

CÁNCER DE MAMA-MÉXICO

Dr. Arturo Beltrán Ortega.

El cáncer de mama C.M. es un problema de salud pública a nivel mundial. Su alta frecuencia, las implicaciones biológicas, el impacto emotivo y económico que acarrea en la paciente y sus familiares, hacen de esta enfermedad uno de los problemas de salud más discutidos a nivel médico-familiar y en la sociedad desde tiempo inmemorial hasta la actualidad. Las razones pueden encontrarse en la cultura en general y en la medicina en particular. La mama es un símbolo de la maternidad y se relaciona directamente con la descendencia.

En términos fisiológicos la mama tiene una función única, ya que es el órgano productor de alimento del recién nacido y al concluir dicha función, continúa siendo parte de la figura, personalidad y belleza de la mujer. Por desgracia también es el sitio frecuente de desarrollar diferentes patologías, entre ellas el cáncer.

El C. M. es un padecimiento crónico, heterogéneo con una evolución irregular, tan lenta que permite a un 10 % vivir más de 12 años a enfermas inoperables que rehúsan todo tipo de tratamiento y por otro lado, mujeres con tumores tempranos menores de 1 cm presentan enfermedad diseminada en un 10-20 % de los casos (1).

Breve historia.

El C. M. es una enfermedad que ha acompañado a la humanidad desde tiempos ancestrales.

En el Papiro de Edwin Smith, dedicado a la cirugía de los años 3000-2500 a C. se describen 8 casos de tumores mamarios (2).

Fue Hipócrates (460-370 a. C.) quien dio el nombre de cáncer a las enfermedades malignas por su semejanza al cangrejo señalando en sus escritos posteriores la evolución mortal de las mujeres con tumores mamarios “ocultos”, y evitar cualquier tratamiento ya que éste aceleraba su muerte, la cual se presentaba por caquexia y las pacientes sin tratamiento vivían por largos períodos de tiempo (3).

En el segundo siglo de la era Cristiana, Galeno (131-203 d. C) reafirmó la etiología humoral del cáncer postulada por Hipócrates, considero al C.M. como una enfermedad sistémica causada por un aumento de la bilis negra (atrabilis) y recomendó para su manejo “limpia inicialmente el humor melancólico con purgantes y después, haz incisiones precisas alrededor del tumor sin dejar una sola raíz”. Recomendó exprimir los vasos sangrantes y sugirió no usar ligaduras ya que provocaban recurrencias en tejidos vecinos (4).

Muy poco progreso hubo durante la edad media. Los postulados de Hipócrates y Galeno, persistieron durante este período, considerando casi una herejía su cuestionamiento. El concilio de Tours en 1162, no recomendó la cirugía como tratamiento del C. M.

Fue durante la época del renacimiento entre los siglos XV y XVI, sobre todo en los años 1450-1550, cuando artistas, pintores y escultores-científicos, como Miguel Ángel y Leonardo da Vinci, mostraron en sus pinturas y esculturas parte de la anatomía humana, conocimientos que posiblemente obtuvieron al realizar disecciones sobre cadáveres humanos, procedimientos prohibidos en esa época, sus trabajos culminaron con el magnífico tratado de anatomía de André Vesalio (1514-1564), “De humani Corporis Fabrica de 1543” (5, 6) .

Los conocimientos de anatomía y desarrollo de instrumentos de la época, dieron paso al tratamiento quirúrgico de los tumores mamarios, mediante la mastectomía total, la cual era realizada utilizando un instrumento circular con cuchillas en su interior a manera de guillotina, colocando la mama entre las dos hojas de la pinza, haciendo el corte con el cierre de las mismas. Otra técnica consistía en la colocación de riendas en los bordes de la mama en forma circular, jalándolas hacia arriba, haciendo un corte rápido en toda la base de la glándula con un instrumento cortante con una sola maniobra. Para la hemostasia se utilizaba el hierro candente y compresión (7).

El concepto de curación del C. M. con cirugía, fue postulado por Jean Lovis Petit (1674-1750) afirmando “Las raíces del cáncer son los ganglios linfáticos crecidos. Los ganglios deben ser buscados y extirpados con la fascia pectoral y algunas fibras del músculo deben ser removidas sin dejar cualquier tejido sospechoso”.

Fue Henry Francois Le Dran (1685-1770), (8), quién consideró al cáncer como una enfermedad local en sus etapas iniciales y subrayó, que la única esperanza de curación era la cirugía temprana (hipótesis de enfermedad local).

Con la introducción de la anestesia general en el año 1846, se propusieron cirugías más radicales, recomendado la resección completa de la mama y el corte de los extremos superiores de los músculos pectorales, para obtener una mayor exposición de la axila durante la disección ganglionar. Es interesante mencionar a Billrot, quien trató al C.M. con “lumpectomía”, en etapas tempranas, recomendando, sin embargo, la extirpación completa de la mama en etapas avanzadas.

A pesar de los procedimientos quirúrgicos recomendados en esa época, existían voces pesimistas que dudaban de la curación de esta enfermedad.

Sir James Paget en 1863, señaló en el Royal College of Surgeons en Inglaterra “No conozco un solo caso de recuperación franca; es decir, que la paciente de cáncer de mama haya vivido más de 10 años libre de enfermedad” (hipótesis enfermedad sistémica).

Treinta años después Halsted, (hipótesis enfermedad local), pronuncia su hipótesis de diseminación ordenada del cáncer mamario, al afirmar que el cáncer se originaba en la mama, para después a través de los linfáticos se extendía a los ganglios axilares; atribuía la alta tasa de recurrencia a la falta de lograr márgenes adecuados y proponía la resección en bloque de la mama incluyendo gran porción de la piel que la recubre, los músculos pectorales mayor, menor y el contenido celulo-adiposo ganglionar de la axila, desde el borde anterior del dorsal ancho por fuera hasta el ligamento costo-clavicular por dentro (9).

Este mismo autor reportó sus resultados en el año 1907, con sobrevividas del 85 % libre de enfermedad a 3 años, cuando en los ganglios axilares reseçados no se encontraron metástasis, disminuyendo al 34 % cuando estaban afectados (10).

La mastectomía radical Tipo Halsted, se popularizó y fue la intervención quirúrgica estándar durante varias décadas, produjo una baja muy significativa en las recurrencias loco-regionales y marcó el inicio del tratamiento moderno de ésta enfermedad.

ESTADO ACTUAL DEL CÁNCER DE MAMA.

Epidemiología.

El C.M. es la neoplasia más frecuente en las mujeres a nivel mundial aunque puede presentarse en hombres, la proporción es de 1 caso por 150 mujeres (11).

De acuerdo al informe de la International Agency for Research on Cancer (IARC), en el año 2008, se diagnosticaron 1,380 300 nuevos casos, representando el 23 % de los cánceres en las mujeres. El número de casos fue casi igual en los países desarrollados que en las que vivían en países en desarrollo, 692,000 en los primeros y de 691,000 en los segundos. Sin embargo, es de hacer notar que la población en los primeros países se calculó en 1 billón y en los segundos de 6 billones, de acuerdo a cifras del Banco Mundial en el 2006 (12).

En el informe del IARC de GLOBOCAN 2008, se reporta que murieron 7'600,000 personas por cáncer de las cuales 458,000 (6 %), fueron por C. M. 189,000 (41 %), en países desarrollados y de 261,000 (58 %) en países en desarrollo.

El C.M. es considerado un padecimiento más frecuente en mujeres blancas ciudadinas de origen caucásico, habitantes en zonas de alto poder económico, con tasas de incidencia por arriba de 100 x 100,000 mujeres, en países de Europa Occidental, Norteamérica, Australia, Nueva Zelandia, Argentina y Uruguay, a diferencia de tasas por debajo de 60 en América Latina, Asia y África. Sin embargo, en las tres últimas décadas ha habido un incremento preocupante en la incidencia de este tumor en países en desarrollo, donde se han duplicado las cifras; debido al mayor desarrollo económico y citadino, tal es el caso de la población de Japón, Corea del Sur, Latinoamérica y el Caribe, posiblemente relacionado a los cambios en los estilos de vida.

El riesgo de una mujer de padecer C.M., durante su vida es de 4.14 % a nivel mundial, cifra que se eleva por arriba de 9 en países desarrollados.

En México, existen varias fuentes de información referente al C.M., sin embargo, con frecuencia no coinciden. Según el Sistema de Información para la Vigilancia Epidemiológica, en el año 2000 se registraron 3,726 nuevos casos y en el Registro

Histopatológico de las Neoplasias Malignas, los nuevos casos diagnosticados en el año 2003 fueron 12,952.

A nivel mundial, de acuerdo a los reportes del IARC, México ocupa lugares bajos de incidencia y mortalidad, al ocupar el 8°. lugar en la escala baja de incidencia entre 30 países del continente americano y el 9°. lugar en mortalidad de la escala baja entre 24 países latinoamericanos.

El riesgo de una mujer mexicana de desarrollar un C.M., durante su vida es de 2.9 % comparado con el 4.27 % para Latinoamérica y de 7.14 % para mujeres de países desarrollados.

Factores de riesgo.

En la mayoría de los casos no hay un factor definido como causa, el riesgo de desarrollar un tumor de mama parece ser multifactorial, los más frecuentes son:

- Mayor de 40 años de edad.
- Historia familiar de cáncer mamario.
- Nuliparidad.
- Menarca precoz.
- Menopausia tardía.
- Exposición prolongada a estrógenos.
- Obesidad.
- Cáncer mamario en la mama contralateral.
- Diagnóstico de hiperplasia atípica.
- Presencia hereditaria de genes BRCA1, BRCA2

El mayor número de casos de cáncer de mama se presenta en mujeres que superan los 40 años de edad, con variaciones en diferentes países. El promedio de edad en mujeres de Corea del Sur es de 45 años, de 51 años en México y de 61 años en los Estados Unidos de Norteamérica (13-16).

El antecedente de padecer lesiones benignas de mama como fibroadenomas, papilomas y, sobre todo, hiperplasia atípica del tejido mamario, aumenta el riesgo de desarrollar cáncer mamario.

Síntomas y Diagnóstico.

La sospecha que precede al diagnóstico del C. M. en el 80 % de los casos es el hallazgo de una tumoración indolora, sin embargo, en un 10 % de los casos el dolor en la mama es el síntoma inicial, aún en ausencia de un tumor palpable, en el 10 % restante el tumor es descubierto durante un examen rutinario, o bien por un estudio de imagen.

Con mayor frecuencia el tumor es encontrado inicialmente por la paciente durante su aseo personal o con las maniobras de auto-exploración en las mujeres que la practican, notando una deformación, protuberancia o retracción de la piel de la mama o del complejo areola-pezones, signos sugestivos de un tumor maligno subyacente.

Raramente los síntomas iniciales son el descubrimiento de tumores ganglionares en las axilas o regiones supra-claviculares y más infrecuente son las manifestaciones generales producidas por las metástasis antes de haber detectado el tumor primario mamario.

Algunos C.M. se manifiestan inicialmente con sintomatología muy variada como es el carcinoma papilar, el cual presenta sangrado a través del pezón; la enfermedad llamada tipo Paget, cuya sintomatología se inicia como eccema de la piel de la areola y del pezón, el carcinoma inflamatorio puede confundirse con un proceso inflamatorio con sintomatología de enrojecimiento, aumento de la temperatura y dolor, semejante al inicio de una infección erisipelatoide.

El estudio clínico de una paciente con sospecha de C M. debe iniciarse con una historia clínica completa que incluya en particular, datos de factores de riesgo ya señalados. La exploración física de las glándulas mamarias debe incluir la inspección y palpación de las mismas, tanto en la posición sentada como acostada, incluyendo las regiones axilares y supraclaviculares.

Los estudios auxiliares de diagnóstico necesarios para una estadificación adecuada de la enfermedad deben ser: ultrasonido, mastografía bilateral, radiografía de tórax, ultrasonido de hígado y en etapas por arriba de IIa rastreo óseo.

PRONÓSTICO.

El pronóstico de las pacientes con cáncer de mama está en función de datos clínicos, histopatológicos y biológicos, los más importantes se señalan en el siguiente cuadro:

	BUEN PRONÓSTICO	MAL PRONÓSTICO
Tamaño del tumor	< 5 cm	>5 cm
Ganglios axilares	Negativo	Positivo
Receptores de estrógeno y progesterona.	Positivo	Negativo
Grado histológico del tumor.	Bajo	Alto
Invasión linfática/vascular	Negativo	Positivo
Presencia de HER2	Negativo	Positivo
Carcinoma luminal A-B	Alto	Bajo
Carcinoma basal	Bajo	Alto

El tamaño del tumor y, sobre todo, la presencia o no de ganglios metastásicos en axila durante etapas loco-regionales, son los factores más importantes a considerar.

De las pacientes con carcinomas infiltrantes sin metástasis axilares, 80 % viven sin actividad tumoral a 10 años y el porcentaje de curación disminuye de acuerdo con el número de ganglios metastásicos; así, de uno a tres ganglios, el porcentaje de supervivencia a 10 años es de 40 a 65 %, el cual disminuye de 20 a 40 % cuando más de 10 ganglios se encuentran afectados.

Desde el punto de vista histológico, tomando en cuenta la formación de túbulos, el grado nuclear y el número de mitosis, los tumores son clasificados de bajo o alto grado de neoplasia. La clasificación más utilizada es la de Scarff-Bloom Richardson.

La presencia de receptores de estrógenos y progesterona en el tumor, medidos por técnica de inmunohistoquímica, determina un pronóstico mejor y riesgo menor de recurrencias y

mejoría en la supervivencia, identificándose al grupo de pacientes con tumores con capacidad de respuesta a manipulación hormonal.

La sobreexpresión del gen HER2-neu conlleva mal pronóstico, por lo general está presente en tumores mal diferenciados con receptores hormonales negativos y son los que muestran poca respuesta a tratamientos con quimioterapia.

En este grupo de pacientes, el tratamiento es la administración del anticuerpo monoclonal conocido como trastuzumab.

Recientemente se ha tratado de aplicar la clasificación molecular del cáncer de mama y su relación histopatológica con el pronóstico, señalando a los carcinomas en tipo luminal A y B, los primeros son bajo grado histológico, alta expresión de receptores de estrógeno y genes relacionados, con excelente pronóstico (17,18), los carcinomas luminal B tienen un grado histológico más alto y baja expresión o moderada a genes pertenecientes de los receptores de estrógenos. Tienen un pronóstico menos favorable, comparados con los luminales A.

Los carcinomas basal-like, son denominados así, porque las células neoplásicas consistentemente expresan genes relacionados con las células basales y mioepiteliales de la mama normal. Estos tumores tienen un alto grado histológico con alto índice mitótico, necrosis central e infiltrado linfoplasmocitario. Los carcinomas basal-like son frecuentemente carcinomas triple negativo, se han observado en pacientes con BRCA1 positivo (19).

Los estudios genéticos aplicados al cáncer, han mostrado avances considerando al C. M., como en otros tipos de cáncer, una etiología genética asociada a cambios epigenéticos.

Clínicamente tres tipos de C. M. son identificados: el carcinoma de tipo ocasional, el carcinoma familiar y el carcinoma hereditario.

Numerosos factores de riesgo han sido señalados relacionados al C. M. sin embargo, en la mayoría de los casos no es posible identificar al factor responsable. Estos casos se denominan esporádicos y constituyen el 70 % de este padecimiento. Los carcinomas familiares, son aquellos en que existe el antecedente de un familiar de primera línea, madre,

abuela, hermana y tía, de haber padecido esta enfermedad. El C. M. hereditario representa el 5-10 % de los casos, ocurre con más frecuencia en mujeres de origen judío Ashkenazi (20).

En 1990, se señaló al gen responsable del C. M. hereditario a una alteración localizada en el cromosoma 17. En 1994 fue identificado el gen BRCA1 como responsable de que las mujeres portadoras desarrollan en un 90 % un C. M y de ovario (21).

En 1996, se encontró un segundo gen denominado BRCA2 localizado en el brazo largo del cromosoma 13; las portadoras de la sobre-expresión de este gen tienen un riesgo de desarrollar C. M. de 60-85 % y un Ca de Ovario del 10-20 % (22).

Las mujeres portadoras de los genes BRCA1/2, han sido tratadas con mastectomía total y reconstrucción, más ooforectomía bilateral a los 25 años, por el alto riesgo de morir a causa de estas neoplasias con buenos resultados (23).

Tratamiento.

La cirugía fue el único medio de tratamiento del C.M., hasta que se conoció el efecto terapéutico de los rayos X en el tratamiento del cáncer.

En 1955 Mc Whirter, publicó su experiencia mostrando resultados semejantes de control tumoral con la mastectomía total, seguida de radioterapia a la parrilla costal, comparándola con la mastectomía radical clásica de Halsted.

Dos corrientes opuestas, en el criterio del manejo del C. M. se desarrollaron: un grupo realizando una cirugía más radical basada en la observación del que el 10-20 % de las enfermas con cánceres tempranos presentaban metástasis a distancia en los primeros años postoperatorios. Estas fallas fueron atribuidas a causa de no haber resecado los ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna sitio de drenaje inicial sobre todo de los C. M. localizados en la mitad interna de la mama, por lo que decidieron incluir la resección de dicha cadena ganglionar en conjunto con la mastectomía radical clásica; la segunda corriente defendió los tratamientos más conservadores con técnicas de intervenciones que propusieron la preservación de uno o los dos músculos pectorales en combinación con la

disección total o parcial de la axila, combinada con radioterapia postoperatoria en caso de haber ganglios axilares metastásicos.

Numerosos reportes de los resultados obtenidos por los dos grupos fueron publicados, mostrando cifras diferentes de control tumoral no solamente entre las dos corrientes, sino entre tratamientos semejantes.

Dada esta confusión la UICC en 1958, propuso utilizar la clasificación **TNM** de manera de poder tener un marco definido y un criterio uniforme sobre el estadio de la enfermedad y poder comparar resultados. Esta clasificación denominada **TNM** relaciona la letra T al tamaño del tumor, N a la presencia o no de metástasis ganglionares axilares, M a la presencia de metástasis a distancia y agrupo en estadios de acuerdo a la clasificación siguiente:

ESTADIOS CLÍNICOS			
ESTADIO	T	N	M
0	Tis	N0	M0
Ia	T1	N0	M0
Ib	T0	N1 mi	M0
	T1	N1 mi	M0
IIa	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIa	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
IIIb	T3	N2	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIc	Cualquier	N3	M0
IV	Cualquier	Cualquier	M1

Las expectativas de la mastectomía radical ampliada no mejoraron los resultados de sobrevivencia esperados, por lo que prácticamente fue abandonada.

Por otro lado, grupos médicos propusieron cirugías más conservadoras de resecciones segmentarias de la mama, seguida de radioterapia, probablemente en relación al mayor número de pacientes diagnosticadas en etapas tempranas de la enfermedad, es decir, tumores menores a 2 cm sin metástasis axilares clínicas, clasificadas como T1N0M0.

Al mismo tiempo Fisher (24) (hipótesis enfermedad sistémica), propuso nuevamente la hipótesis que el C.M. era una enfermedad sistémica desde su inicio, y que los ganglios axilares no eran una barrera efectiva para la progresión del cáncer y, el tratamiento loco-regional no afectaba la posibilidad de curación.

Los procedimientos quirúrgicos conservadores en el manejo del C.M., loco-regional recibieron gran respaldo por el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica en 1990, al señalar “El tratamiento conservador de la mama por cáncer loco-regional, es un método apropiado de tratamiento primario para la mayoría de las enfermas con C.M., en etapas I y II, ya que tiene similar tasa de sobrevivencia con la ventaja de preservar la mama”. Sin embargo, omitió señalar que era necesario el tratamiento de radioterapia post-operatoria sobre la mama restante (25).

Diversas técnicas de cirugía conservadora fueron propuestas: tumorectomía, segmentectomía y cuadrantectomía, las cuales en estudios comparativos aleatorizados se obtenían semejantes resultados, aunque nuevamente hubo discusión acerca del margen libre de enfermedad, el que varió de 1 mm hasta 3 cm. Posteriormente, el Dr. Tibor Tot, patólogo, publicó sus hallazgos encontrando células tumorales en una tercera parte de las piezas estudiadas a 3 cms de los bordes macroscópicos del tumor, lo que explica las recurrencias de 2.5 % anuales que se presentan en las enfermas tratadas con cirugía conservadora hasta 10 años posteriores al tratamiento inicial (26).

Si bien es cierto que la cirugía conservadora bien indicada y realizada con radioterapia postoperatoria, muestra iguales resultados que la mastectomía total, este procedimiento no ha sido ni debe ser abandonado, ya que en lesiones tempranas sobre todo In situ, el porcentaje de curación es de 99 %, evitando el tratamiento de radioterapia postoperatoria, además en las mujeres en las cuales está indicada una reconstrucción mamaria esta puede ser realizada en el mismo procedimiento quirúrgico inicial o bien posterior al mismo.

Al mismo tiempo la cirugía reconstructiva iniciada en los años 60's, mostró un gran desarrollo. La posibilidad de reparación de los defectos quirúrgicos fue utilizando colgajos autólogos de piel, tejidos celular y músculos vecinos. Posteriormente, han sido utilizados

colgajos de sitios distantes haciendo una anastomosis vascular de los vasos principales del colgajo a los vasos principales del tórax, llamados colgajos libres (27).

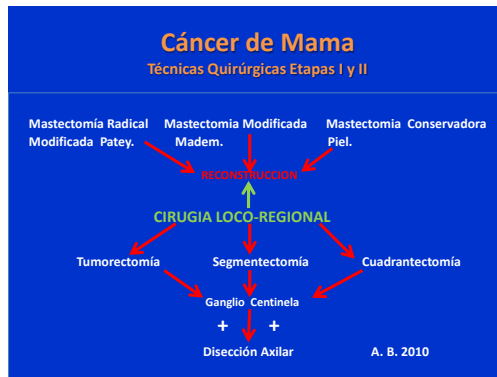
El estado de los ganglios linfáticos axilares, es uno de los factores más importantes pronósticos en pacientes con C. M., por lo que la disección radical de axila era la indicación rutinaria en el manejo quirúrgico del C. M., ya que se obtiene un alto control tumoral axilar y permite una estadificación histológica que ayuda a tomar las decisiones terapéuticas postoperatorias. Sin embargo, acarrea cierta morbilidad ya que produce frecuentemente linfedema postoperatorio del brazo, que se presenta en el 20 % de los casos aproximadamente. En razón a lo anterior, se propuso utilizar la técnica de ganglio centinela en base a la experiencia en el tratamiento del cáncer de pene y melanoma. Esta técnica se ha popularizado y es actualmente recomendada, ya que el ganglio axilar de primer relevo es examinado histológicamente y si es reportado negativo para metástasis, la disección axilar se evita (28).

La disección axilar está indicada: cuando existen ganglios palpables clínicamente positivos, ganglios metastásicos, diagnosticados en biopsia por aspiración, en el carcinoma inflamatorio de mama y cuando el ganglio centinela es reportado positivo.

Las recurrencias axilares únicas después de una disección axilar son raras. Solamente se presentan en el 1 % de los casos y su manejo es multidisciplinario, que incluye la resección quirúrgica, en caso de no estar fijas o haber recibido radioterapia local como lo señala Kunkin y col (29).

Con la difusión del problema del C. M. entre la población, con mayor frecuencia son diagnosticadas lesiones en etapas tempranas y tomando en consideración que entre menor es el tamaño del tumor, sobre todo cuando éste no es palpable y sospechado en una mastografía, se están intentando procedimientos más conservadores utilizando la radiofrecuencia, implantes de material radioactivo en el tumor y hasta la resección mediante laparoscopia, procedimientos que no están validados en la actualidad (30).

En el manejo del cáncer loco-regional existe una variedad de tratamientos que prácticamente dan iguales resultados de control tumoral, el cirujano debe presentar los pro y contras de los mismos a la paciente, quién tiene todo el derecho de tomar la decisión en conjunto con el médico tratante.



Tratamiento de Hormonoterapia y Quimioterapia.

La relación del C.M., con las hormonas femeninas fue observado hace más de 100 años cuando Beatson, demostró la remisión completa del C.M, después de haber practicado una ooforectomía bilateral (31).

Al conocerse esta relación estrógenos-cáncer mamario, se impulsó la búsqueda de encontrar medicamentos bloqueadores de las hormonas estrogénicas. La droga fue el Tamoxifen, medicamento modulador de los receptores estrogénicos, el cual administrado como preventivo demostró una disminución del 40 % de recurrencias y del 35 % de muertes (32).

Nuevos compuestos se han desarrollado como bloqueadores hormonales, llamados inhibidores de aromatasa como Letrozol y Anastrozol. Todos estos compuestos son utilizados tanto en la prevención como en el tratamiento del cáncer avanzado cuando los receptores estrógenos progesterona son positivos.

En 1946 se publicaron respuestas muy notables con el uso de mostaza nitrogenada en linfomas, lo que inició el desarrollo de tratamientos sistémicos mediante la utilización de drogas antineoplásicas.

Estudios experimentales en animales hicieron evidente la disminución del tamaño del tumor después de tratamientos con diferentes drogas.

El desarrollo de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer se puede englobar en 3 modalidades: adyuvante, neoadyuvante y paliativo.

El tratamiento adyuvante (terapia hormonal o quimioterapia), se utiliza en pacientes que tienen alto riesgo de recurrencia a pesar de que el tumor ha sido extirpado quirúrgicamente o tratado con radioterapia o combinación de las 2. Los criterios para establecer el riesgo de recurrencia depende del grado de la extensión local, la presencia de ganglios metastásicos aunque hay criterios específicos para cada tumor.

El tratamiento neoadyuvante tiene como objetivo el control de la enfermedad sistémica posible, tratando de eliminar la enfermedad micrometastásica, se administra antes de la cirugía, así como poder evaluar la respuesta del tumor durante el tratamiento conocido como quimio-sensibilidad in vivo.

Numerosos agentes quimioterapéuticos han sido empleados en el tratamiento del cáncer de mama ya sea como monodroga o en combinación, entre los cuales deben mencionarse: Bevacizumab, Capecitabina, Casrboplatino, Cisplatino, Ciclofosfamida, Docetaxel, Doxorubicina, Methotrexate, Tratzumab y Paclitaxel.

El tratamiento adyuvante es de tratar de eliminar la enfermedad micrometastásica que potencialmente puede estar presente en todas las pacientes, para reducir el riesgo de recurrencia e incrementar la supervivencia global.

Un criterio de administrar tratamiento de quimioterapia, es cuando la paciente tenga un riesgo menor del 90 % de estar viva a 10 años. Sin embargo, debe valorarse la morbilidad asociada al tratamiento, ya que en el 90 % de los casos no tendría ningún beneficio. Se ha señalado la utilización en enfermas consideradas de riesgo intermedio o elevado, sobre todo cuando tengan más de 3 ganglios positivos metastásicos y HER2 positivo.

En los años 70's el grupo de National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol 05, reportó una disminución de la recurrencia y mejoría en la supervivencia en mujeres con C. M. con ganglios positivos, tratadas con L-PAM (33).

Posteriormente, se demostró una disminución del 3 % en la mortalidad al comparar poli quimioterapia sin antraciclenos recomendándose la adriamicina o epirrubicina.

Otras drogas desarrolladas son los taxanos, agentes citotóxicos que han demostrado respuesta del 25-69 % en enfermedad metastásica (34).

Todos los tratamientos de quimioterapia tienen efectos secundarios puede ser: náusea, vómito, cardiotoxicidad y mielosupresión, de manera que debe llevarse un control muy cercano de las enfermas que lo reciben.

Terapias biológicas.

Aproximadamente 15-25 % de los cánceres de mama tienen amplificación del HER2-neu, lo que les confiere un comportamiento clínico agresivo con aumento en la capacidad de invasión, producir metástasis y estimular la angiogénesis, con un incremento en el riesgo de recurrencia y muerte.

Se ha desarrollado un compuesto Trastuzumab, que es un anticuerpo monoclonal humanizado, dirigido en contra de la proteína HER2, su empleo ha mostrado beneficio en la supervivencia libre de enfermedad (35).

Nuevas drogas biológicas están siendo evaluadas.

Tamizaje.

El concepto de considerar al C M. como una enfermedad sistémica y localizada desde su inicio ha variado en las diferentes épocas. Galeno (121-203 d. C.) la consideró como una enfermedad sistémica a pesar de que recomendó el tratamiento quirúrgico. Posteriormente, fue Halsted, a finales del Siglo XIX la consideró como una enfermedad de inicio localizada que si se dejaba evolucionar, producía metástasis diseminadas. En 1970 Fisher, nuevamente propuso la hipótesis que el C. M. era una enfermedad generalizada desde su inicio, sin embargo, en las tres últimas décadas el concepto no es válido en algunas pacientes, ya que se ha demostrado que la evolución natural del C. M. puede ser interrumpida por los tratamientos loco-regionales y la enferma puede ser curada o prolongarse su vida, si la enfermedad es tratada antes de diseminarse. El pronóstico de una mujer con CM está

relacionado directamente con el tamaño del tumor primario y con la presencia o no de metástasis ganglionares axilares. Tumores menores de 0.5 cm el 99 % están vivas sin actividad tumoral a 5 años y cuando el tumor mide de 1 a 2 cms el 95 % están vivas, por lo que se han aplicado programas de tamizaje en varios países y regiones del mundo, sin embargo, no ha existido un criterio uniforme en su diseño, lo que dificulta su evaluación.

El término de tamizaje se aplica a la evaluación de una población de mujeres sin signos o síntomas clínicos de C.M. con objeto de establecer un diagnóstico temprano entre las portadoras de la enfermedad y así en base a un tratamiento precoz reducir las cifras de morbi-mortalidad.

Los métodos de tamizaje y diagnóstico temprano más utilizados, han sido la autoexploración, la exploración física por médico capacitado y en las últimas décadas mediante procedimientos de imagen: ultrasonido, mastografía y resonancia magnética.

Los resultados reportados en la reducción de la morbi-mortalidad, con la aplicación de los métodos anteriormente señalado, han sido y continúan siendo motivo de discusión.

Cuidados Paliativos.

A pesar de los avances logrados en el diagnóstico temprano del C. M. y de las terapéuticas empleadas, un número importante de enfermas progresan a enfermedad sistémica en las que no existe un tratamiento oncológico indicado. Es en estos casos cuando se requiere de un tratamiento paliativo sintomático, que permita a la enferma una mejor calidad de vida.

La sentencia de “alta por máximo beneficio” no debe existir en el manejo de una enferma con cáncer, ya que hay terapéuticas sintomáticas que pueden mejorar de manera importante el periodo terminal de una enferma.

A este grupo de medidas terapéuticas se ha denominado cuidados paliativos, que incluye el cuidado activo, total de la paciente en etapa final.

En resumen, el cáncer de mama es un problema de salud a nivel mundial. Requiere para su manejo de un gran número de especialistas: cirujanos, radioterapeutas, oncólogos médicos, radiólogos, patólogos, psicólogos, psiquiatras, etc.

El cáncer de mama ha sido un compañero de la humanidad, la historia lo demuestra y por desgracia esta historia no ha terminado.

Referencias.

1. Henderson IC, Window of opportunity. J Natl Cancer Inst 1991;83:894-896.
2. Beasted J H, Editor. The Edwin Smith Surgical Papyros. Chicago II. The University of Chicago Press: 1930 Special Edition 1984.
3. J. Jouanna: Corpus Hippocraticum. The Johns Hopkins Press, Baltimore 1999.
4. Cotlar M. Alvin, Dubose J. Joseph, Rose D. Michel. Current Surgery 2003;60:329-33.
5. Leonardo da Vinci (1452-1519) L'artiste at la savant. Paris 1892. Historia Universal de la Medicina. Tomo IV. Medicina moderna.
6. Andre Vesalio (1514-1564) De Humani Corporis Fabrica de 1543. Historia Universal de la Medicina. Tomo IV. Medicina Moderna.
7. De Moulin D.A. Short history of breast cancer. Boston Martinos Nijhoff 1983p, 1-107.
8. Le Dran HF. Memoires avec un précis de plusieurs observation sur le cancer. Memories de l'academie royale de chirurgie 1757;3:1-54.
9. Halsted W. The results of operations for care of cancer of the breast performed of John Hopkins Hospital. John Hopkins Hosp Bull 1894;4-497.
10. William Stewart Halsted M.D. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. Ann Surg Vol XLVI July 1907, No. 1.
11. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, et al. Breast carcinoma in men; A population based study. Cancer 2004;101:51-57.
12. Igene H. Global health inequalities and breast cancer: an impending public health problem for developing countries. Breast J. 2008;14:428-434.

13. Korean breast cancer society nationwide Korean breast cancer data of 2002. *J Korean breast cancer Soc.* 2004;7:72-83.
14. Reporte personal de la Dra. Ma. Teresa Ramírez. Instituto Nacional de Cancerología-México 2010.
15. Informe de la Red de Centros Estatales de Cancerología, de la Secretaría de Salud. México, D. F. (2009).
16. Breast Cancer Facts & Figure 2009-2010.
17. Rakha EA, El-Sayed ME, Reis-Filho JS, Ellis IO. Expression profiling technology: its contribution to our understanding of breast cancer. *Histopathology* 2008;52:67-81.
18. Bhargava R, Striebel J, Beriwal S, et al. Prevalence, morphologic features and proliferation indices of breast carcinoma molecular classes using immunohistochemical surrogate markers. *Int J Clin Exp Pathol* 2009;2:444-55.
19. Geyer FC, Marchio C, Reis-Filho JS. The role of molecular analysis in breast cancer. *Pathology* 2009;41:77-88.
20. Struwing JOP., Hartge P, Wacholder S. et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997;336:1401-8.
21. Easton DF, Ford D, Bishop DT. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1 mutations carriers. *Am J Hum genet* 1995. 56:265-71.
22. Gayther S. A., Mangion J., Rensell P., Seal S., Barfoot R., Ponder B A., Stratton MR., Easton D. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA 2 gene. *Nat Genet.* 1997, 15:103-5.
23. Bernadette A. M. Heemskerk-Gerritsen, Cecile T. M. Brekelmans, Marian B. E. et al. Prophylactic Mastectomy in BRCA1/2 Mutation Carriers and Women at Risk of Hereditary Cancer: Long-term Experiences at the Rotterdam Family Cancer Clinic. *Annals of Surgical Oncology* 2007. 14(12):3335-3334.
24. Fisher B, The surgical dilemma in the primary therapy of invasive breast cancer. A critical appraisal. *Current problems in surgery.* Chicago: Year Book Medical Publishers Inc.1970.

25. NIH Consensus Conference: Treatment of early-stage Breast Cancer. JAMA 1991;265:391-395.
26. Tibor Tot MD, Phd. Histopatología de cortes grandes de la mama en el diagnóstico de rutina. Hospital Central, Falun, Suecia. En prensa 2010.
27. Cordeiro PG Breast reconstruction after surgery for breast cancer. N Engl J Med, 359:1590-1601, 2008.
28. Guiliano AE, Dale PS, Turner RR ET AL. Improved axillary staging of breast cáncer with sentinel lymphadenectomy. Ann Surg 1995;222:394-9.
29. David E. Kunkin MD, Scott Tydesley MD. Et al. Arch Surgery. Vol.141 Sep. 2006.
30. Manenti G, Bolacchi F, Perretta T, Cosse E, et al. Small breast cancer: in vivo percutaneous US-guide radiofrequency ablation with dedicated cool-tip radiofrequency system. Radiology. 2009 May;251(2):339-46.
31. Beatson GT on the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. Lancet 1896;ii:104-7.
32. Clemons M. Goss P. Estrogen and risk of breast cáncer. N Engl J Med 2001;344:276-85.
33. Fisher B, Fisher ER, Redmond C, et al. Ten-year results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) clinical trial evaluating the use of L-Phenylalanine Mustard (L-PAM) in the management of primary breast Cancer. J Clin Oncol 1986;4:929-4.
34. Ring AE, Ellis PA. Taxanes in the treatment of early breast cancer. Cancer Treat Rev 2005;31:618-27
35. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer. A randomized controlled trial. The lancet 2007;369:29-36.