

VII

MAMA

VII 1 Tumores benignos de la mama

Dr. J. L. Uriburu

VII 2 Tumores malignos de la mama

Dr. L. A. Barbera

TUMORES BENIGNOS DE LA MAMA

Dr. J. L. Uriburu

La mama es un órgano complejo en el que participan el epitelio glandular, el tejido adiposo, el conectivo de sostén, músculo, vasos, nervios y el revestimiento cutáneo con sus anexos, estructuras todas que pueden originar tumores. A propósito de ello, Virchow dijo: “La mama es la nodriza de los estudiantes de los tumores”, debido a los diversos tipos de neoformaciones que se desarrollan en ella.

Bajo el título de *tumores benignos* describimos los principales tumores encuadrados dentro de ese comportamiento clínico: el diagnóstico no ofrece, por lo general, grandes dificultades; se los encuentra especialmente en mujeres jóvenes, entre los 20 y 30 años, y son muy raros después de los 50. Se trata de tumores de consistencia bastante firme y muy móvil. Su forma es ovoide o esférica; la superficie puede ser lisa o lobulada. El crecimiento es por empuje y no infiltran tejidos vecinos. No ocasionan signos de retracción ni adhieren a la piel.

Clasificaciones

Los tumores benignos pueden clasificarse en *epiteliales* (fibroadenoma, phyllodes, tumor papilar, adenoma del pezón) y *no epiteliales*.

Tumores benignos no epiteliales

La mama es asiento de diversidad de tumores benignos: son neoformaciones a expensas de “tejidos no propios” de la glándula; son tumores que pueden encontrarse tanto en la mama como en otras partes del cuerpo. Gran parte de ellos no se distinguen clínicamente entre sí.

Se los conoce bajo el título genérico de *tumores de partes blandas* y comprenden,

entre otros, a los lipomas, fibromas, neurofibromas, histiocitomas, angiomas, linfangiomas, etc.

Tienen las características clínicas comunes a todos los tumores benignos, con algunas peculiaridades a la palpación o a la mamografía.

Todos tienen el mismo tratamiento quirúrgico de los tumores benignos: resección en cuña, con margen de tejido sano adyacente, con lo que se obtiene la curación.

TUMORES BENIGNOS NO EPITELIALES		
a) Mesodérmicos	Tejido adiposo	Lipoma
		Xantoma
		Citosteatonecrosis
	Tejido conectivo	Fibroma
		Histiocitoma fibroso
		Tumor de cél. granulares (Abrikossoff) (= mioblastoma)
		Neurofibromatosis
		Vasos
		Linfangioma
	Nervios	Neurinoma
	Músculo	Leiomioma
		Mioblastoma
	Esqueleto	Condroma
		Osteoma
	Mixto	Mesenquimoma benigno (adiposo-vascular)
Hamartoma (= fibroadenolipoma) ("mama dentro de la mama")		
b) Provenientes del tejido epitelial	Quistes dermoides	
	Adenomas de glánd. sudoríparas	
	Quiste sebáceo	

Tumores benignos epiteliales

(Fibroadenoma, phyllodes, tumor papilar, adenoma del pezón). Durante muchos años se ha descrito como prototipo de los tumores benignos al fibroadenoma, por ejemplificar el comportamiento clínico de este tipo de tumores.

Fibroadenoma

El fibroadenoma de mama (FA) es el tumor semiológico más común en las mujeres jóvenes.

Etiología y patogenia

Constituye —en nuestra serie— el 8,4% de todas las mastopatías —benignas y malignas—. Geschickter ya señaló que la estimulación estrogénica intensa y constante produce la formación de fibroadenomas en animales de experimentación, y una vez constituidos, la inyección de fuertes dosis de estrógenos acelera bruscamente su crecimiento. Desde el punto de vista clínico, confirman la influencia de los estrógenos los siguientes datos:

- el FA aparece en mujeres jóvenes, en un período de gran dependencia hormonal;
- sufre modificaciones de tamaño durante el embarazo (y durante el ciclo menstrual);
- cuando se lo biopsia durante el embarazo se encuentran modificaciones del componente epitelial propios de una glándula mamaria gestante;
- a veces es múltiple o bilateral;
- nunca aparece después de la menopausia;
- se demostró la presencia de receptores estrogénicos en fibroadenomas.

Si bien se lo observa desde la pubertad —cuando comienza el desarrollo mamario— hasta las últimas décadas de la vida, en este período se trata de fibroadenomas de larga data que muchas veces están calcificados.

Patología

Macrocópicamente el FA se presenta como un nódulo de forma esférica u ovoide, a veces multilobulada y bien delimitada. Su tamaño es variable: por lo general mide entre 1 y 5 cm de diámetro, aunque puede alcanzar los 6 u 8 cm (con este tamaño es más probable que se trate de un fibroadenoma gigante o de un tumor phyllodes).

Su consistencia es duro-elástica y a veces dura; menos común es detectarlo de consistencia blanda por su estirpe mixomatosa. La superficie es lisa, los bordes netos y al corte muestra un color blanco grisáceo. La superficie de corte, convexa como en todos los procesos benignos, presenta hendiduras más o menos profundas

(pero no tan marcadas como en el tumor phyllodes). Sus límites están definidos por una pseudocápsula de parénquima vecino comprimido.

La microscopía muestra una proliferación de tejido conjuntivo laxo alrededor de glándulas bien conservadas, típicas y sin actividad mitótica. Este cuadro es conocido como “fibroadenoma pericanalicular”: está formado por la proliferación sincrónica de tejido conjuntivo y tubos glandulares. Otra variante es la denominada “fibroadenoma intracanalicular”, donde la proliferación conectiva es más activa, distorsiona y empuja las luces glandulares, que aparecen como espacios estrechos e irregulares. Las variantes peri e intracanalicular no tienen importancia en cuanto a la evolución de la lesión y pueden presentarse conjuntamente en un mismo fibroadenoma.

Otras variantes: algunos tumores referidos como adenomas son variantes inusuales de FA. El llamado adenoma tubular o adenoma puro es una variante de FA pericanalicular con una gran proliferación epitelial tipo adenosis (Rosen), clínicamente indistinguible del FA. Focos de adenoma tubular pueden hallarse dentro de un FA común.

Como otras variantes se pueden mencionar los FA que se descubren en mujeres de edad, los que tienen un estroma conectiva hialinizada y calcificada, así como los llamados FA juveniles, que aparecen por debajo de los 20 años, como nódulos que crecen rápidamente (15 cm o más) hasta provocar asimetría mamaria. Macroscópicamente son indistinguibles de la variedad adulta del FA, y se caracterizan microscópicamente por una celularidad estromal junto con hiperplasia epitelial, aunque sin esa hiper celularidad estromal que caracteriza a los cistosarcomas.

El *fibroadenoma galactóforo o fetal o de Ewing*, que también suele ser de gran tamaño, se desarrolla en niñas, antes de la pubertad, en quienes aún no se ha completado el crecimiento de la glándula y la formación de acinos y alvéolos. También es un tumor característico de la glándula mamaria en el hombre. Es de crecimiento rápido y se presenta como un tumor lobulado, blando, vascular, bien circunscripto, que alcanza dimensiones mucho mayores que los otros FA.

Clínica

La edad promedio de presentación es entre los 25 y 35 años, y en la mayoría se diagnostica antes de los 30.

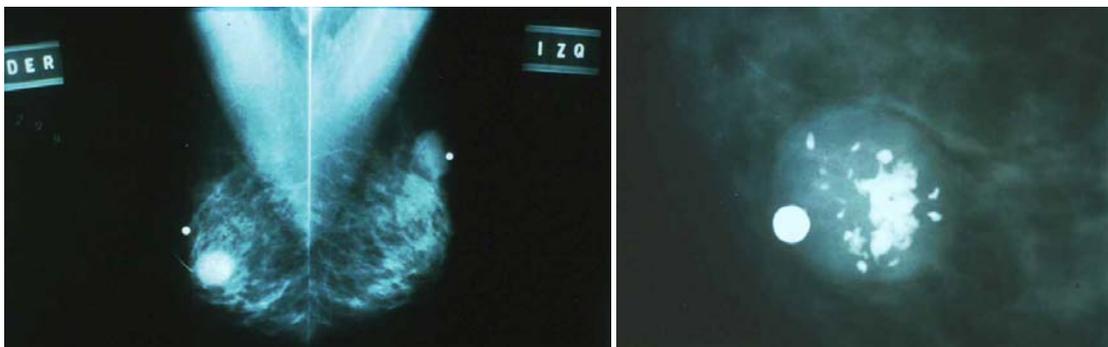
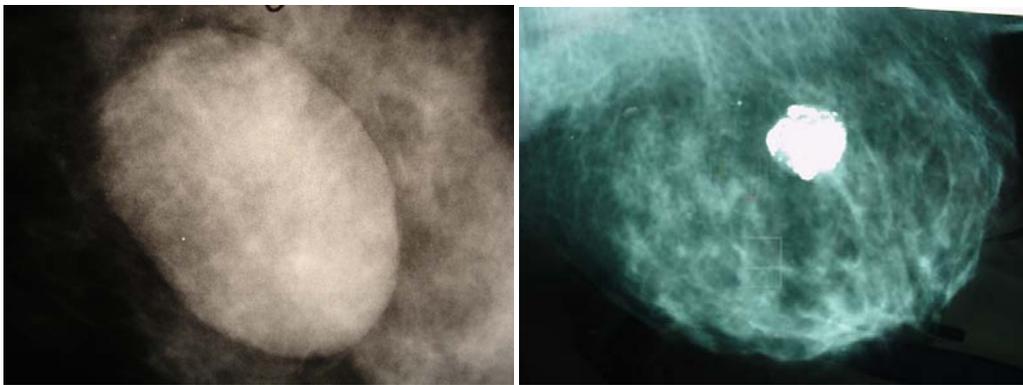
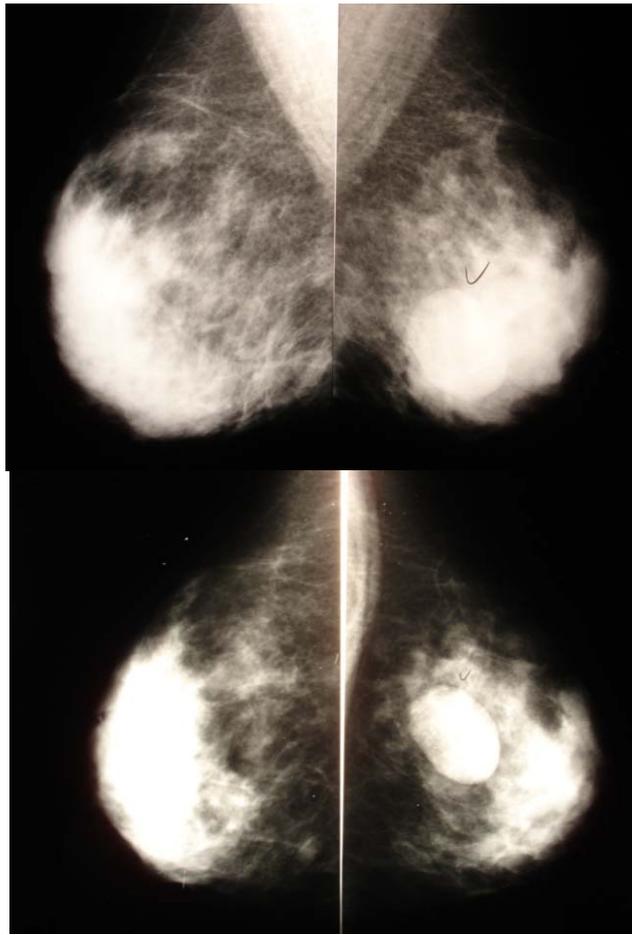
El motivo de consulta más frecuente es el nódulo, aunque cada vez más aumenta la incidencia de FA no palpables diagnosticados por mamografía o por ecografía.

Se trata de un tumor mamario de fácil reconocimiento: duro-elástico, de bordes netos, superficie lisa, libre de los tejidos vecinos y con mucha movilidad, tanta que da la impresión de moverse “dentro de la glándula”, escapando a los dedos que lo palpan. No da adenopatía axilar.

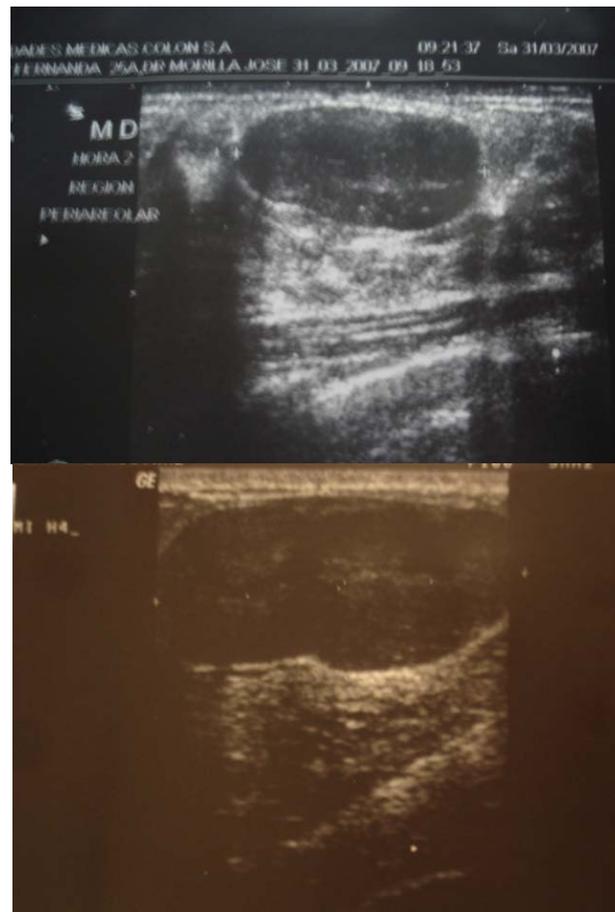
Una de cada cinco pacientes portadoras de esta patología tiene más de un fibroadenoma, en la misma mama o bilateral y sólo al examen clínico. Con el auxilio de la mamografía y más aún de la ecografía, es mayor la posibilidad de diagnosticar fibroadenomas múltiples.

Estudio por imágenes

Dado que este tumor afecta a pacientes jóvenes, en ocasiones no se manifiesta en el estudio mamográfico pues la densidad propia de la glándula oculta al fibroadenoma (muchas veces de igual densidad). Cuando no es así, se lo ve como una opacidad homogénea de bordes netos, a veces con macrocalcificaciones en su interior. Además, la mamografía puede aportar un sensible aumento de multiplicidad no sospechada clínicamente.



Ecográficamente se dibuja como una imagen de bordes netos, con numerosos ecos regulares en su interior y refuerzo de la pared posterior. Muchas veces de forma ovoide, con diámetro mayor paralelo a la superficie cutánea, signo de elasticidad del nódulo benigno bajo la presión del transductor (a diferencia del carcinoma, que no se modifica bajo la presión del transductor).



Diagnóstico y diagnóstico diferencial

El diagnóstico no ofrece dificultades en las mujeres jóvenes portadoras de un tumor de las características expuestas tanto clínicas como mamográficas o ecográficas.

Se puede confundir al FA con un bloque de adenosis. Es de advertir una vez más la movilidad del FA dentro de la glándula; las displasias son móviles, pero con la glándula de la cual forman parte. La irregularidad glandular, la frecuente bilateralidad, la localización predominantemente supero externa, los fenómenos

dolorosos y su vinculación con los períodos menstruales abogan a favor de la adenosis.

Con el tumor phyllodes, cuando pequeño, sólo los distingue la anatomía patológica. También por la histología habrá que diferenciar del phyllodes al FA gigante juvenil.

Los antecedentes (de displasia cíclica), la edad (generalmente después de los 40 años), la irregularidad e induración glandular vecina, son más de quiste que de FA; el quiste cuando es grande puede ser fluctuante. La mamografía no puede diferenciarlos entre sí; la ecografía y/o la punción definen aquí el diagnóstico.

Si aparece después de 40 años, siempre existe la duda de estar frente a un carcinoma de tipo medular o mucoso, con los que puede confundirse.

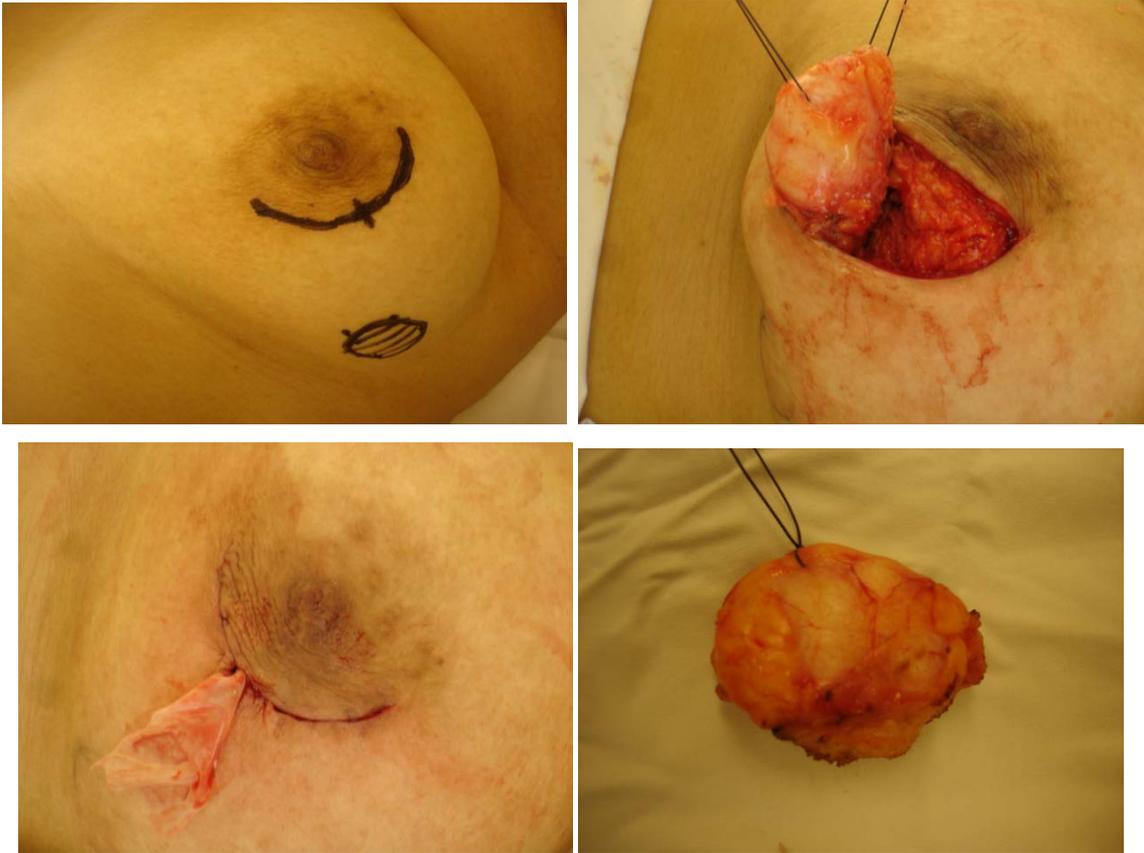
En las enfermas añosas, al presentarse calcificado, la palpación puede confundirlo con un carcinoma por su extrema dureza, pero la mamografía es terminante al mostrar las macrocalcificaciones.

Fibroadenoma y cáncer

La transformación maligna es posible pero muy rara (1 en 1000 FA según Azzopardi). Teniendo el FA estructura mixta —epitelial y conjuntiva— puede ser asiento tanto de carcinomas como de sarcomas (el mayor número de casos observados fueron carcinomas), pero lo que es más probable es que el carcinoma invada al FA.

Tratamiento

Nuestra conducta clásicamente ha sido la resección quirúrgica de los fibroadenomas con margen del tejido sano adyacente, y no su enucleación (por si se tratara de un phyllodes), con lo cual curan.



Estrategia diagnóstica y criterio terapéutico actual

Para las mujeres hasta los 25 años: seguimiento por ecografía. Entre los 25-35 años: mamografía y ecografía, pudiendo abstenerse de la cirugía si el nódulo se mantiene pequeño y estable, pero en estos casos, respaldados por una punción histológica o citológica. Si creciera o quedaran dudas, especialmente en mujeres mayores de 30

años (y más aún si tuviera antecedentes familiares de cáncer de mama), se indicará la extirpación quirúrgica. También se extirpará si la paciente lo solicita.

Tumor phyllodes

Aunque raro, el tumor phyllodes (T Ph) tiene características que le son muy propias, como que siendo esencialmente benigno tiene la probada posibilidad de transformación maligna; y como que aún tratándose de una patología benigna, a veces tendremos la necesidad de indicar una mastectomía.

Frecuencia

El T Ph representa el 0,5 a 1% de todos los tumores mamarios, y el 1 a 2% de los tumores mamarios fibroepiteliales. Hay un phyllodes por cada 23 fibroadenomas (4,4%).

Posee abundante sinonimia, más de 60 nombres (encontramos 62); fibroadenoma intracanalicular gigante; fibroadenoma intracanalicular celular (OMS). En la actualidad se tiende a prescindir del calificativo "cystosarcoma" que sugiere malignidad y llamarlo "tumor Phyllodes" (como también lo acepta la OMS). Se trata de un tumor fibroepitelial generalmente benigno, pero que puede transformarse en sarcoma y que predomina en la cuarentena o quinta década de la vida. El promedio de edad en nuestra serie fue de 41,2 años.

Síntomas

Cuando pequeño, clínicamente es parecido al fibroadenoma, que al principio crece lentamente y que, en determinado momento adquiere crecimiento rápido; este ritmo de crecimiento lo encontramos en el 44% de nuestras observaciones. Pack y Lee le dieron el calificativo de gigante, pero todo gigante comienza por ser pequeño.

A la palpación presenta lobulaciones y suele mostrar alternancia de zonas duras y blandujas. En el phyllodes no hay retracción cutánea ni del pezón; Norris y Taylor relatan un 15% de observaciones con retracción dérmica, pero nosotros nunca la vimos. Observamos la ulceración de la piel en 4 sobre 53 casos (7,5%). La úlcera en el phyllodes es por compresión e isquemia, pero no por infiltración como en el cáncer.

En el phyllodes benigno no hay adenopatía axilar, pero puede haberla (si bien es muy raro) en los transformados en sarcoma y ya avanzados (metástasis ganglionar).

También puede haberla (adenitis inflamatoria) en los phyllodes ulcerados e infectados. Es característica del phyllodes la usual ausencia de adenopatía axilar sospechosa aún en los tumores de gran tamaño —situación infrecuente si se tratara de un cáncer—.

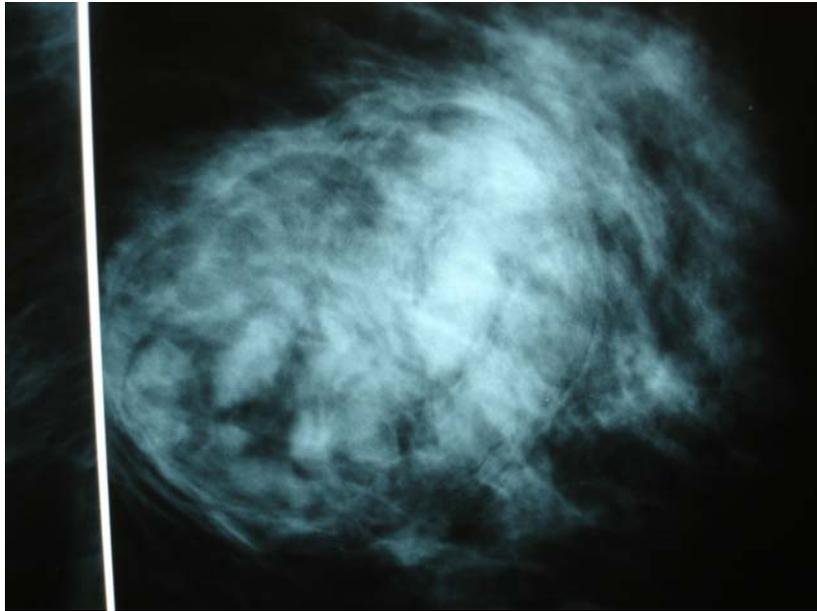


Métodos auxiliares de diagnóstico

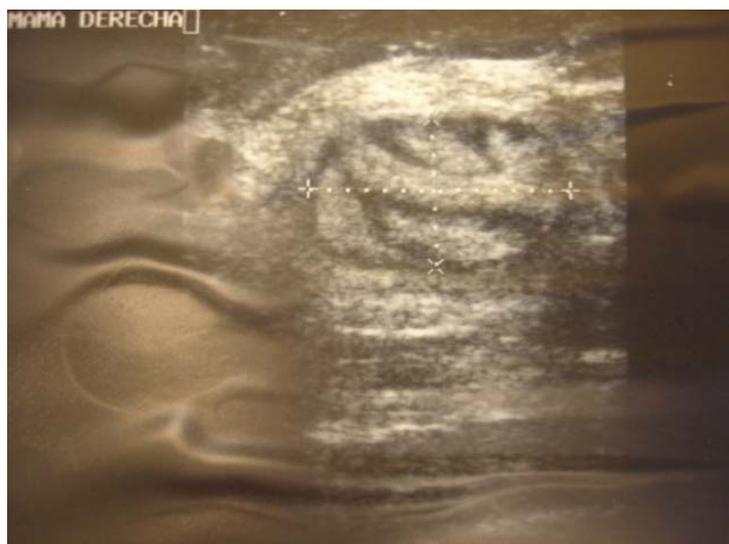
Salvadori menciona que estos métodos auxiliares de diagnóstico adquieren importancia secundaria con respecto a la clínica; en su serie de 81 casos, el examen clínico permitió por sí solo formular diagnóstico de tumor phyllodes (luego confirmado histológicamente) en el 50% de los casos, mientras que la mamografía resultó determinante como método de diagnóstico sólo en el 32% de los casos.

La mamografía es útil en los tumores phyllodes de mediano tamaño; no así en los pequeños porque da la misma imagen que el fibroadenoma, o en aquellos de gran tamaño porque no aclara nada. En los de mediano tamaño (10-12 cm de diámetro) la

imagen puede presentar escotaduras y lobulaciones; la densidad suele ser no homogénea y mostrar zonas menos densas (debidas a las áreas cavitarias).



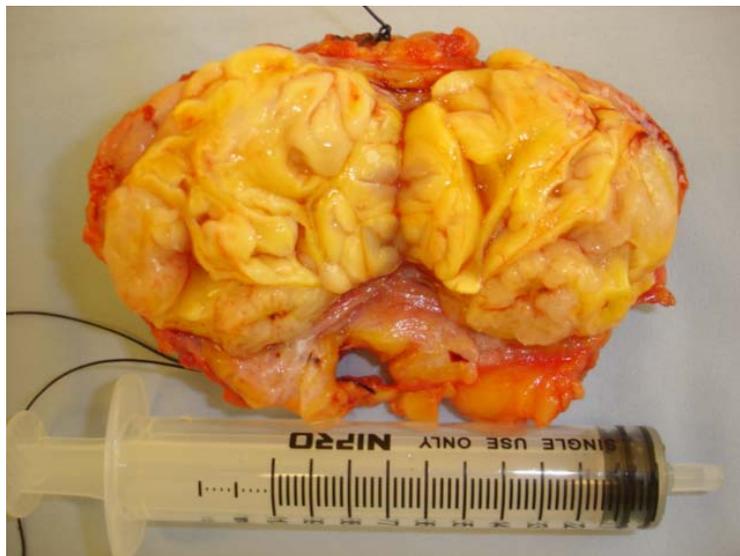
La ecografía es categórica para diferenciar entre nódulo sólido (fibroadenoma, phyllodes) y nódulo de contenido líquido (quiste). En el phyllodes puede demostrar una masa sólida con algunas zonas de contenido líquido en su interior.



La punción biopsia. A pesar de que algunos T Ph poseen una celularidad estromal homogénea, muchos de ellos son heterogéneos, con algunos focos indistinguibles de

fibroadenoma. Esta variabilidad estructural puede provocar serias dificultades en la fiabilidad del diagnóstico por punción, tanto con aguja fina como gruesa (Rosen). Otras veces, la hiperplasia epitelial puede desviar la atención y llevar al diagnóstico erróneo de carcinoma o FA sin observar el elemento estromal. La punción-aspiración con aguja fina *no* es útil en el phyllodes pues no puede demostrar la distorsión invaginante ni la hiperplasia de la estroma, características.

La biopsia quirúrgica da el diagnóstico definitivo. La biopsia por congelación es factible para un patólogo entrenado (y a él hay que solicitarle muy especialmente que estudie los márgenes), pero para el que no lo está, puede confundir con carcinomas indiferenciados.



El diagnóstico diferencial hay que hacerlo en las muy jóvenes con el fibroadenoma gigante juvenil (sólo la anatomía patológica la diferencia), y con la hipertrofia virginal (aquí es útil la mamografía, que muestra sólo glándula en la hipertrofia y tumor y glándula en el phyllodes). En las jóvenes, con el fibroadenoma: sólo la biopsia puede dar la certeza. En la edad media, con los quistes (utilidad de la ecografía y de la punción) y con algunos cánceres y el sarcoma (es necesaria aquí la anatomía patológica). En las añosas, con el lipoma (claro a los rayos), algunos cánceres y el sarcoma; si bien el phyllodes no es tumor de añosas, se necesita la anatomía patológica para diferenciarlos.

El aspecto al corte muestra que la superficie procide, a la inversa del carcinoma que configura una concavidad. Presenta lobulaciones y está bien limitado aunque no tiene verdadera cápsula (el parénquima adyacente se encuentra comprimido y laminado). Se ve alternancia de zonas induradas, lardáceas, con zonas blandujas (mixoides). La superficie es brillante por el exudado mixoide que la recubre; si se pasa un bisturí de canto, se notará que arrastra este material filante. Con frecuencia hay hendiduras, a veces múltiples, que le confieren aspecto foliáceo (de allí “phyllodes”). Es raro encontrar masas calcificadas, pero es común —en los de mediano tamaño y grandes— la presencia de zonas cavitarias que contienen sangre vieja “achocolatada” o bien una masa encefaloide unida por delicados pedículos a la pared cavitaria y que, a la presión de los bordes, se rompen con facilidad permitiendo la eliminación del contenido a la “manera de parto”. No es común encontrar todos estos aspectos en un tumor phyllodes, pero siempre se hallará la suma de varios de ellos.

El diagnóstico histopatológico requiere como premisas (según A. Mosto): 1º) crecimiento estroma-epitelio con imágenes de “distorsión invaginante”; 2º) aumento numérico zonal o difuso de las células del tejido conectivo (celularidad de la estroma). El tumor phyllodes puede aparecer como tal, o bien derivar de un fibroadenoma intracanalicular y no es raro encontrar en el estudio del phyllodes áreas de fibroadenoma típico; 3º) células de la estroma con grado variable de atipia (inconstante).

En la malignización del tumor phyllodes interviene únicamente el tejido conectivo y es sobre la base de las figuras histológicas de sus células en desarrollo que se hace, en primer lugar, el diagnóstico de phyllodes, separándolo del fibroadenoma intracanalicular común, y luego, permitirán presumir su grado de agresividad.

Norris y Taylor publican en 1967 (*Cancer*, 1967, 20: 2090-2099) una serie de 98 tumores phyllodes en los que analizan sus características histológicas, en las cuales se basarán para confeccionar su clasificación de phyllodes en 4 grados de creciente agresividad.

	GRADO I	GRADO IV
<i>Tamaño del tumor</i>	menor de 4 cm	mayor o igual a 4 cm
<i>Márgenes de crecimiento</i>	por empuje	infiltrantes
<i>Nº de mitosis</i>	menos de 3/10 campos de gran aumento	3 o más/10 campos de gran aumento
<i>Atipia celular</i>	+	++ o +++

*Ninguna característica por sí sola es capaz de definir entre benigno y maligno.

*El Grado I es prácticamente un “fibroadenoma celular”.

*El Grado IV —para algunos— es prácticamente un sarcoma.

Criterios de malignidad

A) *Criterio histológico*: es infiel. Pietruzca y Barnes dicen que “los intentos de clasificar estas lesiones se ven frustrados por el hecho que sólo un pequeño porcentaje de cystosarcomas phyllodes histológicamente malignos, se comportan clínicamente como tales”. A menudo las áreas malignas son focales y pueden ser pasadas por alto si no se hacen múltiples cortes.

Hemos observado phyllodes que presentan imágenes histológicas alarmantes de malignidad, sin que evolutivamente lo sean, como lo demuestra su curación luego de la resección; y otros, de grado 1 de Norris y Taylor que más adelante evolucionaron a sarcoma.

Rosen los clasifica en cistosarcoma benigno; cistosarcoma de bajo grado de malignidad (“borderline”) y de alto grado de malignidad.

Para Lester y Stout el 23% de los tumores phyllodes presentaba características de malignidad, 23% limítrofe entre lo benigno y maligno, y 54% decididamente benignos.

B) *Criterio evolutivo*: la simple recidiva, aunque sea iterativa, mientras no demuestre en el último examen histológico transformación maligna en sarcoma, no es válido para calificar al phyllodes como “maligno”, pero sí como “agresivo”. La variedad de sarcoma es, en este orden: mixosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma u otra (Azzopardi). Para Mosto, cuando el phyllodes se transforma en sarcoma, lo hace como “lipomixosarcoma”, que raramente da metástasis, estableciendo así una

diferencia entre el sarcoma originado en un tumor phyllodes y el resto de los sarcomas.

C) *Criterio de la metástasis*: para Haagensen es el más seguro. Phyllodes que da metástasis es categóricamente maligno. La metástasis más frecuente es la pulmonar, luego la ósea (y luego corazón). El patrón metastásico más frecuente es el fibrosarcomatoso. Con este criterio se tiene aproximadamente 2 a 6% de malignidad.

Nosotros seguimos los dos últimos criterios: la transformación en sarcoma y la producción de metástasis, y tenemos 10,25% de "malignos".

Tratamiento y evolución

Hasta hace unos años no había uniformidad de criterio en cuanto a la magnitud de la extirpación. Los había excesivamente conservadores y otros excesivamente radicales. Actualmente, dentro de lo posible se tiende a ser conservador (salvo que sea maligno).

El objetivo fundamental del tratamiento es la exéresis completa para prevenir la recidiva local. Los factores que predisponen la recidiva local son: resección incompleta, bordes de crecimiento invasivo y nódulos tumorales secundarios periféricos al tumor principal. El tamaño del tumor primario es un factor de importancia en el éxito de la resección local, dado que cuando el tumor es pequeño, es más factible obtener un margen de seguridad más generoso.

La recidiva local es peligrosa, dado la tendencia de muchos T. Ph. de desarrollar un mayor grado nuclear en las lesiones recurrentes, con respecto a los correspondientes tumores primarios, además del riesgo de la invasión de la pared torácica.

La recidiva local no es un evento necesario como paso previo al desarrollo de metástasis en los T. Ph. malignos. Sin embargo, los raros casos de T. Ph. benignos o *borderline* que desarrollaron metástasis, casi siempre tuvieron una recurrencia local con un grado mayor de malignidad, previo a la aparición de metástasis a distancia.

Nosotros nos manejamos con tres operaciones: la resección con amplio margen de seguridad (1 a 2 cm). No se debe hacer "enucleación" pues es proclive a la recidiva. La adenomastectomía subcutánea seguida o no de plástica. Finalmente la mastectomía simple. Las mastectomías radicales no tienen sentido en el tumor

phyllodes benigno, y si fuera maligno, que ya ha dado metástasis por vía hemática, sería irracional e inútil.

La edad, el tamaño del tumor, la evolución y la histopatología rigen la elección de las operaciones.

En las jóvenes y de edad media, se elegirán las operaciones de menor envergadura, para evitar deformación (resección o adenomastectomía con plástica); en las mayores puede ser oportuno recurrir a la mastectomía simple.

Respecto del tamaño: en los tumores phyllodes pequeños se hará resección; en los medianamente grandes, que han laminado el parénquima reduciéndolo considerablemente, conviene la adenomastectomía subcutánea con plástica; y en los muy grandes y/o ulcerados se hará de preferencia la mastectomía simple.

Las recidivas iterativas en mujer adulta son buena indicación de mastectomía simple; en las jóvenes se podrá intentar seguir siendo conservador. Salvadori menciona que en su serie siempre se ha registrado una segunda recidiva luego de haber tratado la primera con resección local, por lo que, ante la primera recidiva se considera de elección la mastectomía total; esto no condice con nuestra experiencia ni con la de Haagensen.

Finalmente, si la biopsia confirma tumor phyllodes maligno se hará mastectomía simple.

Según Rosen, la clasificación en benigno, maligno o borderline refleja una "estimación del probable curso clínico, determinado por la apariencia histológica del tumor".

	Probabilidad de MTS (%)	Probabilidad de recidiva local (%)
Benigno	0 %	Baja
Borderline	< 5 %	> 25%
Maligno	25 %	Alta

Tumores papilares

En 1969 Mosto y Bernardello describieron los tumores papilares con un criterio unicista, englobando en esa clasificación al conocido *papiloma intracanalicular* junto a las lesiones papilares neoplásicas no invasoras e invasoras. Nos ocuparemos aquí sólo de los tumores papilares tipo I y II (papiloma solitario y papilomas multicéntricos) por corresponder a los benignos, aunque en el 7% para los primeros y en más del 30% para los segundos, aparece un carcinoma de mama en la evolución de estas pacientes.

Frecuencia

Es un tumor relativamente frecuente que aparece en la quinta década de la vida. La edad promedio en nuestras enfermas ha sido de 49 años, con un rango entre 21 y 77 años.

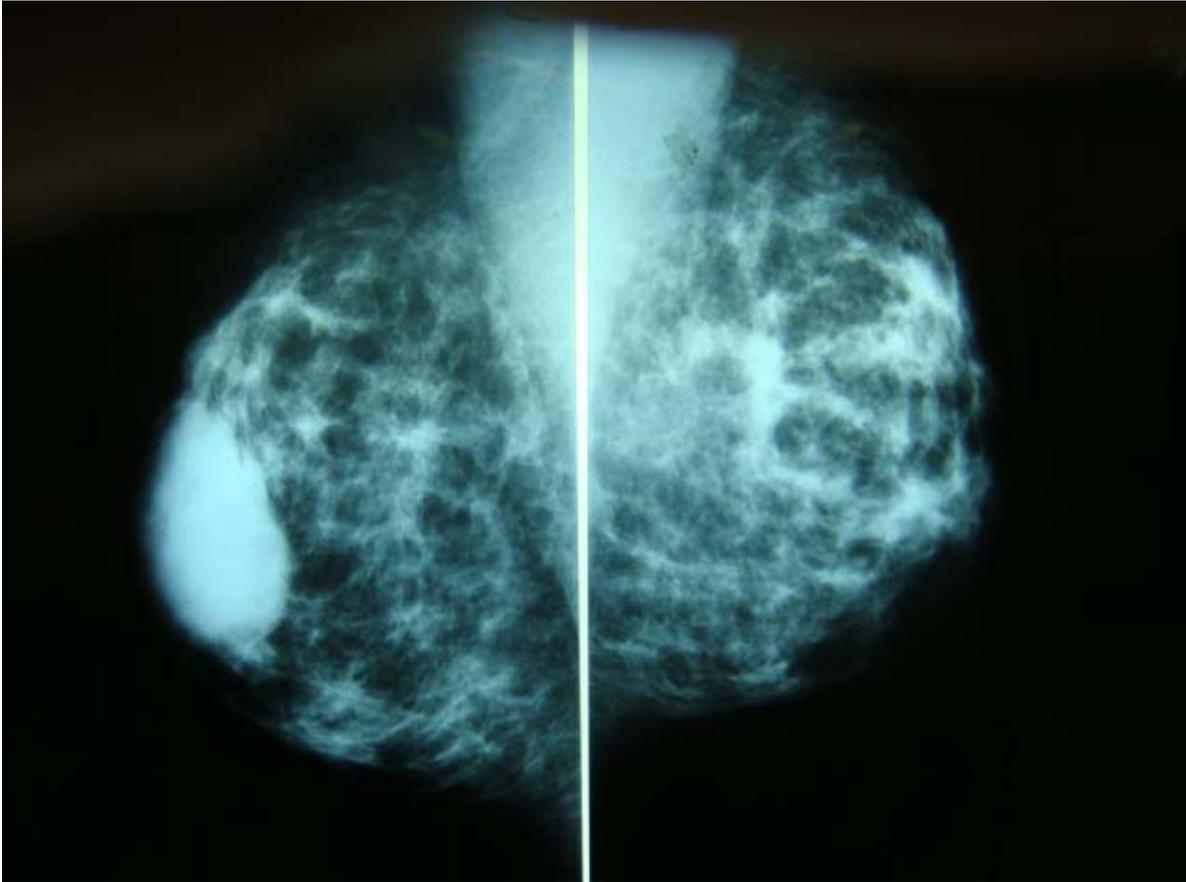
Clínica

El signo clínico más frecuente es el derrame por el pezón, en ocasiones, el único signo que permite sospecharlos. El derrame es sanguinolento o serosanguinolento (pocas veces seroso), y sale por un poro a la presión de determinado sector areolar o paraareolar. Es de tipo C₁ (glóbulos rojos y colgajos papilares típicos).

En ocasiones puede palparse un tumor oblongo retroareolar que no es otra cosa que el conducto dilatado, ocupado por contenido hemorrágico. Cuando se presenta como tumor, está ubicado en las cercanías de la aréola, es duro, de superficie lisa, bordes netos y relativa movilidad. La presión del tumor puede dar salida al derrame.

Estudio por imágenes

Cuando el tumor adquiere cierto tamaño, la mamografía lo muestra como una opacidad de bordes netos y densidad homogénea.



La ecografía es generalmente negativa, pero a veces puede demostrar una dilatación quística ductal retroareolar, con ecos irregulares en su interior, que corresponden a la formación papilar y al estancamiento hemorrágico, o bien, directamente la protuberancia papilar.



La galactografía puede mostrar el “stop” producido por el papiloma dentro del conducto. Es un método casi en desuso.

La citología del derrame es de orientación. En general demuestra presencia de abundantes glóbulos rojos (lo que conmina a la biopsia), y, a veces, células ductales típicas, en colgajos o aisladas.

La biopsia da el diagnóstico de certeza. Siempre, en caso de derrame por pezón sin nódulo, la biopsia debe ser diferida, pues con la congelación se puede perder el material, que es muy pequeño y friable.

Diagnóstico

Es sencillo cuando el tumor es paraareolar y su presión da salida a derrame sanguinolento por el pezón. No obstante, algunos carcinomas pueden comportarse de la misma manera y sólo la biopsia lo confirmará.

Patología

Desde el punto de vista macroscópico, estos tumores forman pequeñas lesiones pediculadas en la luz de los ductos principales, en una extensión de 8 a 10 mm, con 2

ó 3 mm de espesor, de color pardo claro y superficie lisa y brillante, adheridos pobremente a la pared del conducto, de la cual se desprenden fácilmente.

Los de mayor tamaño forman un tumor esférico, bien encapsulado, de entre 10 y 30 mm de diámetro, con un contenido rojo vinoso friable en su interior.

Al microscopio se observan crecimientos papilares únicos o múltiples, que sobre un débil eje conjuntivo-vascular muestran células epiteliales sin caracteres atípicos. Cuando el tumor adquiere mayor tamaño, las células de la pared del conducto son reemplazadas por las del crecimiento papilar.

Tratamiento

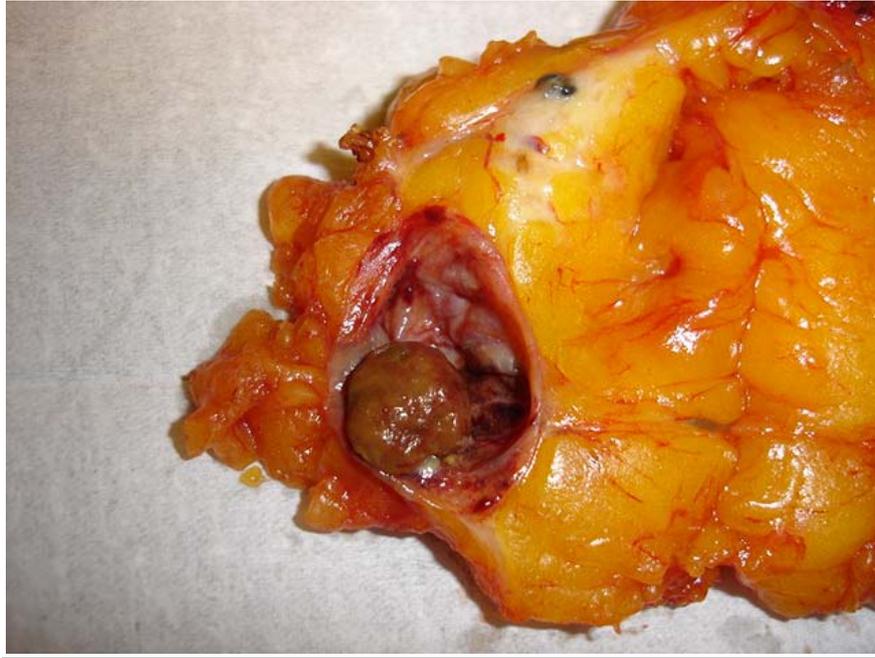
Siempre es quirúrgico: resección-biopsia del sector mamario enfermo donde está localizada la fuente del derrame (pues el tumor puede ser microscópico), o la resección amplia del tumor quístico. En paciente joven: resección limitada al conducto o zona comprometida. En paciente mayor (que ya no amamantará), es preferible la resección de todos los grandes conductos galactóforos (operación de Adair o Urban).

Cuando se confirma multicentricidad, pueden necesitarse resecciones más amplias, de todos los conductos terminales de la mama.

Las complicaciones de la cirugía retroareolar son el esfacelo y/o necrosis de pezón y/o aréola, la depresión o retracción cicatrizal de la aréola, y la infección, que también puede llevar al esfacelo.

Su evolución ya ha sido expresada.





Adenoma del pezón

También enfermedad muy poco común, el adenoma del pezón se pone de manifiesto —entre los 40 y 50 años— como un pequeño nódulo no mayor de 1 cm en el cuerpo del pezón o inmediatamente por debajo de la aréola. El nódulo ubicado en el pezón puede no deformarlo, mostrarlo como aumentado de espesor o bien ulcerar la piel por contacto, lo que obliga al diagnóstico diferencial con el cáncer de Paget. Al microscopio se observa una gran actividad proliferativa epitelial endoluminal, que va desde la hiperplasia moderada hasta la de tipo papilar, o la obliteración total de los ductos por el crecimiento sólido. Cura completamente con su sola resección.

Bibliografía

- 1 Barrio, A. V.; Clark, B. D.; Goldberg, J. I. et al. "Clinicopathologic features and long-term outcomes of 293 phyllodes tumors of the breast". *Ann Surg Oncol*. 2007; 14 (10): 2961-70.
- 2 Barth, R. J. Jr.; Wells, W. A.; Mitchell, S. E.; Cole, B. F. "A prospective, multi-institutional study of adjuvant radiotherapy after resection of malignant phyllodes tumors". *Ann Surg Oncol*. 2009; 16 (8): 2288-94.
- 3 Bernardello, E. T. L.; Uriburu, J. L. "Patología benigna de la glándula mamaria" en el libro *Cirugía de pre-grado*. Coordinador de la obra: Prof. Dr. J. R. Buroni. pp. 447-458. Ed. López. Buenos Aires, 1996.
- 4 Bernik, S. F.; Troob, S.; Ying, B. L. et al. "Papillary lesions of the breast diagnosed by core needle biopsy: 71 cases with surgical follow-up". *Am J Surg*. 2009; 197 (4): 473-8.
- 5 Brookes, M. J.; Bourke, A. G. "Radiological appearances of papillary breast lesions". *Clin Radiol*. 2008; 63 (11): 1265-73.
- 6 Dupont, W. D.; Page, D. L.; Parl, F. F.; Vnencak-Jones, C. L.; Plummer Jr., W. D.; Rados, M. S.; Schuyler, P. A. "Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma". *N Engl J Med*. 1994; 331: 10-15.
- 7 Karim, R. Z.; Gerega, S. K.; Yang, Y. H. et al. "Phyllodes tumours of the breast: a clinicopathological analysis of 65 cases from a single institution". *Breast* 2009; 18 (3): 165-70.
- 8 Norris, H.; Taylor, H. "Relationship of histologic features to behavior of cystosarcoma phyllodes: Analysis of ninety-eight cases". *Cancer*, 1967; 20: 2090-99.
- 9 Park, Y. M.; Kim, E. K.; Lee, J. H. et al. "Palpable breast masses with probably benign morphology at sonography: can biopsy be deferred?" *Acta Radiol*. 2008; 49 (10): 1104-11.
- 10 Rosen, P. P. "Fibroepithelial Neoplasms". En: Rosen, P. P. *Rosen's Breast Pathology*. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia, 1997. pp 143-175.
- 11 Sklair-Levy, M.; Sella, T.; Alweiss, T.; Craciun, I.; Libson, E.; Mally, B. "Incidence and management of complex fibroadenomas". *AJR Am J Roentgenol*; 2008; 190 (1): 214-8.
- 12 Smith, G. E.; Burrows, P. "Ultrasound diagnosis of fibroadenoma - is biopsy always necessary?" *Clin Radiol*. 2008; 63 (5): 511-5.
- 13 Tseng, H. S.; Chen, Y. L.; Chen, S. T. et al. "The management of papillary lesion of the breast by core needle biopsy". *Eur J Surg Oncol*. 2009; 35 (1): 21-4.
- 14 Uriburu, J. L.; Bernardello, E. T. L. "Tumores Benignos. Tumor Phyllodes". *Actualizaciones Tocoginecológicas (AGORA), Número Especial Mastología*, 1995; 6 (Tomo 1): 20-24.
- 15 Uriburu, J. V. "Fibroadenoma". En: Uriburu, J. V. y colab.: *La Mama*. Tomo 1, Volumen II, Enfermedades Mamarias Benignas. 3ª ed. López Libreros Editores. Buenos Aires, 1996. pp. 761-783.

- 16 Uriburu, J. V.; Uriburu, J. L. "Tumores benignos de partes blandas en la mama". En: Uriburu, J. V. y colab.: *La Mama*. Tomo 1, Volumen II, Enfermedades Mamarias Benignas. 3ª ed. López Libreros Editores. Buenos Aires, 1996. pp. 893-904.
- 17 Uriburu, J. V.; Bernardello, E. T.; Hortobagyi, G.; Mosto, A.; Mc Lean, L.; Uriburu, J. L. "Tumor Phyllodes de la mama". En: Uriburu, J. V. y colab.: *La Mama*. Tomo 1, Volumen II, Enfermedades Mamarias Benignas. 3ª ed. López Libreros Editores. Buenos Aires, 1996. pp. 845-892.

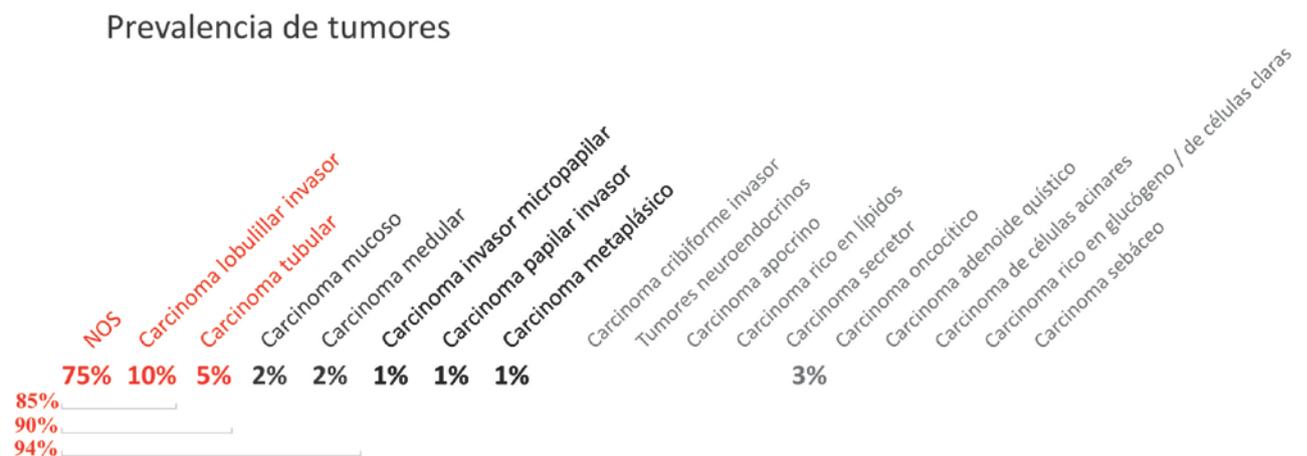
TUMORES MALIGNOS DE LA MAMA

Dr. L. Barbera

Introducción

El cáncer de mama es una enfermedad genética que se expresa en una variedad de tumores invasores. La clasificación actual revela 18 variantes histológicas (11) (15), de las cuales una sola de ellas, denominada *carcinoma ductal invasor no específico* (NOS) representa el 75% de los casos. De las 17 variantes restantes denominadas “específico” el *carcinoma lobulillar invasor* ocupa el 10%.

Tabla 1



A pesar de esta compleja clasificación, tumores que se encuentran dentro del mismo subgrupo, varían ampliamente en su evolución. Esta razón hace que se lo defina como una enfermedad heterogénea con distintos comportamientos biológicos, dándonos las posibilidades de plantear conceptos generales que puedan adaptar a todos ellos respecto a su desarrollo, diagnóstico y tratamiento.

El inicio de los cambios genéticos que se producen en la célula no necesariamente la llevará a transformarse en una célula neoplásica. Los cambios son secuenciales y generalmente producen hiperplasias las cuales son reconocidas histológicamente como alteraciones graduales llegando a las hiperplasias atípicas que aun considerada una enfermedad benigna su presencia se interpreta como pro neoplásica.

Cuando estos cambios genéticos secuenciales continúan y la célula no es capaz de corregirlos llega a la etapa de célula neoplásica ya con cambios irreversibles en su ADN. Aun así puede haber factores fundamentalmente inmunológicos que la lleven a la apoptosis.

Si esto no ocurre se crea un microclima que permite que las mismas se desarrollen.

Hay una situación especial que se presenta en un 5 a 10% de pacientes con cáncer de mama, donde el inicio en la alteración genética no parte de un gen primitivamente normal si no que la alteración se hereda y está presente de entrada en todas las células del organismo y sus portadores tendrán altas chances de desarrollar un cáncer (ver cáncer de mama hereditario).

Para que esta secuencia se produzca se necesita de factores endógenos y exógenos que la epidemiología intenta explicar.

Establecido el cáncer y creciendo por "expansión" dentro de los ductos y/o lobulillos, los van rellorando y ocupando su luz. Esta etapa de la carcinogénesis la realizan sin tener la capacidad de invadir la membrana basal constituyendo diferentes clones, denominándose carcinomas "in situ" o no invasores (8). La integridad de la membrana basal impide el contacto de las células neoplásicas con los vasos linfáticos y sanguíneos de la mama y la imposibilidad de diseminación.

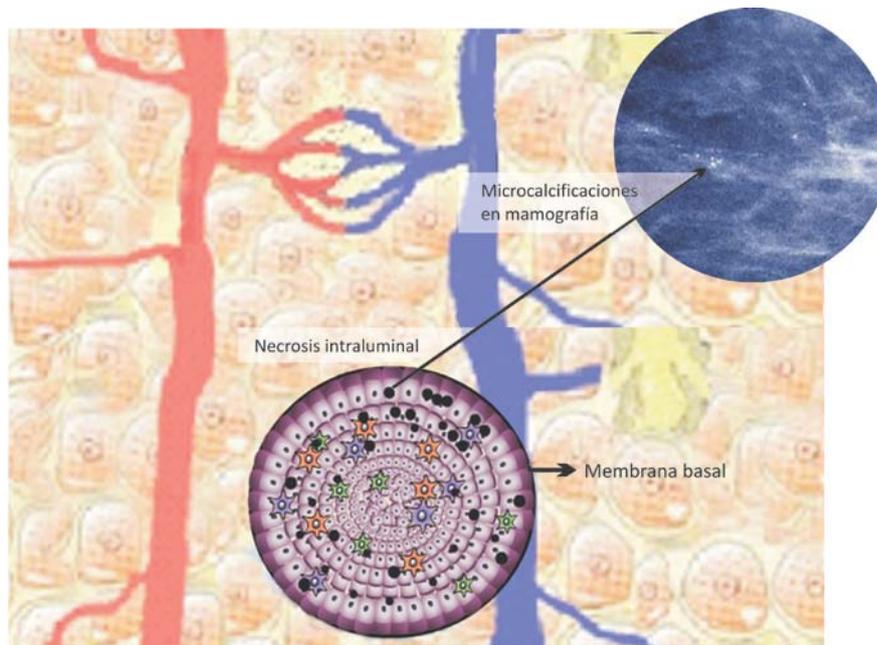


Fig. 1. Carcinoma in situ

Actualmente, en centros especializados son el 20% de los carcinomas diagnosticados. En su crecimiento intraluminal se produce necrosis que puede expresarse en la mamografía como microcalcificaciones siendo solo estas las que aportan sospecha de la enfermedad (ver fig. 1).

Pocas veces se reconocen una asimetría mamografía producto de su extensión que incluso puede llegar a palparse como aumento de la estructura glandular y otras sospecharse por derrame por pezón.

El diagnóstico se realiza por punción histológica con aguja gruesa o mediante una biopsia quirúrgica previa marcación imagenológica, estando contraindicada la biopsia por congelación. Los carcinomas “in situ” constituyen un capítulo aparte en la mastología existiendo tratados dedicados específicamente al tema.



Video 1: Lesiones no palpables

Continuando con los conceptos biológicos se sabe que el producto de nuevas alteraciones moleculares genera un medio apto para que además de crecer por expansión lo hagan invadiendo la membrana basal denominándose *tumores invasores*. (fig. 2). A veces estas secuencias son tan rápidas que tanto la expansión como la invasión son simultáneas, reconociéndose inicialmente como lesiones no palpables clínicamente por ser nódulos milimétricos detectados en la mamografía y/o en la ecografía.

Cuando esta invasión es mínima (< 1 mm.) se los denomina *carcinomas microinvasores*. Muchas veces en el recorrido de un preparado histológico se aprecian varios sectores con esta característica sin que pierdan la denominación de micro invasor, si ninguno de ellos supera el milímetro, manteniendo el excelente pronóstico ya que su comportamiento es más parecidos a los “in situ”.

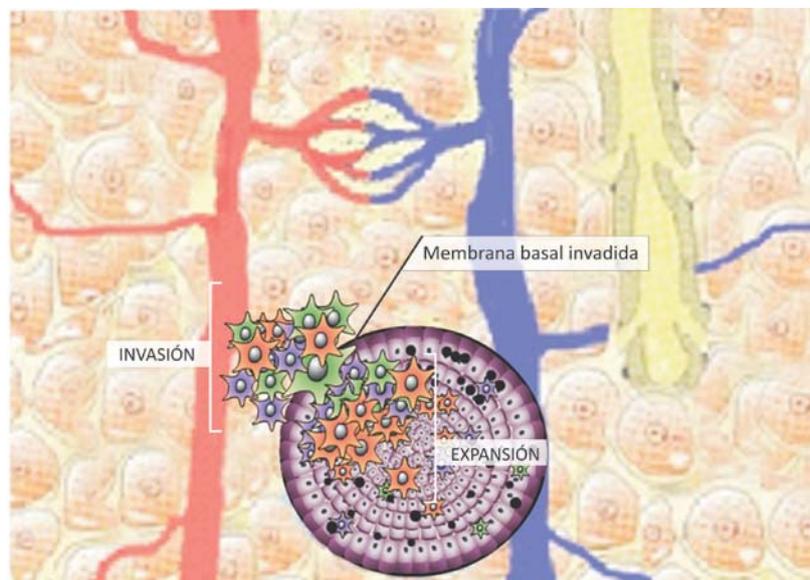


Fig. 2. Carcinoma invasor

A medida que la invasión avanza los clones celulares competirán entre sí en el dominio territorial.

La historia natural los llevará a la posibilidad de generar metástasis y de continuar creciendo localmente pudiendo infiltrar la pared torácica en profundidad o la piel en superficie.

Un breve concepto sobre la anatomofisiología del drenaje linfático de la mama nos introducirá en la biología de las metástasis ganglionares en sus dos regiones de drenaje: axilar (mucho más frecuente) y mamaria interna.

La mama presenta una importante red vascular linfática. Sus capilares más primitivos están constituidos por una sola capa de células endoteliales que se fijan al intersticio por filamentos. Cuando la presión intersticial aumenta los filamentos se tensan y se producen pequeñas fenestraciones en los capilares linfáticos. Así ingresan en los mismos partículas que no superen la amplitud de la fenestración: virus, bacterias, antígenos, etc. El sentido es unidireccional, los capilares van presentando más capas celulares y válvulas en su interior que no permiten la circulación retrograda.

En este intercambio también pueden ingresar células tumorales uniéndose a otras moléculas, desprendiéndose del tumor por quimiotaxis o cuando el tumor invade la pared linfática (2).

La próxima estación en esta circulación son los ganglios regionales.

Con las células tumorales presentes en el ganglio puede ocurrir que sean destruidas o que pasen a la circulación sanguínea donde los linfocitos activados intentarán destruirla. Por lo tanto encontrar células aisladas no es indicador de metástasis. Si las características de uno de los clones encuentran en el ganglio un ambiente favorable comienza a adherirse a las estructuras, estimulan moléculas antiapoptóticas y crean una intrincada relación entre ellas; comienzan a proliferar y son capaces de suprimir la respuesta inmune. Cuando la metástasis ganglionar no supera los 2 mm, se denomina micrometástasis. Luego pueden seguir desarrollándose e invadir todo el ganglio hasta hacerse extracapsulares y extenderse a ganglios vecinos.

Las células tumorales aisladas, las micrometástasis y las metástasis tienen implicancia pronóstica y por tal motivo ahora ingresan al TNM (ver estadificación).

Hay una relación directa entre el tamaño del tumor primario y la enfermedad ganglionar. Existen dos teorías sobre la evolución de las metástasis. Varios investigadores sostienen que las células metastásicas del ganglio pueden luego desarrollarse en cualquier otro órgano. Si esta teoría es válida, la erradicación de los

ganglios enfermos con el vaciamiento axilar y la radioterapia permiten establecer un pronóstico, pero además tienen valor terapéutico ya que elimina la posibilidad de que las células que metastizaron los ganglios puedan ir a otros órganos (9).

Hay otras investigaciones que demuestran que el tumor posee diferentes clones con selectividad específica para un órgano determinado y así pueden pasar por el ganglio y anidar en otro órgano. Esta identidad fenotípica explicaría por qué hay pacientes con enfermedad metastásica a distancia y ganglios negativos o a la inversa, pacientes que tuvieron ganglios positivos en los que se esperaba un mal pronóstico y no presentaron metástasis a distancia. Si el modelo de células con características de selectividad para órganos es real, el vaciamiento axilar es poco probable que altere la posibilidad de metástasis a distancia y aumente la supervivencia de las pacientes (2). Mientras tanto, ante la presencia de metástasis axilares está indicada la completa erradicación de la región ganglionar.

El fin buscado en esta introducción es provocar la inquietud de estar atentos, dado que en el manejo del cáncer de mama se postularon paradigmas que luego fueron reemplazados en los últimos 40 años.

Epidemiología

Como en casi todos los países desarrollados, el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la mujer y la primera causa de muerte por cáncer en la población femenina. En los últimos años se ha observado un incremento de la incidencia, que se ha acompañado, al contrario de lo que se esperaría, de una disminución de la mortalidad, debido a los notables progresos en la calidad diagnóstica y terapéutica. La probabilidad de que una mujer adquiera un cáncer de mama al cumplir los 85 años de edad se aproxima a un 13%, esto es, una de cada 8 mujeres desarrollará un cáncer de mama al llegar a esa edad. Esto supone una importante pérdida de vidas, muchas de ellas en edades relativamente jóvenes, con un considerable costo sanitario, económico y social (1).

Factores de riesgo

Llamamos factor de riesgo a una característica o circunstancia detectable en un individuo o en un grupo, asociada con una probabilidad incrementada de experimentar un daño a la salud.

Los principales factores de riesgo para cáncer de mama son los siguientes:

- *edad y sexo*: el 77% de todos los casos ocurren en mujeres mayores de 50 años. En el hombre, representa menos del 1% de los casos. El 10% de las mujeres con antecedente de cáncer de mama presentarán un segundo tumor.

- *antecedentes familiares*: después de la edad es quizá, el factor de mayor relevancia.

- *estrógenos endógenos*: la menarca precoz, la menopausia tardía y la nuliparidad, se asocian a un aumento del riesgo debido a una exposición más prolongada a los estrógenos endógenos. En contrapartida, la lactancia tiene un efecto protector que estaría relacionado con una disminución del número de ciclos ovulatorios durante la vida reproductiva. En la obesidad posmenopáusica las células adiposas producen estrona y estradiol, y las mujeres obesas posmenopáusicas muestran niveles elevados de estas hormonas en sangre y la exposición prolongada a ellas elevaría el riesgo de cáncer de mama.

- *estrógenos exógenos*: la terapia hormonal de reemplazo (THR): se ha demostrado un ligero aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama en las mujeres que utilizan THR por más de 5 años, y este riesgo es mayor para la terapia combinada (estrógenos + progesterona) que el que ejercen los estrógenos solos. La incidencia acumulada de CM en mujeres de entre 50 y 70 años que nunca utilizaron THR es de 45 casos por 1000 mujeres; la THR por 5 años elevaría el riesgo de CM a 2 casos adicionales por cada 1000 mujeres. Un estudio sobre anticonceptivos orales (Care Study) demostró que no existía ningún tipo de riesgo con su uso.

A pesar del interés de los distintos estudios epidemiológicos en identificar factores etiológicos que pueden ser útiles en los programas de prevención primaria, el 70 a 80 % de todos los cánceres de mama aparecen en mujeres sin factores de riesgo identificables.

Cáncer de mama esporádico, familiar y hereditario

Se considera *CM esporádico* a aquellos casos en los que no hay antecedentes familiares en dos generaciones, incluidos hermanos, hijos, padres, tíos y abuelos, tanto maternos como paternos. Estas familias se consideran de riesgo bajo. Representan aproximadamente el 80% de los casos de CM (4).

En el *CM familiar*, la paciente presenta antecedentes familiares positivos, que incluye uno o más familiares de 1er o 2do grado con CM, pero no corresponden a la definición de *CM hereditario*. Estas familias se consideran de riesgo moderado. Constituyen el 10-15% de los casos de CM.

Del 5 al 10% de todos los CM son hereditarios y están asociados a mutaciones en genes que muestran una herencia autosómica dominante y una elevada penetrancia. Estos genes son el BRCA1 y BRCA2, considerados genes mayores de susceptibilidad para cáncer de mama/ovario hereditario. Estas alteraciones genéticas están expresadas en todas las células, desde el nacimiento y pueden reconocerse mediante un estudio sanguíneo.

Los BRCA son genes supresores de tumores que intervienen en la reparación del ADN, y cuando sufren una mutación, disminuye o se pierde su función, provocando una acumulación progresiva de errores en el ADN, que al no ser reparados correctamente, predisponen a la transformación neoplásica de las células involucradas. Las alteraciones en estos genes no sólo confieren predisposición para la aparición de CM, sino también cáncer de ovario y en menor medida otros cánceres, como cáncer de mama en hombres, páncreas, próstata, melanoma, etc.

El hecho de poseer una mutación en uno de los genes BRCA no significa que esa persona va a desarrollar el cáncer de mama y/u ovario sino que posee un alto riesgo, hasta un 80% a lo largo de toda su vida.

Vigilancia de alto riesgo: implica prevención secundaria del cáncer; es decir, establecer una estrategia que nos permita detectarlo en forma precoz, mediante mamografías, ecografías y resonancia magnética nuclear para tener la posibilidad de realizar tratamientos curativos. Se comienza a partir de los 25-35 años.

Estrategias de reducción de riesgo: tienen como principal objetivo la prevención primaria del cáncer, es decir, evitar su aparición y por lo tanto, disminuir el riesgo del individuo. Esto se logra mediante la extirpación quirúrgica del órgano en riesgo,

ya sea con mastectomía u oforectomía profiláctica. También existe evidencia sobre estrategias de quimioprevención, como opciones disponibles para estos pacientes (3).

La mastectomía bilateral de reducción de riesgo con reconstrucción inmediata es capaz de reducir en un 90-95% el riesgo de cáncer de mama. Dada la agresividad del tratamiento preventivo, es aconsejable una exhaustiva valoración psicológica y en caso de decidirse por la misma, se realizaría entre los 35 y 40 años, y si es posible posterior a la gestación y lactancia.

En cuanto a la quimioprevención, el efecto del tamoxifeno en portadoras de mutaciones de BRCA2 parece ser similar al efecto en cánceres de mama esporádicos. No ocurre lo mismo en portadoras de mutaciones en BRCA1, ya que la mayoría de estos tumores son receptores hormonales negativos.

Estadificación

Basándonos en los conceptos anteriores, podemos sintetizar la estadificación. Es decir, agrupar a las pacientes de acuerdo a la extensión de la enfermedad, intentando establecer un pronóstico y ayudar a decidir el tratamiento.

El sistema utilizado debe ser reproducible para que permita comparar los resultados entre las instituciones y flexible para permitir incorporar nuevos datos.

Estas características las presenta la clasificación de la Unión Internacional contra el Cáncer a través de su TNM:

T: extensión del tumor primario

N: estado de los ganglios regionales

M: presencia o no de metástasis

Cada uno de estos tres ítems se acompaña de números y algunos de ellos de letras minúsculas a fin de agregar información que ha demostrado ser de valor práctico.

A pesar de esto, carece de datos biológicos que hoy se pueden obtener y constituyen una clasificación que como veremos, acompaña al TNM.

Cuando la enfermedad se presenta como multicéntrica se utiliza la extensión del tumor mayor para categorizar al T.

Cuando los tumores bilaterales son sincrónicos, se clasifican independientemente.

El TNM puede valerse de distintas herramientas, las clínicas, las imagenológicas y las anatomopatológicas.

Respecto al tumor (T), se ayuda con el examen físico, la mamografía, la ecografía y en casos excepcionales la Resonancia Magnética (RNM) (ver tabla 2).

Los ganglios regionales (N) se categorizan con la clínica y puede ayudar la interpretación ecográfica y la TAC para la mamaria interna, no debiendo ser este un estudio de rutina (ver tabla 3).

Cuando se trata de un CM temprano, el M se clasifica solo con la clínica. En estadios más avanzados, se indican las imágenes: ecografía abdominal, tomografía axial computada y centellograma óseo.

Estos datos son más precisos cuando se corroboran con la histopatología, incluso gracias a ésta se amplían y en todos los casos la letra “p” preside a cada uno del TNM.

Cáncer de mama: clasificación TNM

Tabla 2. Categorización del T

Tipo	Descripción
Tx	No se puede reconocer sus características primarias.
Tis	Carcinoma "in situ"
T0	No se puede establecer su tamaño (lesión no palpable, derrame, Paget in situ).
T1	1 a 20 mm
T2	21 a 50 mm
T3	>50 mm
T4	De acuerdo al compromiso local

Tabla 3. Categorización del N

Tipo	Descripción
Nx	No se puede reconocer sus características primarias
N0	Ganglios no palpables o no sospechosos
N1	Ganglios palpables y sospechosos
N2	Ganglios adheridos entre sí y/o a planos posteriores.
N3	Compromiso de la mamaria interna Ganglios infra y/o supraclavicular

[Vínculo a TNM completo. Unión Internacional Contra el Cáncer: Clasificación 2009.](#)

(Presionar tecla Ctrl + Click para seguir el vínculo)

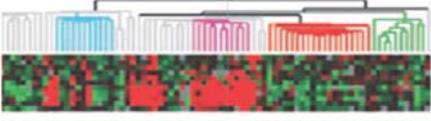
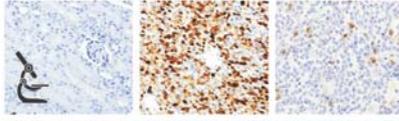
Clasificación biológica

En la actualidad se intenta clasificar los tumores a través de su perfil genético permitiendo individualizar la agresividad de cada tumor, buscando terapias más selectivas de acuerdo a las alteraciones identificadas y con menor toxicidad.

Existe una clasificación ya aprobada, que mediante una técnica denominada Microarray puede reconocer y comparar con modelos establecidos la expresión de

muchos genes y categorizarlos en subtipos de cáncer (14). En orden creciente de agresividad se presentan en la tabla 4. Este método es todavía muy costoso y no está desarrollado en nuestro país. Como hemos visto, las alteraciones del ADN en el núcleo se expresan también en sus productos en citoplasma. Éstos pueden leerse mediante técnicas microscópicas (hematoxilina y eosina e inmunohistoquímicas) y el significado de los mismos está en íntima relación con las alteraciones genéticas. Por lo tanto existe una relación con la clasificación en subtipos de Microarray. Sólo señalamos los que tienen importancia para la práctica por su vínculo con la clasificación.

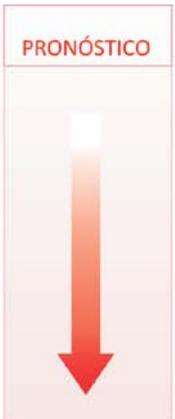
Tabla 4

 <p>Expresión Genética (Microarray) Alteraciones Genéticas</p> <ul style="list-style-type: none"> Luminal A Luminal B Her 2 + Basal 	 <p>IHQ Alteraciones Moleculares</p> <ul style="list-style-type: none"> Grado Histológico (GH) Receptores Hormonales Her 2 neu Ki 67 P 53
---	---

También se puede extender cuando en algunos tumores se habla de la clasificación genética sin que ésta se haya realizado, ya que estos subtipos tienen expresión equivalente con los estudios inmunohistoquímicos señalados. La siguiente tabla explica la relación entre ambos métodos, por ejemplo, un grado nuclear 1, RH altamente positivos, Her2 negativo, Ki67 bajo, clasifica a un tumor de buen pronóstico como lo hace la técnica de Microarray cuando señala al tumor como luminal A.

Cuando hablemos de tratamiento sistémico, veremos cómo se relacionan estos datos con las distintas terapéuticas.

Tabla 5.

SUBTIPO MOLECULAR	GH	RH	HER 2	KI 67	PRONÓSTICO	TERAPÉUTICA
Luminal A	1	+++	-	Bajo		Hormonoterapia
Luminal B	2 / 3	++	-	Alto / Bajo		Hormoterapia y/o Qt
Her +	3	-- / ++	+	Alto		Qt + Trastuzumab
Basal	3	-- / +	--- / +	Alto		Qt y/o Trastuzumab

Tratamiento

La cirugía es un medio esencial y eficaz para controlar el tumor mamario y los ganglios axilares cuando están afectados. Estos últimos a principio del siglo pasado se extirpaban mediante la mastectomía radical independientemente si contenían o no metástasis y se pensaba que su negatividad era indicador de que la cirugía había llegado antes de que las células tumorales metastizaran a los mismos.

El concepto actual es que el estado de los ganglios es un indicador pronóstico y que sólo tiene valor su extirpación si se encuentran afectados. Es por esto que el manejo quirúrgico de la axila se tratará aparte y el enfoque del tumor primario lo basaremos de acuerdo a las posibilidades de conservar o no la mama (5). Básicamente estas conductas se llevan a cabo mediante la mastectomía que consiste en la extirpación completa de la glándula con parte de la piel que incluye el complejo aréola-pezones y la cirugía conservadora que consiste en la extirpación del tumor con determinadas características manteniendo el tejido mamario residual al que posteriormente se somete a un tratamiento radiante con el objetivo de disminuir las posibilidades de recidiva en la propia mama (fig. 3).



Figura 3

Radioterapia

Todas las pacientes con cáncer de mama que fueron sometidas posteriormente a tratamiento radiante experimentaron una tasa más baja de recidiva local que aquellas que no la recibieron. Por tal motivo la imposibilidad de realizarla descarta el tratamiento conservador. Los mismos podemos resumirlos en:

- falta de centros especializados
- radioterapia previa en campos que hayan involucrado las mamas (ej. Enfermedad de Hodgkin)
- embarazo
- enfermedades del colágeno (lupus y esclerodermia)

El tumor y sus características

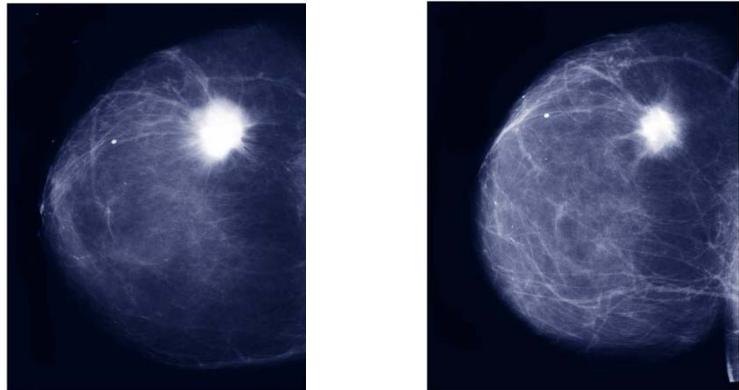
Esta condición está dada por la capacidad del cirujano en lograr la resección completa del tumor con márgenes sanos. El primer límite que encontramos es la relación entre el tamaño del tumor y el volumen de la mama. Por esta razón el tamaño del tumor generalmente es menor de 4 cm. Actualmente los tratamientos sistémicos previos a la cirugía están surgiendo como protocolos estándar, porque reducen el tamaño tumoral permitiendo mejorar la operabilidad, rescatando pacientes que irían a una mastectomía. Maximizar las ventajas de estos tratamientos requiere un enfoque multidisciplinario con interacciones coordinadas entre cirujano, patólogo y radiólogo (fig. 4).



Tratamiento sistémico
Reducción tumoral:
quimioterapia u hormonoterapia
primaria



Caso 1: Evolución clínica



Caso 2: Evolución radiológica

Figura 4

Otra condición relacionada con el tumor es descartar mediante imágenes la multicentricidad, si está sospechada por grupos de microcalcificaciones alejadas del tumor (fig. 5) o por más de un tumor (fig. 6). La confirmación histológica de benignidad debe llevarse a cabo antes de la cirugía conservadora, a través de biopsias por punción, que deben ser guiadas con ecografía o mamografía si las lesiones no son palpables.

En caso de tratarse de carcinomas, únicamente podría llevarse a cabo una cirugía conservadora, cuando ambas lesiones se encuentran en el mismo cuadrante y pueden resecarse en block, con márgenes libres (fig. 6 a). Si están alejadas o se sospecha más de dos tumores, (fig. 6 b), la indicación es la mastectomía.

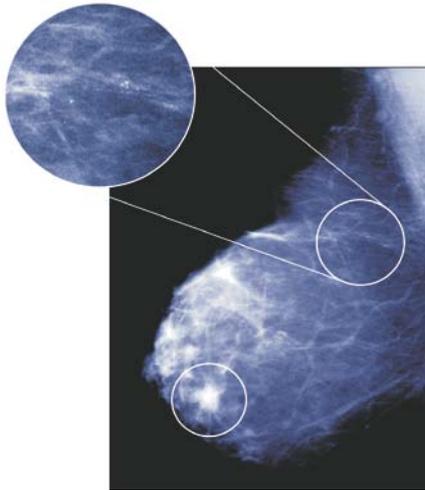


Fig. 5

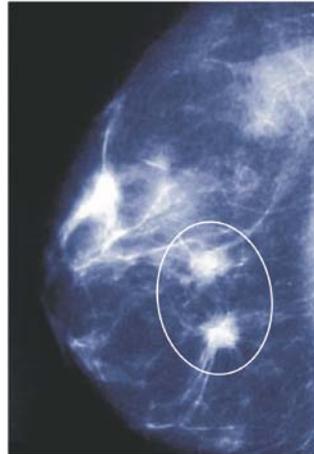


Fig. 6 a

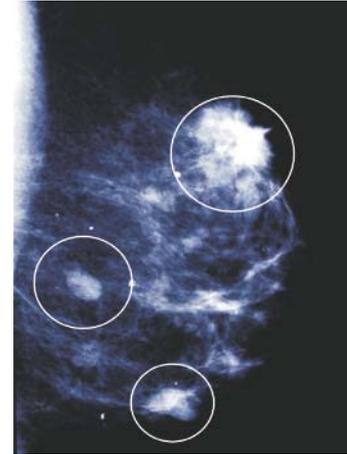


Fig. 6 b

La otra condición que está muy ligada a las características del tumor es poder valorar sus márgenes: distancia microscópica más cercana entre el tejido resecado que lo rodea y el mismo tumor ya que es un requisito básico que los márgenes sean negativos. En la práctica un criterio quirúrgico aceptado es resecar 1 cm de margen macroscópicamente sano y en la revisión histológica no debe existir lesión en estos bordes. Para determinar esta condición el patólogo debe entintar la pieza resecada (con tinta china) antes de cortarla (fig. 7).

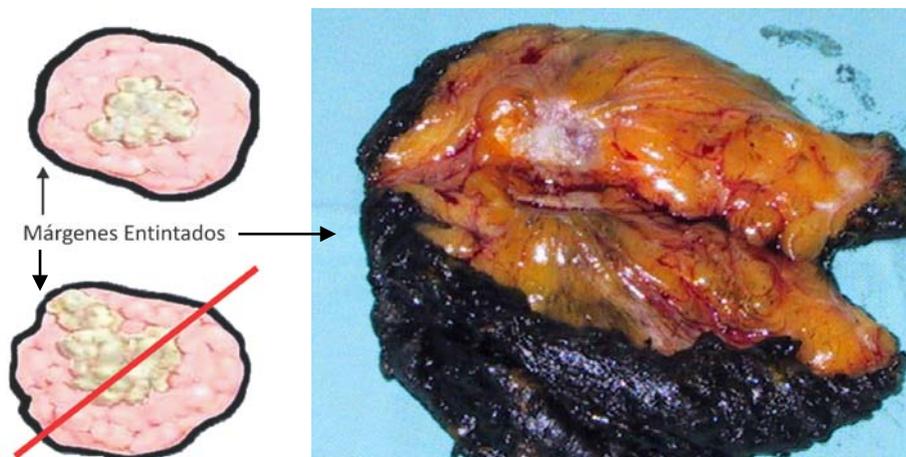


Fig. 7

La finalidad conceptual es extirpar, a simple vista, completamente el tumor. Este requisito es porque la radioterapia esteriliza focos satélites a la lesión que no se encuentren en los márgenes de la resección ya que el ambiente hipóxico de la cicatriz

puede permitir que las células neoplásicas resistan a la radioterapia; por tal motivo cuando el estudio histopatológico reconoce márgenes comprometidos debe procederse a ampliar quirúrgicamente los mismos aunque dicho estudio llegue en forma diferida varios días después de la cirugía y si se sospecha que su afectación puede ser amplia la indicación será la mastectomía.

Hay dos dificultades dependientes de las características histológicas del tumor que atentan con la obtención de márgenes negativos, uno es el carcinoma lobulillar invasor, por la falta de manifestación mamográfica y ecográfica y el otro, es el componente intraductal extensivo que a veces acompañan a los carcinomas invasores, en este caso la sospecha surge con la presencia de microcalcificaciones mamográficas que pueden ubicarse dentro o por fuera de la imagen tumoral. Ambos proponen un desafío al cirujano para no dejar enfermedad microscópica a fin de disminuir el error en la valoración histopatológica (fig. 8 y 9).



Fig. 8: Carcinoma lobulillar invasor:
Dificultad para determinar sus márgenes
(mama izq.)



Fig. 9: Componente intraductal extensivo presente en
tumores invasores expresado por microcalcificaciones (CIE),
dentro y fuera del tumor.

CIE	Porcentaje	Recidiva
Ausente	0	1%
Leve	< 25	

Entonces, cuando se conoce (biopsia previa con aguja) o sospecha alguna de estas dos características, el cirujano debe esforzarse para lograr márgenes más amplios. En los casos de CIE, dado que se expresa por microcalcificaciones el protocolo de estudio de la pieza operatoria, debe seguir una metodología (fig. 10).

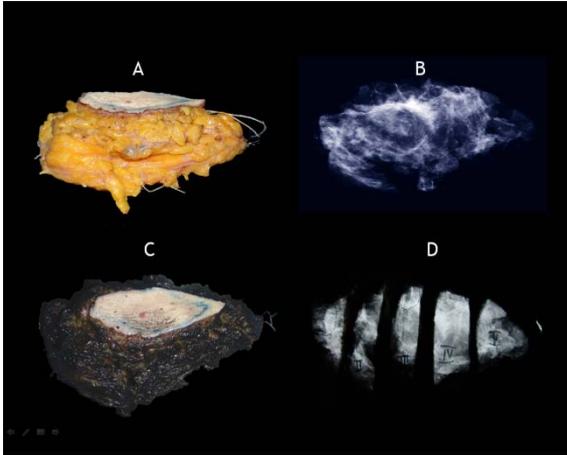
Fig. 10:

A: Orientación de pieza operatoria para no perder sus márgenes.

B: Rx de la pieza para confirmar la extirpación de todas las microcalcificaciones (comparación con Mx previa).

C: Entintar la pieza si se cumplió con los requisitos A y B.

D: Corte seriado de la pieza y posterior Rx. numerando los cortes y señalando cuales tienen microcalcificaciones para su correcto estudio histopatológico.



Hábito corporal y características morfológicas de las mamas

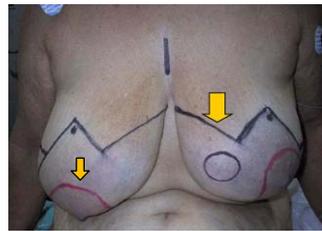
Hasta aquí el objetivo buscado fue conservar la mama cumpliendo con todos los criterios de radicalidad oncológica. El otro objetivo a tener en cuenta es obtener un buen resultado cosmético. Una de las dificultades es la presencia de gigantomastia, (fig. 11 A y B) mamas muy voluminosas que si bien puede hacer más fácil cumplir con los criterios de radicalidad, dificultan el tratamiento radiante haciendo muy difícil la homogeneidad de la dosis de radioterapia. Por otro lado, si se realiza una resección muy amplia para evitar la dificultad del tratamiento radiante, la asimetría resultante va en contra del resultado cosmético (fig. 11 C).

Gracias a los recursos que proporciona la cirugía plástica se pueden encontrar soluciones a estos problemas mediante técnicas que combinan la cirugía oncológica y la cirugía de reducción mamaria, denominadas técnicas oncoplásticas. (fig. 11 D).

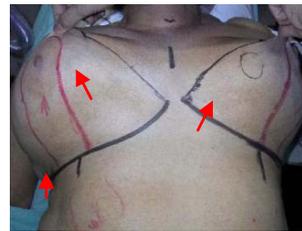


Fig. 11

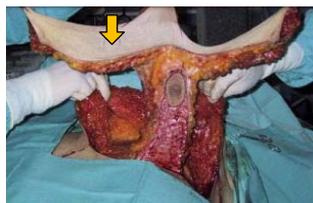
La figura 12 muestra con algunos detalles la combinación entre una resección oncológica amplia con técnica de mamoplastía de reducción.



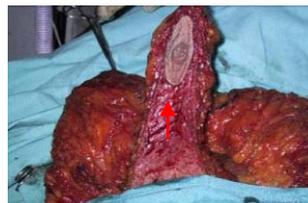
ubicación del tumor



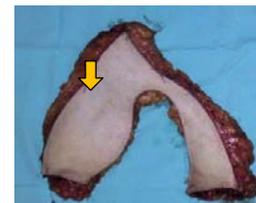
Colgajo irrigación del pedículo inferior



Resección amplia incluyendo tumor de mama izquierda



Conservación pedículo inferior desepidermizado conservando irrigación de areola - pezón



Tumor izquierdo ampliamente reseado



Paciente en condiciones de comenzar radioterapia sobre volumen mamario izquierdo

Fig. 12

A la inversa, en mamas muy pequeñas la dificultad está en obtener un resultado cosmético aceptable luego de una resección (fig. 13 A y B). La utilización de colgajo dermograso reemplaza la falta de tejido glandular (fig. 13 C y D).

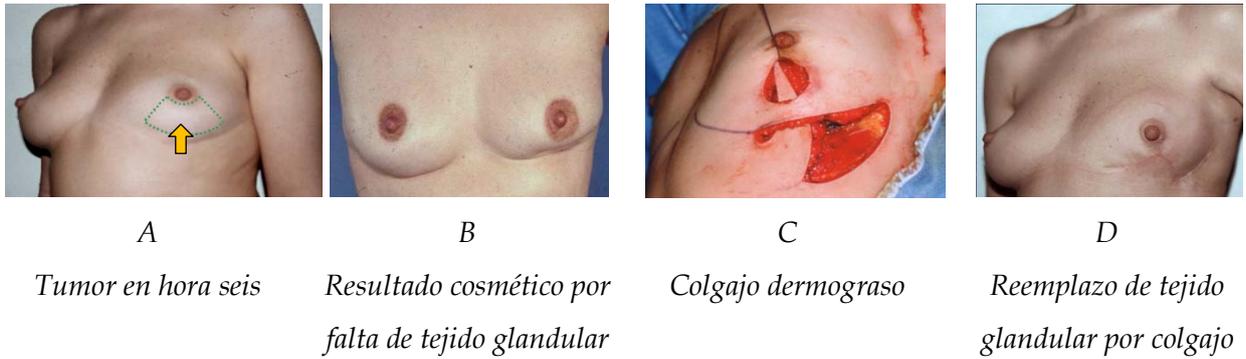


Fig. 13

Otro inconveniente que atenta contra el resultado cosmético es la localización central de los tumores, por ejemplo, en la enfermedad de Paget o cuando el tumor está cerca del complejoaréola-pezones retrayéndolo (fig. 14), en ambos casos es necesaria su extirpación. Antes se pensaba que dejar una mama sin seguramente su razón de existir, terminaba con el sentido de conservación, sin embargo mantener la forma y el volumen mediante distintas técnicas oncológicas (fig. 15 A) demuestran que el resultado casi siempre es mejor al de la mastectomía e incluso con su posterior reconstrucción (fig. 15 B).



Fig. 14



A



B

Fig. 15

Tratamiento quirúrgico de la axila

La evaluación quirúrgica de los ganglios linfáticos axilares es un componente fundamental del tratamiento del cáncer de mama en prácticamente todos los casos, independientemente del tipo de cirugía seleccionada como tratamiento del tumor primario mamario. Solo en algunos casos de CDIS puede obviarse la cirugía sobre la axila. De esta forma, se logra conocer a través del estudio microscópico el estado de los ganglios axilares, o sea la presencia o ausencia de metástasis ganglionares.

Esta información es parte de la estadificación de toda paciente portadora de un cáncer de mama, constituyendo el factor pronóstico más poderoso para predecir su evolución, previene la morbilidad originada por la progresión local y es una información necesaria para la decisión de los tratamientos adyuvantes post operatorios, como la quimioterapia y la radioterapia.

Desde fines del siglo XIX y durante todo el siglo XX la operación estándar sobre los ganglios axilares fue el vaciamiento axilar total, niveles I, II y III o por lo menos I y II. Los niveles ganglionares de la axila fueron descritos por Berg, estando comprendidos entre el musculo dorsal y el borde externo del pectoral menor (nivel I), por detrás del pectoral menor (nivel II) y entre el borde interno del pectoral menor y el vértice de la axila constituido por el tendón del músculo subclavio (nivel III) (fig. 16).

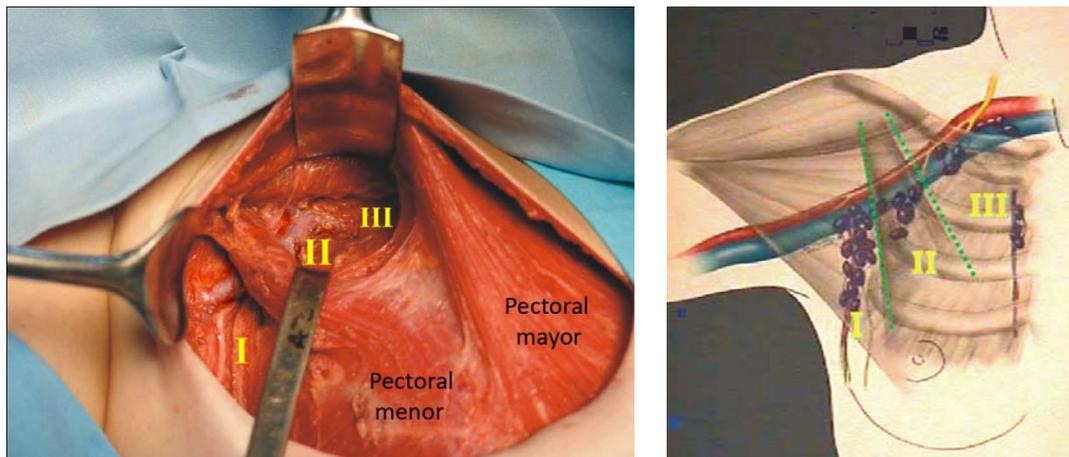


Fig. 16

El vaciamiento axilar es una cirugía de una importante morbilidad post operatoria tanto inmediata como alejada, produciéndose frecuentemente colecciones líquidas axilares que requieren punciones (seroma), infecciones, parestesias o la más temida complicación, el edema del brazo (linfedema).

Entre los cánceres de mama tempranos (estadios I y II), solo el 30 % de los casos tienen metástasis ganglionares, o sea que el 70 % de las pacientes con ganglios sanos debían pasar por una intervención quirúrgica que podía considerarse excesiva para lograr esta información.

En la década del 90 se desarrolló una nueva técnica quirúrgica que revolucionó el tratamiento del cáncer de mama, el mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela (12).

Esta técnica se basa en un concepto básico, que enuncia que las células tumorales se diseminan desde el sitio primario hacia los ganglios linfáticos axilares siguiendo canales linfáticos determinados y llegando a un primer ganglio (ganglio centinela) y luego esta progresión continúa a los otros ganglios. Si se puede identificar, extirpar y estudiar microscópicamente ese ganglio centinela y el mismo se encuentra sano, puede deducirse que el resto de los ganglios también lo están y así lograr la misma precisión en la estadificación y todos los beneficios anteriormente mencionados del vaciamiento axilar, a la vez que se evita la morbilidad del vaciamiento. Por el contrario, si ese primer ganglio (ganglio centinela) está comprometido por

metástasis, ahí si se indica la necesidad del vaciamiento axilar para reseca los otros posibles ganglios comprometidos.

El mapeo linfático e identificación del ganglio centinela puede realizarse mediante la inyección en la mama de colorantes, mediante la inyección de un radiofármaco o con la combinación de ambos. El material inyectado reproduce el drenaje linfático, llegando al primer ganglio (ganglio centinela), el cual se identifica visualmente a través de la coloración que adopta si se utilizó la técnica con colorantes o a través de la señal auditiva que produce el detector de radiaciones si se utilizó material radioactivo (fig. 17).



Fig. 17

El compromiso metastásico de la axila (10) se categoriza en diferentes niveles, los cuales son de valor pronóstico y se tienen en cuenta para la indicación de tratamientos complementarios (quimioterapia y radioterapia). Los focos de hasta 0,2 mm se denominan micrometástasis. Cuando son mayores a los 0,2 mm se habla de metástasis y también tiene valor la cantidad de ganglios comprometidos, agrupándose en 1 a 3 ganglios, 4 a 9 ganglios y 10 o más ganglios comprometidos por metástasis.

Tratamiento sistémico del cáncer de mama

El cáncer de mama fue inicialmente considerado como una enfermedad locorregional, justificando la realización de tratamiento quirúrgicos locales y regionales agresivos: mastectomía radical (incluye los dos pectorales, mayor y menor, y los ganglios de la región axilar). Pese a esto las pacientes presentaban recidiva de la enfermedad, con alta frecuencia en territorios alejados. Esto dio origen al concepto oncológico de enfermedad sistémica y la importancia de la enfermedad microscópica (micrometástasis) como causa de la recidiva y muerte por cáncer. Desde la década del 70, numerosos avances fueron realizados con el objetivo de mejorar los resultados obtenidos con la cirugía. El agregado de radioterapia sobre el territorio mamario en pacientes mastectomizadas mejoró el control y aumentó la sobrevida de pacientes seleccionadas, siendo obligatoria en pacientes candidatas a cirugía conservadora. Actualmente el objetivo es mejorar las técnicas de irradiación y buscar subgrupos con menor beneficio que pudiesen evitar su aplicación y toxicidad.

El tratamiento sistémico (6) puede definirse como la aplicación de fármacos con propiedades citostáticas sobre las células tumorales y amplia difusión corporal. Este tratamiento puede realizarse en estadios avanzados (metastásicos) o en pacientes sin evidencias clínicas tumorales por examen físico, bioquímico y radiológico, antes del tratamiento oncológico local radical (neoadyuvancia) o posterior al mismo (adyuvancia). El objetivo de la neoadyuvancia es tratar la enfermedad micrometastásica y prolongar la sobrevida de los pacientes (13).

Actualmente, se considera al cáncer de mama como un conjunto de enfermedades con un origen anatómico común en la glándula mamaria pero con características genéticas, moleculares y clínicas diferentes que determinan evoluciones y pronósticos variables. Distintos factores pronósticos y predictivos son utilizados en la práctica oncológica para definir el riesgo probable de recaída/progresión y para seleccionar el tratamiento adecuado. Estos son: tipo histológico (ductal/lobulillar), estadio (TNM), presentación clínica (inflamatorio/no inflamatorio), estado menopáusico, grado histológico, presencia y grado de receptores hormonales y Her-2-neu, invasión vasculolinfática. A estas variables se suman características propias del paciente como estado físico-funcional, comorbilidades, antecedentes personales y

familiares. Estudios en curso utilizan información molecular y genética para definir la agresividad y evolución de un tumor determinado y el tratamiento apropiado.

La interpretación de estos factores permite definir la conducta oncológica a seguir: observación, cirugía, radioterapia o tratamiento sistémico: fármacos quimioterápicos, hormonoterapia, anticuerpos monoclonales y moléculas inhibidoras de receptores de factores de crecimiento.

La primera droga que tuvo un impacto significativo sobre el cáncer de mama fue y sigue siendo el tamoxifeno, un modulador de los receptores de estrógeno, que farmacológicamente actúa como un agonista parcial débil produciendo un efecto antagónico global. Está aprobado para el tratamiento de pacientes metastásicos y en adyuvancia de pacientes que expresan receptores hormonales (estrógeno/progesterona) demostrando aumento en sobrevida y disminuyendo un 50% el riesgo de recidiva tumoral. Posteriormente nuevos tratamientos hormonales como los inhibidores de aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestane) mostraron mayor beneficio comparado con tamoxifeno en pacientes postmenopáusicas hormonosensibles tanto en sobrevida libre de enfermedad como en sobrevida global. Otras drogas hormonales utilizadas son los análogos LH-RH (gosereline, triptorelina, leuprolide) que producen una castración farmacológica reversible y los antagonistas de los receptores de estrógeno como fulvestran aprobado en 2° y 3° líneas hormonales.

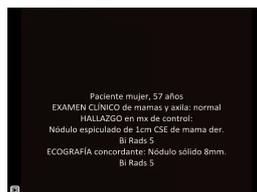
El tratamiento con drogas citostáticas ha evolucionado con el descubrimiento de drogas con mayor índice terapéutico, siendo las drogas más efectivas para el cáncer de mama las antraciclina (doxorubicina, epirrubicina), los taxanos (paclitaxel, docetaxel), los alquilantes (ciclofosfamida), los antimetabolitos (capecitabine, 5-fluorouracilo, gemcitabine), alcaloides de la vinca (vinorelbine), platinos y otros de nuevo diseño como ixabepilona. Estas drogas suelen combinarse en el tratamiento de la patología en forma concurrente o secuencial según el objetivo planificado (relación riesgo/beneficio).

Indudablemente que el mayor avance en los últimos 15 años fue el diseño de terapias dirigidas contra blancos moleculares (7), permitiendo el desarrollo de drogas con alta efectividad y mínima toxicidad. El primer fármaco aprobado fue

trastuzumab, anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (Her2 neu), sobre expresado en el 25% de los cánceres de mama e involucrado en funciones de crecimiento, división celular, migración y metástasis; permitiendo aumentar la sobrevida en pacientes metastásicos y disminuir notablemente el riesgo de recidiva en este subtipo tumoral agresivo. Posteriormente se autorizó la molécula lapatinib, inhibidora del dominio intracitoplasmático tirosinquinasa de los receptores de los factores de crecimiento tipo 1 y 2, permitiendo prolongar el período libre de progresión en pacientes metastásicos en pacientes que sobre expresan Her2 neu. Se encuentra en estudio su aplicación en adyuvancia.

Finalmente la tercer droga aprobada es el anticuerpo monoclonal bevacizumab, dirigido contra el factor soluble de crecimiento del endotelio vascular, involucrado en la neoangiogénesis y en el crecimiento tumoral. Esta droga está aprobada en pacientes metastásicos asociada a citostáticos, prolongando la sobrevida libre de progresión.

El tratamiento del cáncer de mama ha evolucionado notablemente en los últimos 40 años y el enfoque conceptual del cáncer como una entidad circunscripta a un órgano se encuentra en desuso. El descubrimiento de los genes y moléculas involucradas en la carcinogénesis, en el crecimiento y metastatización tumoral permiten nuevas clasificaciones pronósticas y mejor la selección de los tratamientos oncológicos. Éstos a su vez han evolucionado desde drogas con escasa especificidad y alta toxicidad hasta moléculas con elevada selectividad sobre blancos celulares definidos, aumentando su eficacia y tolerancia.



Videosumen del capítulo y autoevaluación.

Bibliografía

1. Bland, Copeland. *Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas*. Epidemiología del cáncer de mama 2007; Tomo I Cap. III La Mama. 16: 353-366.
2. Cady, B. "Regional lymph node metastases; a singular manifestation of the process of clinical metastases in cancer: contemporary animal research and clinical reports suggest unifying concepts". *Ann Surg Oncol*. 2007; 14(6): 1790-800.
3. Diaz-Faes, J.; Ruibal, A. "Consejo genético en cáncer de mama". *Cáncer de Mama. Avances en diagnóstico, tratamiento e investigación* 2007; 2: 34-44.
4. Diaz-Faes, J.; Ruibal, A. "Susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama". *Cáncer de Mama. Avances en diagnóstico, tratamiento e investigación* 2007; 1: 19-29.
5. Harris, J.; Lippman, M.; Morrow, M.; Osborn, K. *Diseases of the Breast*. Lippincott Williams, 2004; Section VIII: 717-862.
6. Harris, J.; Lippman, M.; Morrow, M.; Osborn, K. *Diseases of the Breast*. Lippincott Williams, 2004; Section IX: 863-948.
7. Harris, J.; Lippman, M.; Morrow, M.; Osborn, K. *Diseases of the Breast*. Lippincott Williams, 2004; Section XII: 1161-1204.
8. Martin, J.; O'Sullivan, M. D.; Morrow, M. "Ductal Carcinoma In Situ-Current Management". *Surg Clin N Am* 2007; 87: 333-351.
9. Overgaard, M.; Hansen, P.; Overgaard, J. "Postoperative Radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy". *N Engl J Med* 1997; 337: 949-955.
10. Rivers, A.; Hansen, N. "Axillary Management After Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients". *Surg Clin N Am* 2007; 87: 365-377
11. Tavassoli, F. A.; Devilee, P. *World Health Organization Classification of Tumors, Tumors of the Breast and Female Genital Organs*. 2nd edition. Lyon, France: IARC Press 2003
12. Veronesi, U.; Paganelli, G.; Giuseppe, V. et al. "A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer". *N Engl J Med* 2003; 349: 546-53.
13. Waljee, J. F.; Newman, L. A. "Neoadjuvant Systemic Therapy and the Surgical Management of Breast Cancer". *Surg Clin N Am* 2007; 87: 399-415
14. Weigelt, B.; Horlings, H. M.; Kreike, B. et al. "Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types". *J Pathol*. 2008; 216(2): 141-150.
15. Yerushalmi, R.; Hayes, H.; Gelmon, K. A. "Breast carcinoma—rare types: review of the literatura". *Annals of Oncology* 2009; 20: 1763-1770.

[volver a la lectura](#)

pTMN: Tamaño y grado de invasión

La siguiente compleja clasificación **histológica** es la última (2009) de la Unión Internacional Contra el Cáncer y su principal utilidad es cuando se aplica para cada caso individual

TUMOR PRIMARIO

pTX	no puede ser evaluado
pTO	no evidencia de tumor primario
pTi s	carcinoma ductal in situ
pTi s	carcinoma lobulillar in-situ
pTi s	enfermedad de paget sin carcinoma invasor
pT1	tumor de 2 cm o menos en la dimensión mayor
pT1mic	microinvasión de 0,1 cm o menos
pT1 a	tumor de mas de 0,1 cm pero menor de 0,5cm
pT1 b	tumor mayor de 0,5 cm pero menor de 1cm
pT1 c	tumor de mas de 1cm pero menor de 2cm
pT2	tumor mayor de 2cm pero menor de 5cm
pT3	tumor mayor de 5cm
pT4	tumor de cualquier medida con extensión a la pared torácica y a la piel pero solo.
pT4 a	extensión a la pared torácica no incluyendo al músculo pectoral
pT4 b	edema (incluyendo piel de naranja) o ULCERACIONES de la piel de la mama o nódulos cutáneos satélites en la misma mama
pT4 c	ambos T4 a y T4 b
pT4 d	carcinoma inflamatorio

METÁSTASIS A DISTANCIA (pM)

pMX	no puede ser evaluada
pM1	metástasis a distancia

Especificar sitio, si es conocido.

GANGLIOS LINFÁTICOS

pNX	no puede ser evaluado (previamente removidos o no removidos para estudio patológico)
pNO	no hay histológicamente metástasis en ganglios regionales (no hay mayores de 2mm) no se hizo examen adicional para células aisladas
pNO (i-)	no hay histológicamente metástasis en ganglios regionales, negativos inmunohistoquímicamente (IHC)
pNO (i+)	No hay histológicamente metástasis, positivos inmunohistoquímicamente, ningún acumulo mayor de 2mm
pNO(mol-)	no hay histológicamente metástasis ganglionares, hallazgos moleculares negativos.
pNO(mol+)	no hay histológicamente metástasis ganglionares, hallazgos moleculares positivos.
pN1mi	micrometástasis (mayor de 0,2mm, ninguna mayor de 2mm)
pN1mi (i+)	micrometástasis detectadas solo por inmunohistoquímica.
pN1a	metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares (1 por lo menos mayor de 2 mm)
pN1b	metástasis en ganglios linfáticos de la mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por disección de ganglio centinela pero no clínicamente aparente.
pN1c	metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios de la mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por disección de ganglio centinela pero no clínicamente aparente.
pN2a	metástasis en 4 a 9 ganglios axilares (por lo menos un foco mayor de 2mm)
pN2b	metástasis en ganglios linfáticos de la mamaria interna clínicamente aparente en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares
pN3a	metástasis en 10 o mas ganglios linfáticos axilares (por lo menos 1 foco mayor de 2 mm) o metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares.
pN3b	metástasis en ganglios linfáticos de la mamaria interna homolaterales clínicamente aparentes en presencia de 1 o más ganglios linfáticos axilares positivos, o en mas de 3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios linfáticos de la mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por disección de ganglio centinela pero no aparente clínicamente.
pN3c	metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares homolaterales