente protocolo, obteniendo tan sólo un corte histológico de las secciones correspondientes para tinción H-E y su confirmación histológica, haciendo la medición de la metástasis macroscópicamente.