



Introducción

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más frecuente en la mujer. Se estima que se presenta en una de cada 9 mujeres a lo largo de su vida.¹ En los últimos tiempos, más de un millón de mujeres por año a nivel mundial desarrollaron CM, con una mortalidad de 450 mil pacientes anuales, equivalente al 13.7%. La incidencia está en aumento, sobre todo en los países en desarrollo, en los que ocurren el 50% de los casos. Sólo el 1% ocurre en varones.

En Sudamérica, los registros evidencian una incidencia de 88400 cánceres anuales, con una mortalidad de 27000 pacientes anuales, equivalente al 14.6%.² En nuestro país es la principal causa de muerte por cáncer en la mujer,³ con una incidencia en los últimos años de 18570 nuevos casos anuales y 5800 muertes al año, equivalente al 20.6%.^{4,5}

Se calculan para los próximos años 150 mil nuevos casos anuales y 40 mil muertes al año para esta década. En 1975, la mortalidad por CM ajustada por edad en mujeres entre 30 y 79 años era de 48.3 cada 100 mil mujeres. En 1990, había aumentado a 49.7 cada 100 mil, pero luego disminuyó a 38 cada 100 mil, una disminución de 24% desde 1990. Entre las explicaciones, se mencionan el diagnóstico precoz con *screening* mamográfico y los avances en la terapéutica.

Factores de Riesgo

- **No modificables**
 - SEXO: femenino.
 - EDAD: comienza a aumentar a partir de los 35 años.
 - RAZA : mayor incidencia en raza blanca
 - HORMONAL:
 - Menarca: mayor incidencia entre 7 y 11 años
- **Potencialmente modificables**
 - menopausia tardía
 - edad tardía al 1er embarazo a término
 - NULIPARIDAD

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	09/05	24/05

• **Modificables**

- DIETA^{7,8,9}: hay sólo limitada o sugestiva evidencia que la grasa total puede aumentar el riesgo de CM en la menopausia. En cambio, se reconoció que un aumento de peso mayor a 40 kg en la menopausia se asocia con un doble de riesgo de CM. El consumo de alcohol (3 ó más vasos diarios, > 12 g/d) tendría un riesgo relativo de 1.38 (algunos sugieren que produciría el 5% de los CM)¹⁰
- RADIACIÓN previa en tórax.
- TABACO: tiene efecto carcinógeno y antiestrogénico. Las acciones del tabaco sobre el tejido mamario son más deletéreas cuánto más indiferenciado está éste. Las fumadoras activas tiene un riesgo mayor del 16% y las ex fumadoras del 9%.¹¹
- HISTORIA FAMILIAR DE CM: 8% de los casos, sobre todo los diagnosticados en edad premenopáusica (BRCA1 y BRCA2).
- HISTORIA PERSONAL DE CM
- ANTECEDENTES DE MÚLTIPLES BIOPSIAS DE MAMA, cuyo resultados hayan sido hiperplasia atípica o carcinoma lobulillar *in situ*

Factor de Riesgo	Riesgo Relativo
Mutación BRCA 1 BRCA 2	10.3 32.0
Historia Familiar de cáncer de mama	
1 familiar de primer grado	1.5–2.0
2 familiares de primer grado	3.0
3 o más familiares de primer grado	4.0
1 familiar de segundo grado	1.2–1.5
Radiación torácica a edad menor de 30 a	7.0–17.0
Factores hormonales	
Paridad tardía >30 años	1.2–1.7
Menarca precoz < 12 a, menopausia	1.2–1.3
Tardía >55 a	1.5
TRH mas de 10 a	
Obesidad en postmenopausicas	1.2–1.9
Consumo de alcohol (2 copas x día)	1.2
Tabaquismo	1.2
Sedentarismo	1.1–1.8
Raza blanca	1.1–1.5
Mamas densas	5.0
Biopsia previa con resultado de HDA y CLIS	4.0

Screening de CM

El CM es una enfermedad difícilmente prevenible. Se han identificado algunos factores de riesgo como la historia familiar, la exposición a estrógenos endógena (larga vida reproductiva, baja paridad) o exógena (terapia hormonal de reemplazo), sobrepeso,



ingesta moderada de alcohol y sedentarismo. La modificación de estos factores requiere de un largo proceso y sus efectos tardarán varias décadas en observarse; por lo tanto, los esfuerzos para lograr el control de la enfermedad, en un término más corto, deben centrarse en la detección precoz y la implementación de tratamientos pertinentes. Su curación depende altamente del volumen de la enfermedad al momento del diagnóstico (esta es la variable pronóstica clave en el CM).

En EEUU, el 55% de las mujeres se presentan con estadios 0 y I, un 35% con estadio II, un 6% con estadio III y menos del 5% con estadio IV. En la Argentina, Juárez informó que, en 4 hospitales públicos de la provincia de Córdoba, durante el período 1998-2003, la frecuencia de estadios 0-I, II y III fue de 27%, 32% y 28%, respectivamente. Las posibilidades de curación de las mujeres con CM en estadios 0 y I superan el 90%, para estadio II rondan el 75%, mientras que para el estadio III se reducen a un 30%.

Si bien el gran beneficio de la detección precoz del CM ha sido ampliamente demostrado, tanto los avances en la tecnología en los estudios diagnósticos como los desacuerdos entre los intervalos y la edad de inicio y de finalización en las diferentes guías de recomendación han complicado el *screening* mamario. Sin embargo, su anticipación al diagnóstico es crítica ya que la detección de tumores menores a 1 cm permite una supervivencia a 12 años de hasta el 95%, independientemente del compromiso ganglionar

El efecto del *screening* depende sobre todo del impacto que tenga sobre los factores pronósticos principales y regirán el pronóstico y la evolución de la enfermedad:

- Tamaño del tumor
- Estado de los ganglios linfáticos
- Grado histológico de malignidad

Existen 3 métodos diagnósticos para CM:

Examen Clínico y Autoexamen Mamario

Si bien el autoexamen y el examen médico tienen un pobre impacto en la detección precoz del CM, ambos son importantes en la detección del carcinoma del intervalo (aquel que aparece entre 2 mamografías) y, en especial, en las mujeres jóvenes en donde la sensibilidad de la mamografía es menor.

A pesar de que no existe evidencia sobre la reducción de la mortalidad con estos 2 métodos, se recomienda realizarlos sobre la base de que en los estudios de población se continúa observando alta proporción de cánceres autodiagnosticados con mamografías previamente negativas. El objetivo del autoexamen mamario, así como del examen médico, es detectar masas palpables. Un papel adicional del autoexamen es incrementar el reconocimiento de la mama normal, para estar alerta a los cambios que puedan detectarse durante dicho procedimiento.^{13,14}



Existen distintos resultados en la bibliografía en relación con la efectividad del autoexamen. La incidencia de biopsias benignas es mayor en aquellas mujeres que regularmente realizan dicho examen, en comparación con la que no lo realiza. La técnica del autoexamen mamario es un método ampliamente discutido en la información disponible; la Organización Panamericana de la Salud lo recomienda para América Latina y el Caribe. Hill y colaboradores destacaron sus beneficios absolutos y recomiendan alentar a las mujeres a su realización. O'Malley y Fletcher de la *US Preventive Service and Task Force* (USPSTF) discutieron su verdadero impacto, señalando "el problema no es la falta de efecto, sino la falta de evidencia de su efecto" (evidencia I).¹²

Mamografía

En la actualidad, es el principal procedimiento para la detección precoz de CM en mujeres asintomáticas, con alta sensibilidad (68% a 92%) y una especificidad del 80% a 86%. Sus falsos negativos se deben por lo general a la densidad radiológica de algunas mamas, a errores de interpretación o a tipos anatomopatológicos especiales (tumores tubulares, mucinosos, etcétera). Estratificando por edades, Rosenberg *et al* reconocieron la siguiente sensibilidad: **81%** en mayores de **65 años**; 78% entre 50 a 64 años; 77% entre 40 a 49 años y **54%** en **menores de 40 años**.

El beneficio de la detección temprana se relaciona fundamentalmente con la identificación de tumores pequeños y la ausencia de metástasis ganglionares. Con frecuencia se revelan lesiones nodulares antes de ser palpables, adelantando el diagnóstico 1 a 2 años antes de que sea clínicamente evidente.

La mamografía es leída como anormal en un promedio del 11% del *screening*, lo que requiere continuar con la evaluación diagnóstica. Se encuentra CM en alrededor del 3% de las mujeres con mamografía anormal (representado el 0.3% de todas las mamografías). Por lo tanto, en promedio, una mujer tiene un 10.7% de probabilidad de un resultado falso positivo por cada mamografía, lo que llevará a punciones biopsias o cirugías en el 19% de los casos. Estos factores deben ser tenidos en cuenta al momento de explicar a cada mujer sobre los riesgos y beneficios de los procedimientos diagnósticos.¹⁵

El examen mamario clínico debe usarse en conjunto a la mamografía para realizar el *screening* de la enfermedad, aunque su utilidad es discutida en sucesivas publicaciones.

La Asociación Médica Americana (AMA), el Colegio Americano de Radiología (ACR) y la Sociedad Americana del Cáncer (ACS) apoyan el inicio de la mamografía a los 40 años al igual que el examen clínico mamario. Paralelamente, el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) recomienda la mamografía a los 40 años y el examen médico a partir de los 19 años. Sin embargo, el Consenso Nacional Inter Sociedades sobre CM estableció en 2006 que el inicio del *screening* debe comenzar a los 35 años.¹⁵

Si bien la mayoría de las sociedades coinciden en el inicio del *screening*, difieren entre ellas en la recomendación del intervalo.¹² Tanto la AMA como el ACR y la ACS



recomiendan realizarlo anualmente. Sin embargo, la USPSTF,¹⁷ la Fuerza Aérea Canadiense para la Prevención de la Salud, el Instituto Nacional del Cáncer, el Colegio Americano de Medicina Preventiva y la Academia Americana de Medicina Familiar recomiendan realizar el control entre 1 y 2 años (evidencia clase B). Finalmente el ACOG propone cada 1 a 2 años en la década entre los 40 y 49 años, y anual en mujeres mayores de 50 años.¹⁸ (Cuadro 1)

Por otro lado, la mayoría de los países europeos recomiendan realizar el *screening* con un intervalo de 2 años. A pesar de que un intervalo de un año llevaría a un diagnóstico en menores estadios y a una disminución en la mortalidad, este intervalo lleva también a un mayor costo que incluye mayor frecuencia de mamografías, biopsias adicionales y el estrés emocional derivado de los falsos positivos. Por lo tanto, es importante establecer la real magnitud de los beneficios y así entender el mejor costo–beneficio.¹⁹

El ACR incluyó los beneficios y las desventajas del *screening* mamográfico desde los 40 años:

- La mamografía reduce la mortalidad por CM en EEUU en 30% desde 1990
- Un CM invasivo es encontrado cada 556 mamografías realizadas en mujeres entre 40 a 49 años
- La mamografía cada 2 años en mujeres entre 50 a 74 años perdería de 19% a 33% de los CM que se detectan con la mamografía anual.
- Iniciar con el *screening* a los 50 años disminuiría 33 años de vida cada 1000 mujeres evaluadas, que se podría haber salvado iniciando el *screening* a los 40 años.
- El 85% de las mamografías anormales requieren sólo imágenes adicionales para clarificar la presencia o ausencia de CM; sólo 2% de las mujeres que son pesquisadas requieren biopsia.

Los resultados de distintos análisis han indicado que intervalos de *screening* más cortos proporcionan ventajas en la mortalidad en mujeres en la década de los 40 años y sólo una pequeña ventaja en mujeres mayores. Sin embargo, como la incidencia en mujeres entre 40 a 49 años es menos de la mitad que entre mujeres de al menos 50 años, el beneficio del *screening* anual en mujeres jóvenes es pequeño con alto costo por año de supervivencia.²⁰

Cuadro 1				
<i>Recomendaciones norteamericanas para la rutina de screening mamográfico en mujeres con riesgo normal, mayores o iguales a 40 años¹⁵</i>				
Grupo (año)	Frecuencia de screening (años)	Inicio del screening (edad en años)		
		40 a 49	50 a 69	No menor de 70
<i>US Preventive Services Task Force (2002)</i>	1 - 2	Sí	Sí	Sí
<i>Canadian Task Force on Preventive Health Care (1998 – 1999 – 2001)</i>	1 - 2	No	Sí	Sí
<i>National Institutes of Health consensus conference (1997)</i>		No	-	-
<i>American Cancer Society (1997)</i>	1	Sí	Sí	Sí
<i>National Cancer Institute (2002)</i>	1 - 2	Sí	Sí	Sí
<i>American College of Obstetricians and Gynecologists (2000)</i>	1– 2 (40 a 49), 1 (> 50 años)	Sí	Sí	Sí
<i>American Medical Association (1999)</i>	1	Sí	Sí	Sí
<i>American College of Radiology (1998)</i>	1	Sí	Sí	Sí
<i>American College of Preventive Medicine (1996)</i>	1 – 2	No *	Sí	Sí
<i>American Academy of Family Physicians (2001)</i>	1 – 2	No * ♦	Sí	No
<i>American Geriatrics Society (1999)</i>	1 - 2	-	-	Sí

* Toda mujer con riesgo incrementado deben comenzar su screening a los 40 años

♦ Toda mujer debe ser aconsejada sobre los riesgos y beneficios de la mamografía

→ La Sociedad Americana del Cáncer establece:

- Mujeres entre **20 a 30 años**: se recomienda el examen clínico mamario como parte de su examen de salud, preferentemente como mínimo cada 3 años. La mamografía de *screening* no se recomienda en mujeres asintomáticas menores de 40 años (basado en consenso, nivel de evidencia C)
- Mujeres de **40 años**: comenzar con la primera mamografía. Las asintomáticas deben continuar con su examen clínico mamario como parte del examen de salud, preferentemente en forma anual.

- Para el grupo de **40–49 años**, la evidencia de la reducción de la mortalidad por la enfermedad es débil; los beneficios absolutos son pequeños, al igual que para el subgrupo de añosas. Se señala que dicho beneficio es pequeño porque la incidencia de enfermedad en este grupo etario es baja. Destaca también que no habría en este grupo ventaja entre la pesquisa anual o bienal.^{17,19} Sin embargo, algunos expertos recomiendan la mamografía anual basados en la menor sensibilidad del estudio y en la evidencia que los tumores en este grupo tienen mayor velocidad de proliferación.
- Entre el grupo **50 a 69 años**, la evidencia actual informa que el *screening* mamográfico cada 12–33 meses reduce significativamente la mortalidad por CM, por lo que parece ser más efectivo el control radiológico en forma anual.¹⁷

La edad para discontinuar el estudio es incierta; se sabe que la edad cronológica por sí sola no debería ser una razón para el cese del *screening* regular.¹² El diagnóstico de CM invasor en mujeres mayores de 69 años se encuentra en el orden del 45%²⁰ de todos los nuevos CM; este diagnóstico en mujeres en este rango abarca el 45% de todas las muertes por CM.²¹ La mortalidad por CM aumenta con la edad, siendo de 86 muertes cada 100 mil en mujeres entre 65 a 69 años, pero de 200 muertes cada 100 mil en mujeres de 85 años o mayores. Sin embargo, este incremento en la mortalidad se encuentra asociado con la coexistencia de otros factores de riesgo debidos a condiciones comórbidas que debilitan el estado de salud global de la mujer. Sin embargo, la prevalencia de tumores pobremente diferenciados disminuye, así como se incrementa la presencia de CM con receptores hormonales positivos con la mayor edad. La evidencia también sugiere que tanto el crecimiento como la diseminación de estos tumores es más lenta en mujeres añosas, comparadas con mujeres más jóvenes.¹² El *screening* en este grupo etario podría llevar a sobrediagnóstico (diagnóstico de CM que nunca sería evidente en la clínica) y terapias tempranas innecesarios, sin cambios en la supervivencia.¹⁶

A pesar de estos datos, es importante enfatizar que el CM es potencialmente letal a cualquier edad; por lo tanto, la prevalencia existente de tumores menos agresivos no debería resultar en un menor esfuerzo de vigilancia para la detección precoz y tratamiento en mujeres añosas.

Estudio	Rango (edad, años)	Reducción de mortalidad % (intervalo de confianza del 95%)
<i>HIP</i>	40-64	24 (7, 38)
<i>Malmö</i>	45-69	19 (-8, 39)
<i>Two county trial, Suecia</i>	40-74	32 (20, 41)
<i>Edimburgo</i>	45-65	21 (-2, 40)
<i>Estocolmo</i>	40-64	26 (-10, 50)
<i>Canada NBSS-1</i>	40-49	-3 (-26, 27)
<i>Canada NBSS-2</i>	50-59	-2 (-33, 22)
<i>Gothenburg</i>	39-59	16 (-39, 49)
Combinación de todos los estudios	39-74	24 (18, 30)

Mujeres con Riesgo Incrementado^{12,22}

- Historia personal de CM (incluido carcinoma ductal *in situ*): inician el *screening* luego del diagnóstico (basado en Consenso)
- Biopsia de mama con hiperplasia atípica, neoplasia lobulillar (carcinoma lobulillar *in situ*) o histología desconocida: comienzan *screening* luego del diagnóstico (nivel de evidencia B)
- Madre o hermana con diagnóstico de CM a los 50 años o más: comienzan *screening* a los 40 años (nivel de evidencia B).
- Madre o hermana con diagnóstico de CM antes de los 50 años: comienzan *screening* a los 35 años.
- Mujer con antecedentes familiares de diagnóstico de alteración del BRCA asociado con incremento del riesgo de desarrollo de CM: inicia *screening* luego de la documentación de la alteración genética (a partir de los 18 años). Basado en opinión de expertos, algunos autores recomiendan el inicio del *screening* entre los 25 a 35 años, aunque debe ser consensuado con la paciente, explicando limitaciones y beneficios. En general, se realiza la 1ra mamografía al diagnóstico de la mutación ó 5 a 10 años antes del diagnóstico de CM en el familiar, pero no antes de los 25 años.²³

Si bien sólo los *tests* de laboratorio pueden confirmar la presencia de una alteración en estos genes, los factores que reflejan una herencia autonómica dominante son:

- Dos o más familiares con CM u ovario;
- Antecedentes de CM antes de los 50 años en familiar de 1er grado;
- Antecedentes familiares de CM y ovario;
- Uno o más familiares con 2 cánceres (mama y ovario o dos CM independientes);
- Antecedentes de familiar masculino con CM;
- Historia familiar de CM u ovario en judíos asquenazíes.

Estas mujeres menores de 50 años a quienes se les realiza el *screening* y seguimiento tienden a ser diagnosticadas en estadios menores y con características tumorales más favorables que aquellas no sometidas a un estricto seguimiento.¹²

Algunos expertos sugieren que el *screening* mamográfico comience entre 5 a 10 años anteriores a la edad de diagnóstico del antecedente familiar.²³ No existen estudios conocidos que evalúen el control semestral *versus* el anual. Sin embargo, comparando el bienal con el anual, los estudios existentes favorecen al *screening* anual. Este subgrupo de mujeres puede beneficiarse con distintas estrategias de seguimiento que las ofrecidas a las pacientes con riesgo habitual (iniciación precoz del *screening*, intervalos de control más cortos, complementación de otro tipo de estudio diagnóstico como la ecografía mamaria o la resonancia magnética nuclear [RMN]). Por lo tanto, las evidencias actualmente disponibles son insuficientes para justificar una recomendación para alguna de estas modalidades diagnósticas.

Propuesta de Tamizaje¹⁶

1- MAMOGRAFIA BILATERAL:

- SIN ANTECEDENTES DE RIESGO PARA CM

35 años: primer estudio.

40 – 69 años: ANUAL

70 ó más años: ANUAL, salvo estados comórbidos asociados

-CON ANTECEDENTES PERSONALES / FAMILIARES DE RIESGO

35 años: primer estudio. A partir de allí, ANUAL.

En mujeres con fuerte antecedente de riesgo, considerar realizar la mamografía 10 años antes del familiar más joven con CM y con periodicidad ANUAL

2- EXAMEN MAMARIO: ANUAL, sin límite de edad

3- AUTOEXAMEN MAMARIO: recomendable a partir de los 20 años

Programa de Screening en Argentina

El Subprograma Nacional de Detección Temprana de CM fue creado en el marco del Programa Nacional de Control de Cáncer, mediante la Resolución Ministerial 59/03. Su creación se efectuó en relación con las Políticas Sustantivas e Instrumentales, dentro de las cuales se contemplaba “la necesidad de disminuir los riesgos evitables de enfermar o morir”. Las guías de *screening* mamográfico del Programa Nacional de Control de Cáncer tienen como metas: ²⁴⁾

- A los 10 años de implementación efectiva del Programa Nacional de Detección Precoz de CM: disminuir la mortalidad, un 10% del valor del último año disponible.
- Aumentar la detección de los tumores mamarios menores de 1 cm (no se especifica el porcentaje que se desea alcanzar).
- Tratar el 100% de los cánceres detectados, según normas vigentes.



- Lograr la cobertura de 1 tamizaje (examen clínico con mamografía) en la vida de las mujeres entre 50 y 70 años, del 40% para el 5to año de inicio del programa y el 70% a los 10 años de inicio del programa.

En la Argentina, todos los programas realizan tamizaje oportunístico. Según nuestro conocimiento, no se han desarrollado estrategias de invitación sistemática. El programa de la provincia de Buenos Aires recomienda el Tamizaje de Masa Organizado (TMO) y la invitación por “carta o por visita domiciliaria programada”; sin embargo, no se poseen datos sobre su implementación.

Las recomendaciones del programa nacional se resumen a continuación:

- Método recomendado: examen clínico y mamografía mediolateral oblicua y craneocaudal, para cada mama.
- Edad recomendada: mínimo: 50-70 años; opcional: 40-74 años (donde los recursos y la evaluación epidemiológica lo justifiquen).
- Frecuencia: mínimo: bianual; opcional: anual.
- Población en riesgo: mujeres con antecedentes familiares de 1er grado, en especial si se produjo en la premenopausia, y aquellas con carcinoma lobulillar *in situ* e hiperplasia con atipia.

Síntomas y Signos en CM

Para valorar de manera adecuada los síntomas y signos en relación con la mama es importante tener en cuenta la edad de la paciente, los factores de riesgo, la bilateralidad, los exámenes previos, los desencadenantes y otros síntomas.

Masa Palpable o Engrosamiento Unilateral

- Ante una masa palpable en la mama, las posibilidades de que sea maligna están en relación con mayor edad y la condición de posmenopausia, así como 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 CM. La coexistencia de masa y adenopatía axilar palpable debe considerarse CM 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 con fibroadenoma en mujeres entre 20-30 años y a quistes en las mujeres de 30 a 40 años.

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 asociada con masa.
- La presencia de secreción lechosa bilateral orienta a causa endocrina y debe estudiarse como galactorrea.

Dolor

- Es uno de los motivos de consulta más frecuente. En ausencia de masa u otros síntomas de sospecha, suele deberse a tensión premenstrual, dolor condrocotal u otras causas.
- Está asociado con mayor frecuencia a cambios fibroquísticos en la mama premenopáusica.

Síntomas Cutáneos

- La **enfermedad de Paget** afecta al pezón y a la areola de forma unilateral, con aspecto a menudo eccematoso, con costras y erosiones; se asocia con adenocarcinoma de los conductos.
- La **retracción del pezón o de la piel** de presentación reciente debe ser evaluada cuidadosamente. Los fenómenos inflamatorios (eritema, induración, aumento de temperatura y dolor) pueden ser indicativos de un tumor inflamatorio. En ocasiones un tumor evolucionado puede dar lugar a un cáncer ulcerado.

Examen Físico

1. **Inspección:** con la paciente sentada, en 4 posiciones: brazos en relajación; brazos hacia atrás; hombros elevados para lograr contracción de pectorales y con la paciente inclinada hacia delante. Se valoran asimetrías, retracciones del pezón y alteraciones cutáneas. En la misma posición se realiza la palpación de las regiones supra e infraclaviculares y de axilas y la 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. Haremos la palpación 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 prestarse especial atención a la cola axilar de la mama y al surco submamario.
3. Finalmente realizaremos una **expresión suave** de ambos pezones.

Diagnóstico^{25,26}

Examen Mamario Clínico

- Tiene una especificidad de 90%, pero una sensibilidad entre el 40% y el 70%. Es útil con el complemento de la mamografía para la detección de lesiones imperceptibles para el estudio radiológico o para detectar los tumores que aparecen en el intervalo entre mamografías.

Mamografía

- Tiene una sensibilidad próxima al 90% y una especificidad superior al 95%. La mamografía se debe realizar a las mujeres con signos o síntomas de CM. Es muy importante recordar que el 10% a 15% de todos los CM no se detectan con una mamografía, motivo por el que es necesario realizar un examen clínico cuidadoso.
- Actualmente se utiliza también la *mamografía digital* que aumenta la sensibilidad del método, en especial en pacientes jóvenes o aquellas con mamas densas en la

mamografía convencional (generalmente menores de 50 años). Sin embargo, no hay evidencia hasta el momento que avale que este método tenga un beneficio en la reducción de mortalidad de la población general y pueda suplantar a la mamografía convencional como método de *screening*.

- Son signos sospechosos de malignidad en la mamografía: lesiones espiculadas con aumento de densidad, lesiones de bordes mal definidos, microcalcificaciones y distorsión de la estructura de la mama. No todas las lesiones dan lugar a alteraciones mamográficas concluyentes, por lo que en ocasiones se debe realizar alguna técnica complementaria (compresiones focalizadas, magnificaciones, etc.)^{27,28,29}
- La técnica de Ecklund se usa en pacientes con prótesis mamaria ante desplazamiento posterior y superior.

Clasificación Bi-Rads

- Debido a la gran confusión reinante hace aproximadamente 2 décadas en la interpretación de los informes mamarios y su significado, el ACR publicó la primera clasificación de Bi-Rads para los estudios mamarios en 1992, con sucesivas actualizaciones, la última en noviembre de 2003 (Cuarta Edición del BiRads radiológico, disponible en www.acr.org)³⁰
- El objetivo de esta clasificación es estandarizar los informes mamográficos, reducir la confusión en la interpretación de la imágenes mamarias y facilitar el seguimiento posterior de los pacientes. La nueva clasificación divide a las lesiones en siete categorías, del 0 al 6, teniendo una categoría transitoria (Birads 0) y seis categorías definitivas (Birads 1 al 6)

Las categorías son:

- **Categoría 0:** Incompleto.
- **Categoría 1:** Negativo.
- **Categoría 2:** Hallazgos Benignos.
- **Categoría 3:** Probablemente benigno (2% de malignidad)
- **Categoría 4*:** **Sugestivo de malignidad** (2% al 95% de malignidad)
- **Categoría 5:** Altamente sospechoso de malignidad (> 95% de malignidad)
- **Categoría 6:** Carcinoma confirmado.

La interpretación debe estar a cargo de radiólogos experimentados. Se recomienda el uso de 2 proyecciones leídas en forma comparativa y si es posible comparando, a su vez, con estudios anteriores.

Ecografía Mamaria

- La ecografía mamaria es un método ampliamente utilizado en la actualidad en el diagnóstico de las lesiones palpables al examen clínico y como complemento de la mamografía.
- Se están llevando a cabo 2 estudios (NIH y ACRIN) para evaluar su papel en el *screening* mamario. Como método de pesquisa está limitado por no detectar microcalcificaciones; además, es altamente operador-dependiente, requiere personal

entrenado para su realización y se asocia con baja especificidad (34%). Sin embargo es el mejor método como guía de procedimientos intervencionistas.

- La ecografía ha demostrado un incremento del 30% de detección de CM invasor en mujeres con mamas densas, en quienes la sensibilidad mamográfica es menor y el riesgo de cáncer es mayor. Sin embargo, el número de falsos positivos varía entre 2.4% y 12.9%, en comparación con 0.7% a 6% para la mamografía. Por lo tanto, se recomienda que la ecografía de *screening* para CM se reserve para casos especiales (pacientes cancerofóbicas, mujeres con antecedente de CM oculto)³¹
- Es útil para:
 - Evaluación de masas palpables.
 - Evaluación de nódulos no palpables.
 - Evaluación de anomalías mamográficas, asimetrías e imágenes no concluyentes en la mamografía (distorsiones, opacidades)
 - Evaluación de dolor localizado mamario.
 - Es el primer método en mujeres menores de 30 años de edad.
- Es aconsejable para
 - Aclarar la naturaleza sólida-líquida.
 - Definir características ecográficas de las lesiones.
 - Evaluar integridad de los implantes mamarios de siliconas.
 - Mamas de alta densidad radiológica
 - Conciliación radiológica-ecográfica.
 - Evaluación de procesos inflamatorios.
 - Evaluación de la mama embarazada y lactante.
 - Evaluación de la mama masculina.
 - Guía para procedimientos intervencionistas
- La ecografía Doppler color es beneficiosa para discriminar entre nódulos indeterminados. La vascularización sola no es un signo que permita diferenciar un nódulo benigno de uno maligno; sin embargo, la presencia de vasos anómalos, tortuosos, de disposición anárquica, ocupando un gran porcentaje de la superficie del nódulo es un signo que sugiere malignidad y, en asociación con otros signos de Stavros (características ecográficas), suben la categoría de BI-RADS.

RMN

- Tiene alta sensibilidad del 90% a 95% (alto valor predictivo negativo) y moderada especificidad (70% a 90%). No es un método de *screening* y su empleo hoy queda para la definición de los casos no concluyentes. No se recomienda su uso en la pesquisa de la población general por el alto número de falsos positivos y el costo.³²
- Es útil para evaluar:
 - extensión local de la enfermedad
 - implantes mamarios
 - mama operada e irradiada
 - detección de la recidiva en la mama tratada (diferenciar cicatriz de recidiva)
 - cáncer oculto
 - *screening* de mujeres jóvenes de alto riesgo

- monitoreo de respuesta al tratamiento quimioterápico
- La ACS sólo recomienda la RMN como método de *screening* en aquellas pacientes portadoras de una mutación del gen *BCRA* o con familiar de 1er grado portador del gen mutado sin haber sido testado.²⁰ También se incluyen en este grupo aquellas pacientes, que sin haber sido testadas, tienen factores de riesgo que reflejen la herencia autosómica dominante. Sin embargo, no se ha establecido aún si la diferente sensibilidad, en relación con la mamografía, tiene efecto directo en la mortalidad.³²

Biopsia

- Para la confirmación histopatológica de lesiones sospechosas de mama puede utilizarse:
 - PAAF (punción aspiración aguja fina citológica): es un método sencillo y barato, pero requiere un citólogo experimentado; tiene poca utilidad actual.
 - Punción histológica: mediante trucut ecoguiada, por estereotaxia mamográfica (*core biopsy* o *mammotome*)
 - Biopsia escisional en quirófano con o sin congelación

Estudios Complementarios

El CM es una enfermedad potencialmente sistémica de inicio. Las localizaciones más frecuentes de metástasis son hueso, hígado, pulmón y tejidos blandos. Para su estudio y estadificación deben realizarse:

- **Examen clínico:** en todos los casos.
- **Mamografía bilateral:** en todos los casos.
- **Ecografía mamaria bilateral:** en todos los casos, podrían exceptuarse pacientes mayores de 65 años con mamas con gran reemplazo adiposo a la radiología.
- **Laboratorio:** hemograma, coagulograma, hepatograma completo (incluyendo 5-nucleotidasa y gamma-GT)
- **Radiografía de tórax:** frente y perfil.
- **Examen pelviano:** en todos los casos.
- **Centellograma óseo:** sólo limitado a estadios III y IV y en pacientes con síntomas.
- **Ecografía hepática:** sólo para estadios III y IV.



Estadificación

La UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer) y el *American Joint Committee on Cancer* (AJC)³³ unificaron sus clasificaciones, creando un sistema TNM.

El sistema TNM comprende 2 métodos:

- El clínico se emplea para la indicación del tratamiento primario y toma en cuenta el tamaño tumoral, presencia de ganglios axilares ipsilaterales o contralaterales, supraclaviculares, extensión a pared torácica, compromiso de piel, diseminación a distancia, etc.
- El patológico aporta datos precisos sobre la extensión de la enfermedad y se emplea para la indicación del tratamiento adyuvante y para establecer un pronóstico.

Tratamiento

Cirugía

- El objetivo del tratamiento locorregional es conseguir el control local de la enfermedad, obtener información pronóstica y definir la estrategia terapéutica más conveniente. El tratamiento locorregional consiste en la extirpación del tumor o de la mama afectada junto con un vaciamiento ganglionar axilar ipsilateral.
- Diversos estudios han demostrado que el tratamiento conservador mediante cirugía (cuadrantectomía, cuadrantectomía con vaciamiento axilar) y radioterapia postoperatoria presenta la misma supervivencia que el tratamiento radical (mastectomía).
- La biopsia del ganglio centinela se indica en mujeres con CM operable y con axila clínicamente negativa, un tamaño tumoral de hasta 3 cm y sin quimioterapia previa.

Tratamiento Adyuvante

- Se entiende por tratamiento sistémico a la administración de quimioterapia o terapia endocrina después de la cirugía primaria, con el objetivo de eliminar la posible existencia de enfermedad residual microscópica y disminuir el riesgo de recidiva local o diseminación a distancia.
- En los estudios se demostró el beneficio de la poliquimioterapia complementaria. En general se recomienda el tratamiento adyuvante sistémico con quimioterapia a las pacientes con un riesgo de recidiva superior al 10%. Los citostáticos también están indicados en pacientes premenopáusicas con receptores hormonales escasos o ausentes. La duración del tratamiento generalmente es de 4 a 6 meses.
- Para decidir los tratamientos adyuvantes se debe categorizar a la paciente según el riesgo de recurrencia o metástasis. Se dividen en riesgo *bajo*, *intermedio* y *alto*, dependiendo de: la edad de la paciente, el tamaño tumoral, el grado histológico, la presencia de infiltración vasculolinfática, los receptores hormonales y positividad de her-2/neu; todos estos factores asociados o no con **compromiso ganglionar**, como factor pronóstico más importante. El riesgo es bajo sin compromiso ganglionar y alto

con un compromiso de 3 ganglios y receptor hormonal negativo, ó bien 4 ó más ganglios.

- Los esquemas terapéuticos incluyen la utilización de:
 - Quimioterapia: CMF (ciclofosfamida, metotrexate y fluoruracilo), antraciclinas o agregado de taxanos.
 - Hormonoterapia: tamoxifeno, inhibidores de aromatasa (anastrozol)
 - Anticuerpos monoclonales: trastuzumab
- Se ha demostrado la eficacia de los anticuerpos monoclonales (trastuzumab) en tumores que presentan sobreexpresión del receptor HER-2/neu, cuando se combinan con el tratamiento de quimioterapia, ya que mejoran las tasas de respuesta y de supervivencia.³⁴ Se ha informado también que aquellas pacientes con sobreexpresión del her-2/neu se benefician con la utilización de antraciclinas. El trastuzumab en estos casos se indica posteriormente, ya que existe evidencia de cardiotoxicidad con la utilización combinada.
- Se recomienda el tratamiento con radioterapia, durante 5–6 semanas tras la cirugía conservadora, o bien en casos de afectación de la pared torácica o axilar masiva. Una vez finalizada la quimioterapia, en las pacientes con receptores hormonales positivos o desconocidos debe administrarse tamoxifeno (20 mg/día) por 5 años. Se ha demostrado que una duración del tratamiento de 5 años es significativamente superior a uno de 2 años, en cuanto a la reducción del riesgo de recidiva y mortalidad. No se ha demostrado beneficio con la administración de tamoxifeno más allá de 5 años, ni en las mujeres con receptores hormonales negativos. El tamoxifeno presenta efectos beneficiosos añadidos por su acción agonista parcial estrogénica: reducción de la pérdida de masa ósea y la disminución de colesterol LDL. Entre sus inconvenientes están los sofocos, la sequedad vaginal, el aumento de peso, la cefalea, el riesgo aumentado de accidentes tromboembólicos y cataratas y, sobre todo, el aumento de riesgo de cáncer de endometrio.
- En los casos de CM localmente avanzado, que incluye los tumores resecables de gran tamaño, tumores inoperables y axila con ganglios fijos, así como en el carcinoma inflamatorio, está indicada la quimioterapia neoadyuvante (previa a la cirugía). Tras este paso se completa el tratamiento con quimioterapia adyuvante y radioterapia.

Pronóstico

En la actualidad los indicadores de pronóstico más utilizados son:

1. Diseminación a ganglios linfáticos: es el factor pronóstico más importante; su afectación se correlaciona con menor supervivencia y mayor recidiva.
2. Tamaño del tumor: mayor riesgo en tumores grandes
3. Grado histológico: compara la morfología de las células tumorales con las normales, desde el grado uno (células muy parecidas) al grado tres (muy indiferenciadas y de crecimiento rápido).
4. Receptores de hormonas: estrógenos (ER+) y progesterona (PR+); los positivos responden mejor a la terapia hormonal.
5. Otros marcadores que pueden estudiarse: el C-erb B2 (HER2-neu) es de importancia porque en aquellos casos en que exista positividad para este marcador, se

beneficiarían de un tratamiento específico. Otro marcador es la catepsina D, que se correlaciona con la presencia de metástasis.

6. La capacidad de proliferación del tumor se refiere a la velocidad con que se dividen las células cancerosas; cuanto más rápido es el crecimiento, peor es el pronóstico. Se suele estimar en una escala de 1 (mínimo) a 3 (máximo)

Seguimiento de Pacientes Operadas de CM

- El seguimiento de pacientes operadas de CM persigue el objetivo de identificar posibles recidivas. Durante años se ha seguido a las pacientes portadoras de CM con múltiples estudios periódicos. A pesar de ello, no existen evidencias claras de que dicha observación cuidadosa logre un verdadero impacto en la supervivencia de las pacientes. Estos estudios sí podrían adelantar el diagnóstico de una recaída entre 3 y 12 meses previos a su aparición clínica, pero esto no parece alterar la supervivencia y la relación costo-beneficio comienza a ser cuestionable.^{5,6}
- Las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* **recomiendan**: examen clínico cada 4–6 meses durante los primeros 2 años, luego cada 6 meses por otros 3 años, y a partir de allí de manera anual. En caso de cirugía conservadora: mamografía de la mama operada a los 6 meses de finalizada la radioterapia, luego mamografía bilateral anual.
- La Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO) ha resumido la información disponible y propone, actualizada hasta 2006, el algoritmo de seguimiento clínico y por imágenes antes citado y **NO recomienda**:³⁵
 - Exámenes de laboratorio, ya que el 98% de las determinaciones eran normales y sólo el 6% de las metástasis hepáticas se diagnosticaron de esta manera
 - Radiografía de tórax: sólo fue el primer indicio de metástasis en el 2.7% (recomendación tipo A).
 - Centellograma óseo: sólo es positivo en el 2% a 9% de los estadios I y II y presenta 22% de falsos positivos (recomendación tipo A). Sólo el 0.65% de los mismos detectó metástasis en enfermas asintomáticas.
 - Tomografía: no recomienda.
 - Ecografía hepática: no demostró evidencias al evaluar supervivencia
 - Marcador CA 15.3: no se demostró beneficio establecido para recomendar su utilización tanto en el diagnóstico y estadificación como en el monitoreo de pacientes para establecer una recidiva de la enfermedad.³⁶
 - Tomografía por emisión de positrones: no se demostró evidencia para recomendar su utilización en pacientes asintomáticas sin hallazgos clínicos específicos.³⁵
- Son múltiples las publicaciones que destacan a la evaluación clínica como el método más importante para la detección precoz de enfermedad recurrente.

**PROPUESTA DE SEGUIMIENTO PARA PACIENTES CON CM**

EXAMEN FISICO Y MAMARIO: → 1er y 2do año: trimestral
→ 3er a 5to año: semestral
→ a partir del 5to año: anual.

MAMOGRAFÍA: Se realizará

- En pacientes con CIRUGÍA CONSERVADORA: MAMOGRAFÍA UNILATERAL a los 6 meses de finalizada la radioterapia y MAMOGRAFÍA BILATERAL ANUAL a partir del 1er año.
- En pacientes con MASTECTOMÍA: MAMOGRAFÍA de la mama restante a partir del 1er año.

EXAMEN PELVIANO: ANUAL.

PAPANICOLAU Y COLPOSCOPIA: ANUALES

Bibliografía

1. Wingo Pay y col. Cancer Statistic, 1995. CA Cancer J Clin 1995;45:8-30.
2. Cancer Statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010; 60:277-300
3. Rocco D. Epidemiología del cáncer de mama en Argentina. Conferencia 45to Congreso Argentino de Radiología. Diagnóstico por imágenes y terapia radiante. Buenos Aires, 11–15 octubre de 1999.
4. Matos, E et al. Atlas Mortalidad por Cáncer en Argentina.1997-2001
5. Farante G, Costa A. Quimiopreención del cáncer de mama con tamoxifeno. Serie Avances en Oncología. European School of Oncology. Controversias en Cáncer de Mama vol IV, p13. 1996.
6. Ries L, Eisner M, Kosary C et al., eds. SEER cancer statistics review, 1975 – 2001. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2004.
7. Martin LJ et al. A randomized trial of dietary intervention for breast cancer prevention. Cancer Res. 2011 Jan 1; 71(1): 123-33
8. Wang J et al. Dietary fat, cooking fat, and breast cancer risk in a multiethnic population. Nutr Cancer. 2008;60(4):492-504
9. Li Y et al. Wine, Liquor, beer and risk of breast cancer in a large population. Eur J Cancer 2009;45(5):843-50
10. Schütze M et al.: Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. BMJ. 2011 Apr 7; 342: 1584.
11. Luo J et al. Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among postmenopausal women: a prospective cohort study BMJ. 2011 Mar 1;342
12. Smith R, Saslow D, Sawyer K: "American Cancer Society guidelines for breast Cancer Screening: Update 2003". CA Cancer J Clin 2003; 53: 141-169



13. Llanos G. La detección del cáncer de mama: Implicancias para América Latina y el Caribe; Sinopsis informativa 1/92 OPS/OMS , Washington DC , 1992.)
14. O'Malley MS, Fletcher SW. Screening for Breast Cancer with Breast self examination: A critical review. JAMA 1987;257:2197-2203.
15. Fletcher S, Elmore J: "Mammographic screening for breast cancer" N Eng J Med 348:1672-80,2003.
16. Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Cancer de Mama: Pautas para el diagnóstico y manejo de las lesiones mamarias subclínicas. 2006.
17. Screening for Breast Cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statements. Ann Intern Med 2009 Nov 17; 151 (10): 716 – 26, W 236.
18. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Breast cancer screening. Washington (DC): 2003 Apr. 12 p. (ACOG practice bulletin; no. 42). Reaffirmed in 2006.
19. Screening mammography for women 40 to 49 years of age. A clinical practice guideline from the American College of physicians. Ann Intern Med 2007 Apr 3; 146 (7): 511-5.
20. White E, Miglioretti D, et al: "Biennial versus annual mammography and the risk of late-stage breast cancer". J Natl C Inst 96 (24): 1832-39, 2004
21. American Cancer Society Surveillance Program. Estimated new cancer cases by sex and age. Atlanta: American Cancer Society 2003.
22. National Cancer Institute. SEER Stat 4/2, ed 4.2 Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2002.
23. Permanent Care Management Institute Breast Cancer Screening clinical practice guideline; Oakland (CA): 2010 Aug. 142p
24. Viniegra M, et al. Cáncer de mama en Argentina: Organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control. Informe Final Junio 2010; Buenos Aires 2010
25. Early and locally advanced breast cancer: Diagnosis and treatment National Institute for Health and Clinical excellence; 2009 Feb 37p.
26. Warner E., Breast Cancer Screening, The New England Journal of Medicine; 2011;365:1025-32
27. Kaiser Permanente Southern California. Breast cancer screening. Pasadena (CA): Kaiser Permanente Southern California; 2003 Apr. 4 p.
28. Beahrs OH y col. American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of Breast Cancer ,ed 3 .Philadelphia , JBLippincott,1988 , pp145-50.
29. Harrison P.,Screening Mammography finds smaller, less invasive tumors; American Society of Breast Surgeons (ASBrS) 12th Annual Meeting: 2011: Abstracts 1670 and 1754.
30. D Orsi CJ (ed) The American College of Radiology Breast Imaging Reporting and data system (1, 2, 3 y 4ta ed) Reston, Va: American College of Radiology, 1992, 1995, 1998 y 2003.
31. Perlmutter S., Ultrasonography in Breast Cancer; Medscape Ob/Gyn, 2011: pg 15-22
32. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. J Clin 2007 Mar – Apr; 57 (2): 75-89
33. Hermanek P., Sobin LH (ed): UICC TNM Classification of malignant tumors, ed 4 .Berlin , Springer –Verlag,1987 ,pp94-9.



34. Trudeau M, et al. The role of trastuzumab in adjuvant and neoadjuvant therapy in women with Her 2 /neu- overexpressing breast cancer: a clinical practice guideline. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO); 2006 May 12. 28p
35. American Society of Clinical Oncology 2006. Update of Breast Cancer Follow-up and management Guideline in the Adjuvant Setting. Journal of clinical oncology, Vol 24, N° 31 (Nov), 2006: pp5091-5097
36. American Society of clinical oncology 2007- update. Recommendations for the use of tumor markers in breast cancer 1997. (revised 2007)
37. Juarez, A. "Age and stage of with breast cancer. Public Hospitals. Córdoba 1998/2003". Revista de Salud Pública 12, 2009: pg 33-42.