

Gaceta Médica de Bilbao

REVISTA TRIMESTRAL • FUNDADA EN 1894
DECANA DE LAS REVISTAS MEDICAS DE ESPAÑA

PATROCINADA POR EL DEPARTAMENTO DE SANIDAD
DEL GOBIERNO VASCO

Volumen 97/Abril-Junio 2000/Nº 2

EDITORIALES

- 33 **Editorial. Introducción. Cáncer de mama.**
J. Losada.

ARTICULOS ESPECIALES

- 35 **Evolución del cáncer de mama a través de la historia.**
S. Ruiz de Aguirre, A. Villanueva-Edo.
- 37 **Aspectos epidemiológicos del cáncer de mama en la Comunidad Autónoma del País Vasco.**
M.J. Izarzugaza, C. Audicana, H. Esparza, J. Natividad.
- 41 **Genética y consejo genético en el cáncer de mama.**
M.A. López.
- 45 **Papel del patólogo en el manejo del cáncer de mama.**
J.M. Rivera

NOTA CLINICA

- 57 **La rehabilitación vestibular como tratamiento del vértigo. A propósito de un caso.**
V. Piñero, I. Riaño.

CRITICA DE LIBROS

- 63 **Combinaciones terapéuticas en hipertensión arterial.**
J. Ocharan.



GACETA
MEDICA DE BILBAO

REVISTA OFICIAL DE LA ACADEMIA DE CIENCIAS MEDICAS DE BILBAO

Volumen 97

Abril-Junio 2000

Nº 2

Director:

Dr. Alfredo García-Alfageme

Jefe de Redacción:

Dra. Julen Ocharan Corcuera

Secretaria de Redacción:

Dra. M.^a Teresa Bahillo del Río

Consejo de Redacción:

Dr. Guillermo Barreiro García
Dr. Gorka Barrenechea Ziarrusta
Dr. Cristóbal Esteban González
Dr. Juan Luis Figuerido Poulain
Dr. Javier Gainza de los Ríos
Dr. Isidoro García Sánchez
Dr. Alfonso Gutiérrez Macías
Dr. Arsenio Martínez Alvarez
Dr. Iñaki Riaño Urieta
Dr. Juan Carlos Sanz Prieto
Dr. Fernando Uresandi Romero
Dr. Javier Zumalde Otegui

Junta Directiva (1999-2001):

Presidente:

Dr. Alfredo García-Alfageme

Vicepresidentes:

Dr. Jorge Ortiz de Urbina López
Dr. Javier Sáenz de Buruaga Renobales
Dr. Federico Simón Salazar
Dr. Jon Tellería Elorza
Dr. Fco. Luis Dehesa Santisteban

Secretario General:

Dr. Juan Ignacio Goiria Ormazabal

Secretario de actas:

Dr. Lorenzo Rodríguez González

Bibliotecaria:

Dra. Isabel Forcadás Berdusan

Tesorero:

Prof. Dr. Juan José Goirieta de Gandarias

Vocales:

Dr. Adolfo Momoitio Bárcena
Dr. Julen Ocharan Corcuera
Dr. Iñaki Riaño Urieta
Dr. Jesús Miguel Unda Urzaiz
Dr. Andrés Valdivieso López

FUNDADA EN 1894

TIRADA TRIMESTRAL: 5.000 EJEMPLARES

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad
como Soporte Válido. Ref. S.V.R. Nº 35

GACETA MEDICA DE BILBAO

Lersundi 9 - 5.^º - 48009 BILBAO.

Teléfono 94 423 37 68 - Fax 94 423 01 11

Preimpresión: BILTEX

Depósito legal BI 52-1958 - ISSN 0304-4858

© Copyright 2000 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao.
Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética ni registro por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

De acuerdo con lo contemplado en la Ley 15/1999, de 13 de diciembre, le informamos que sus datos personales forman parte del fichero automatizado de Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Ud. tiene la posibilidad de ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, en los términos establecidos en la legislación vigente, dirigiendo su solicitud por escrito a nuestra gestión de bases de datos.

Gaceta Médica de Bilbao se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

Esta publicación se imprime en papel no ácido.
This publication is printed in acid-free paper.

INDICE

EDITORIALES

- 33 **Editorial. Introducción. Cáncer de mama.**

J. Losada.

ARTICULOS ESPECIALES

- 35 **Evolución del cáncer de mama a través de la historia.**

S. Ruiz de Aguirre, A. Villanueva-Edo.

- 37 **Aspectos epidemiológicos del cáncer de mama en la Comunidad Autónoma del País Vasco.**

M.J. Izarzugaza, C. Audicana, H. Esparza, J. Natividad.

- 41 **Genética y consejo genético en el cáncer de mama.**

M.A. López.

- 45 **Papel del patólogo en el manejo del cáncer de mama.**

J.M. Rivera

NOTA CLINICA

- 57 **La rehabilitación vestibular como tratamiento del vértigo. A propósito de un caso.**

V. Piñeiro, I. Riaño.

CRITICA DE LIBROS

- 63 **Combinaciones terapéuticas en hipertensión arterial.**

J. Ocharan.

BASES DEL «PREMIO Dr. JULIAN GUIMON REZOLA 2000»

La Academia de Ciencias Médicas de Bilbao convoca el «PREMIO Dr. JULIAN GUIMON REZOLA» de acuerdo con las siguientes bases:

Podrán optar al «PREMIO Dr. JULIAN GUIMON REZOLA» todos aquellos artículos científicos publicados en GACETA MEDICA DE BILBAO en los números correspondientes al año 2000 que sean admitidos por el Consejo de Redacción bajo el epígrafe de «NOTAS CLINICAS» y «CARTAS AL DIRECTOR», según las normas de publicación habituales.

El «PREMIO Dr. JULIAN GUIMON REZOLA» está dotado con 150.000 ptas. a la mejor NOTA CLINICA y 100.000 ptas. a la Mejor CARTA AL DIRECTOR.

El Jurado está compuesto por los miembros del Consejo de Redacción de GACETA MEDICA DE BILBAO y la Junta de Gobierno de la Academia de Ciencias Médicas, bajo la presidencia del Presidente de la Academia. Si alguno de ellos optara al premio quedará excluido como miembro del Jurado.

Los premios podrán quedar desiertos, en cuyo caso el importe del mismo quedará acumulado para el año siguiente.

La entrega del importe de los premios se realizará al primer firmante de los trabajos premiados en Sesión Académica citada a este efecto.

El fallo del Jurado es inapelable.

GACETA MEDICA DE BILBAO

Gac Med Bilbao

Volume 97

April-June 2000

Nº 2

ISSN 0304-4858

CONTENS

EDITORIAL

- 33 **Editorial. Introduction. Breast cancer.**

J. Losada.

SPECIAL ARTICLES

- 35 **Development of breast cancer in the whole of human history.**

S. Ruiz de Aguirre, A. Villanueva-Edo.

- 37 **Epidemiology of breast cancer in the Basque Country.**

M.J. Izarzugaza, C. Audicana, H. Esparza, J. Natividad.

- 41 **Genetics and genetic counseling for breast cancer.**

M.A. López.

- 45 **Role of pathology physician in the breast cancer.**

J.M. Rivera

CLINIC NOTE

- 57 **The vestibular rehabilitation in the treatment of dizziness. A purpose with one clinical case.**

V. Piñeiro, I. Riaño.

BOOK CRITICAL

- 63 **Combination antihypertensive therapy in arterial hypertension.**

J. Ocharan.

BASES DEL «PREMIO BANCO BILBAO VIZCAYA ARGENTARIA 2000»

La Academia de Ciencias Médicas de Bilbao convoca el «Premio Banco Bilbao Vizcaya Argentaria» de acuerdo con las siguientes bases:

Podrán optar al «PREMIO BANCO BILBAO VIZCAYA ARGENTARIA» todos aquellos artículos científicos publicados en GACETA MEDICA DE BILBAO en los números correspondientes al año 2000 que sean admitidos por el Consejo de Redacción bajo el epígrafe de «Originales» y «Revisiones», según las normas de publicación habituales.

El «PREMIO BANCO BILBAO VIZCAYA ARGENTARIA» está dotado con 400.000 pesetas que se repartirán en un Primer Premio de 250.000 y un Accésit de 150.000 pesetas. Sin embargo, el Jurado queda facultado para repartir tanto el importe del Primer Premio, como del Accésit, si hubiera a su juicio más trabajos susceptibles de ser premiados.

El Jurado está compuesto por los miembros del Consejo de Redacción de GACETA MEDICA DE BILBAO y de la Junta de Gobierno de la Academia de Ciencias Médicas, bajo la presidencia del Presidente de la Academia. Si alguno de ellos optara al premio quedará excluido como miembro del Jurado.

Los premios podrán quedar desiertos, en cuyo caso el importe del mismo quedará acumulado para el año siguiente.

La entrega del importe de los premios se realizará al primer firmante de los trabajos premiados en Sesión Académica citada a este efecto.

El fallo del Jurado es inapelable.

Introducción.

Progresos clínicos en el cáncer de mama

En esta revisión de la **Gaceta Médica de Bilbao**, diferentes especialistas analizan la situación actual del cáncer de mama en nuestro medio, habiéndose ordenado sus artículos en tres partes.

Las bases históricas que han servido para la obtención de mejores resultados en el diagnóstico y en el tratamiento del cáncer de mama, han sido tratadas por **Susana Ruiz de Aguirre**, especialista en Medicina Familiar y Comunitaria y **Antón Villanueva Edo**, médico e historiador.

Los aspectos epidemiológicos del cáncer de mama en el País Vasco y el cáncer de mama hereditario con el Consejo Genético, son tratados por **Isabel Izarzugaza**, del Registro de tumores del Gobierno Vasco y por **Asunción López Ariztegui**, de la Sección de Genética del Hospital de Cruces.

Esta primera parte concluye con el papel del patólogo en el manejo del cáncer de mama, resultado de la experiencia de **José María Rivera**, del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Cruces.

La segunda parte, se ha estructurado sobre la base del diagnóstico precoz, referido a los métodos de diagnóstico y tratamiento.

Pilar Utrilla del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital de Cruces, ha desarrollado con detalle, todos los pequeños aspectos del diagnóstico por la imagen de las enfermedades de la mama.

En el marco del diagnóstico precoz del cáncer de mama, el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco diseñó hace unos años un Plan de Salud. **Garbiñe Sarrigarte** directora del Plan, describe los resultados del programa de detección precoz del cáncer de mama en la Comunidad Autónoma del País Vasco.

Este artículo continúa con la cirugía del cáncer de mama referido, al tratamiento en estadios I y II, a los resultados de la cirugía conservadora a largo plazo y a la recidiva logo-regional sobre cirugía conservadora en los últimos 15 años. **Joaquín Losada** y **José Félix Fernández Val**, muestran los resultados del Servicio de Cirugía del Hospital de Cruces.

Cierra este apartado, el artículo del Servicio de Radioterapia del Hospital de Cruces, en el que **Francisco Casquero** escribe sobre el papel adyuvante de la Radioterapia después de la cirugía conservadora y radical del cáncer de mama.

El tercer grupo de artículos analiza los métodos de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad avanzada.

Inicia este apartado **Ignacio Tobalina** del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Cruces; en él hace una descripción del papel de la Medicina Nuclear en el diagnóstico del carcinoma de mama y sus metástasis.

En la misma línea, pero con la utilización de la Tomografía por Emisión de Positrones, **Antonio Cabrera**, del centro PET (Radiología Clínica Vizcaya) expone su

experiencia con esta técnica, mostrando las posibilidades de la misma en el contexto de la enfermedad cancerosa.

El Servicio de Oncología Médica del Hospital de Cruces con tres artículos muestra su importante experiencia en el tratamiento del cáncer de mama.

Josefa Ferreiro descubre en su artículo las indicaciones del tratamiento quimioterápico.

La evaluación de los cánceres de mama en relación con el tipo histopatológico, la presencia de ganglios linfáticos positivos o negativos, así como la consideración de los estadios pre y postmenopáusicos con o sin receptores hormonales positivos, es analizada por **Guillermo López Vivanco**, del Servicio de Oncología Médica del Hospital de Cruces. Buen conocedor de la importancia de los factores pronósticos, nos muestra en su artículo cómo son utilizados éstos en la selección de los pacientes para el tratamiento hormonal.

En la aproximación al tratamiento multimodal, hemos querido incluir dos aspectos, uno relacionado con el estado emocional y el otro con la cirugía reconstructiva tras la mastectomía.

Las manifestaciones clínicas de las complicaciones emocionales de la paciente diagnosticada de cáncer de mama y las formas de conocer su estado psicológico para afrontar las diferentes pautas de los tratamientos propuestos, son analizadas por **Imanol Amayra**, del Departamento de Psicología de la Facultad de Filosofía y Ciencias de la Educación de la Universidad de Deusto.

Las posibilidades de la reconstrucción mamaria después del tratamiento quirúrgico, son descritas por **Francisco Javier Gabilondo** del Servicio de Cirugía Plástica y Quemados del Hospital de Cruces.

No podía faltar un capítulo escrito por **José Ramón Barceló** del Servicio de Oncología Médica del Hospital de Cruces, referido a las perspectivas futuras del conocimiento biológico de la enfermedad así como de los posibles avances terapéuticos para los próximos años.

El incremento epidemiológico del cáncer de mama y el de sus procedimientos de diagnóstico (consultas médicas, exploraciones físicas, mamografía, biopsia) y terapéuticos, preocupan de forma importante a la población con mayor longevidad y a la administración sanitaria.

Ha sido deseo del consejo editorial, que el lector encuentre en este ejemplar de la revista **Gaceta Médica de Bilbao**, utilidad para su aplicación al diagnóstico y tratamiento en los diferentes estadios de esta enfermedad.

La evolución que ha tenido en los últimos años el cáncer de mama ha sido significativa. Que este ejemplar de la **Gaceta Médica de Bilbao** sea un documento de progreso y una contribución de sus autores al mejor conocimiento de la misma.

J. Losada

PREMIO BANCO BILBAO VIZCAYA ARGENTARIA 1999

Se concede el Premio al Trabajo:

“Estudio prospectivo de bacteriemia en un servicio de medicina interna”

Autores:

Dres. E. Lizarralde, A. Gutiérrez, P. Martínez, Z. Zubero,
R. Teira, R. Cisterna, J.M. Santamaría y F. Miguel.

Publicado en Gaceta Médica de Bilbao.
Número 2 - Abril/Junio 1999.

ACCESIT DEL PREMIO BANCO BILBAO VIZCAYA ARGENTARIA 1999

Se concede el Accésit al Trabajo:

“Características demográficas y forma de presentación clínica del SIDA en Euskadi (1984-1995)”

Autores:

Dres. J. Muñoz, P. Martínez, L. Cubas, J.M. Santamaría, Z. Zubero, R.
Teira, J. Baraia-Etxaburu y F. Miguel.

Publicado en Gaceta Médica de Bilbao.
Número 1 - Enero/Marzo 1999.

estudio detallado de la disección humana que se plasmará gráficamente en las pinturas anatómicas de Leonardo da Vinci o en las de Jon Stephan de Calcar, alumno de Tiziano, para la obra *Humani corporis fabrica* de Andrea Vesalio.

Son los cirujanos de los siglos XVI y XVII, el propio Vesalio, Ambrose Paré, Cabral, el aragonés Miguel de Servet y otros los que van ampliando sus conocimientos sobre la enfermedad tumoral del seno femenino. Poco a poco van conociendo su difusión por vía linfática a la región ganglionar axilar y saben que esto es signo de mal pronóstico y de mayor dificultad operatoria.

Van Hilden, primero, y cien años más tarde, Gerard Taber, describen nuevos instrumentales a modo de guillotinas para seccionar las mamas tumorales consiguiendo una reducción, tanto del tiempo operatorio como de la intensidad del dolor. Tanto éstos como otros autores contemporáneos, han aprendido que la exéresis del tumor ha de ser total y que, para que haya alguna posibilidad de curación, hay que llevarse también la base muscular, el pectoral, donde asienta la mama por estar normalmente infiltrado e incluso alguno, como Houpperville, indica que hay que extirpar las partes sanas del tejido de alrededor.

Valsalva, Le Dran y Petit avanzan algo más, puesto que consideran que el cáncer de mama es una enfermedad inicialmente local que posteriormente se extenderá a zonas, primeramente locales o próximas, y después a regiones más alejadas, pudiéndose considerar a este último cirujano, Petit, como el primero en preconizar una mastectomía radical con conservación de la piel local y del pezón, cuando estas dos últimas zonas no estaban infiltradas por el tumor. El descubrimiento del microscopio en el último tercio del siglo XVIII por Anton Leeuwenhoek (6), hace que los cirujanos de este siglo y del siguiente vayan adquiriendo un mayor conocimiento de las formaciones estructurales de las lesiones del tumor maligno de mama, de su extensión y desarrollo no sólo en los paquetes ganglionares axilares, sino a través de la fascia pectoral, e intuyen que el pronóstico mejora si las lesiones son iniciales, empenzando a buscar en ese diagnóstico precoz la garantía de una mejor evolución.

Quizá fue Charles Moore, una de las figuras más destacada de la cirugía mamaria prelisteriana. Enunció dos principios:

- El tumor no debía ser dividido ni visto durante toda la operación
- Las recurrencias del cáncer de mama vienen determinadas por la dispersión centrífuga del crecimiento primario y no por causa orgánica independiente.

Por tanto, concluía:

- El cáncer de mama requiere una cuidadosa extirpación de todo el órgano, cuidando, sobre todo de limpiar bien su borde externo, lo que no siempre se logra de forma completa, y también cuidando al extraer, con la masa principal, la piel y los tejidos vecinos afectados por continuidad.

La aparición de Joseph Lister y su genial intuición, apoyada en los hallazgos de Pasteur, sobre las causas de las infecciones quirúrgicas, darán lugar a las prácticas de la asepsia y de la antisepsia, contribuyendo, no sólo a reducir la mortalidad postoperatoria inmediata y la producida por infecciones intercurrentes de la herida operatoria, sino

también a que, salvados estos inconvenientes, los cirujanos incorporen e ideen nuevas técnicas de exéresis.

Así Halsted practica la extirpación de la glándula, la piel que la cubre, la fascia del pectoral junto a los músculos y limpia ampliamente los paquetes ganglionares linfáticos del hueco axilar. Y con él o tras él, una pléyade de cirujanos, experimentan nuevas técnicas y nuevas modificaciones amparados cada uno de ellos en su propia experiencia personal; técnicas que podríamos resumir en la siguiente relación:

- Mastectomía radical de Halsted
- Mastectomía modificada de Patey
- Mastectomía suprarradical de Dahl-Ivern
- Mastectomía simple
- Mastectomía subcutánea

El descubrimiento de las hormonas a finales del siglo XIX hizo pensar en la teoría endocrina de la etiología del cáncer mamario, siendo éste debido a un desequilibrio hormonal al que una adecuada terapéutica restablecería la normalidad.

Así se emplearon como tratamiento la ooforectomía, la administración de testosterona, la adrenalectomía, el uso de la cortisona e incluso la hipofisectomía, con resultados más bien mediocres, cuando no, nulos.

El hallazgo en 1895 de los rayos X por Wilhelm Röntgen y los estudios del matrimonio Curie con el radium, inician la terapia radioactiva anticancerosa y, en ella, la de los tumores malignos de la mama. Así se usaron la introducción de agujas radioactivas en el tejido canceroso, la irradiación intersticial, las técnicas de alto voltaje y otras, que han llegado hasta nuestros días.

Finalmente, en este recorrido histórico hay que hacer una mención a los compuestos arsenicales que se usaron como quimioterapia en los finales del siglo XIX y, en periodos casi actuales, a las mostazas nitrogenadas.

En el inicio del siglo XXI el tratamiento del cáncer del seno femenino, conocido mediante un diagnóstico precoz y fruto de un estudio preventivo, se basa en un trípede equilibrado: Cirugía, radioterapia y quimioterapia, que un equipo de cirujanos, radioterapeutas y oncólogos deberá determinar, según el estudio protocolizado de cada paciente.

Pero esto ya no pertenece a la historia del cáncer de mama. Es su actualidad y sobre ella, se hablará en los otros capítulos de esta monografía.

Referencias bibliográficas

1. Bengoechea, J. de. El Museo de Bellas Artes de Bilbao. Editorial La Gran Enciclopedia Vasca. Bilbao, 1978.
2. Abulcasis: La chirurgie d'Abulcasis. Vol II, chapter 53 Lerclerie L, translator. In: Gurit E. Geschichte der Chirurgie. Berlín: Hirschwald 1898; 1:631.
3. De Moulin D.: A short history of breast cancer. Boston: Martinus Nijhoff, 1983:47
4. Granjel, L. S.: Historia de la Medicina., 1975; 96,145,221.
5. Power d'A: The history of amputation of the breast to 1934. Liverpool: Med. Chir. J. 1934; 43:29-36.
6. Crónica de la Medicina. Tomo I. 2ª Edición. Edit. Plaza y Janés. Barcelona, 1995.
7. Halsted WS: Operations for carcinoma of the breast. J. Hopkins Hosp. Rep. 1890; 1(2):277-80.
8. Robinson, J.o.: Treatment of breast cancer through the ages. Am J Surg.

Evolución del cáncer de mama a través de la historia

S. Ruiz de Aguirre, A. Villanueva Edo

Hay una recomendación que indica, cuando se cree tener una nueva idea, que debe consultarse a los griegos antiguos antes de anunciarla, porque es posible que se encuentra allí... copiada de los egipcios. Al hablar del cáncer del seno femenino hay que ir también a aquellas fuentes y citar en primer lugar el papiro de Edwin Smith (1600 a.C.) donde se describen unos tumores en las mamas que se trataban, bien mediante la cauterización, bien mediante exéresis.

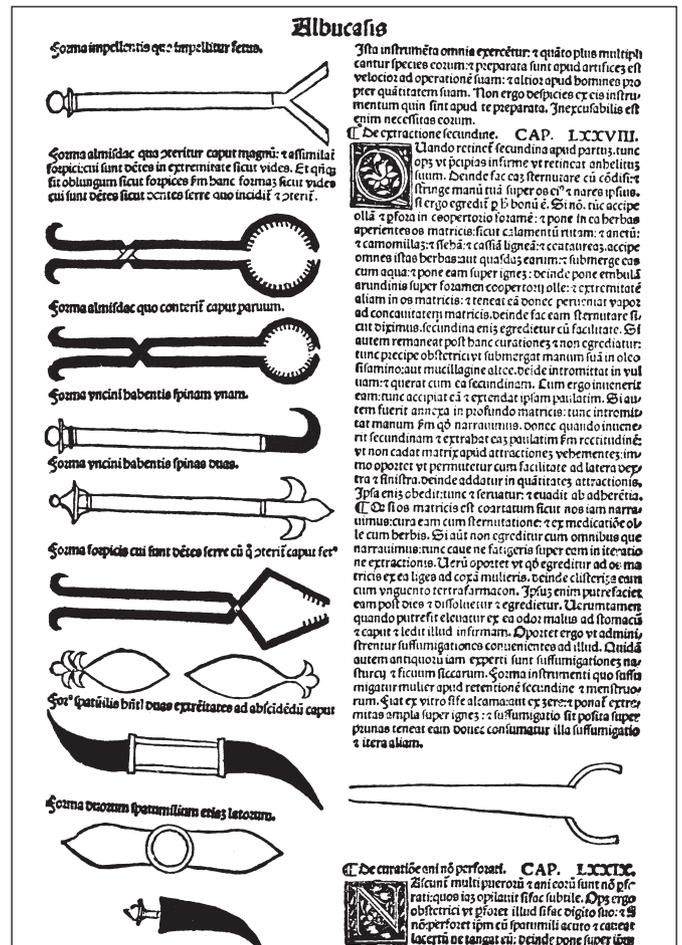
Al hablar de la cirugía de la mama, parece obligado a citar al historiador griego Herodoto quien, en su *Historia*, cuenta el mito de las amazonas, un pueblo de mujeres guerreras quienes, para un mejor manejo del arco y las flechas, se hacían amputar el seno derecho. También como referencia a la amputación de los senos, es obligado apuntar el martirio de la siciliana Santa Agueda, a quien el gobernador romano de Siracusa ordenó bárbaramente que se los quitaran, no poniéndose de acuerdo historiadores y pintores sobre el procedimiento elegido, si fue con cauterización, por arrancamiento con grandes tenazas o amputados a golpes de falce, como puede verse en el cuadro de Gaspar de Palencia que se encuentra en el Museo de Bellas Artes de Bilbao (1).

La medicina greco-latina se apunta a la cirugía de mama, a través de todo su recorrido, desde el Corpus Hippocraticum hasta el siglo I d.C., en el que Celso hace una mención de este tema en su obra y Leónidas describe concisamente la técnica de la mastectomía asociada a la cauterización. Un siglo más tarde, Galeno se mostraba poco partidario de la amputación de la mama, dado que la rápida progresión del tumor, frecuentemente hacía inútil la intervención quirúrgica. En la Historia Universal de la Cirugía tiene un lugar destacado Abul Kasim ben Abbas Az-Zaharrawiz, mejor conocido en Occidente como Abulcasis, médico y cirujano nacido en Azara, Córdoba, en el siglo X y que ejerció su profesión en la corte del Califa Abderraman III. Fue el primer cirujano de su tiempo; plasmó sus conocimientos en su obra *Al - Tesrif*, verdadera enciclopedia médica impresa en treinta tomos de los que el último está dedicado a la cirugía, en el que expresa sus amplios conocimientos basados en un profundo estudio anatómico, del cuerpo humano, obra que completa con más de 200 figuras y dibujos de instrumentos quirúrgicos, algunos ideados y diseñados por él mismo. En el aspecto que nos atañe, la cirugía de la mama, Abulcasis era más partidario del uso del cauterio que de la exéresis. En la medicina cristiana medieval hay que citar a Rogerio, autor de *Practica chirurgiae*, a Henri de Mondeville, quien

propugna la cauterización química con compuestos de arsénico y de zinc, y a Lanfranc, que siguió el modelo de exéresis que Leónidas había promulgado mil años antes.

La diáspora de los intelectuales bizantinos que huyeron a Occidente tras la caída de Constantinopla en poder de los otomanos a mitad del siglo XV, contribuyó al enriquecimiento cultural de estos países de Europa, que vivían ya en el Renacimiento.

La medicina no fue menos sensible que otras materias del arte humano al cambio de mentalidad que supuso el fenómeno renacentista, el tránsito del medieval a la edad moderna. Se libera a la anatomía medieval de sus errores mediante el



Copia de una hoja del tratado de Cirugía, de Albulcasis (Edición de Venecia, 1500).

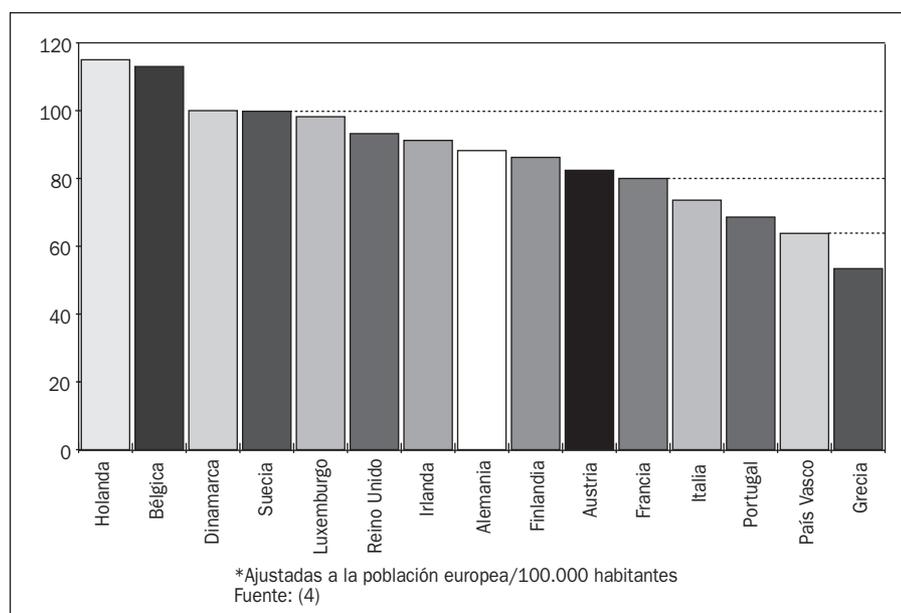


Fig. 3: Comparación de las tasas de incidencia* de cáncer de mama en la CAPV con países de la Unión Europea.

como se puede observar en la Tabla 3. El aumento de la incidencia es mayor que el de la mortalidad y estadísticamente significativo.

El número de **altas hospitalarias** que se han producido en el período 1993-1999 en los hospitales públicos de la CAPV, con el diagnóstico de cáncer de mama, han ido en aumento hasta el año 1998 (Tabla 4). El número estimado de pacientes que fueron ingresados ha pasado de 623 a 946 y el número total de días de estancia que han causado fue de 8.138 en 1993 y 6.657 en el año 1999. Estas variaciones han influido sobre la estancia media, que ha disminuido algo más en Alava (de 10,2 días a 4,2 días) que en Gipuzkoa (de 10,2 a 6,7 días). En Bizkaia ha pasado de 11,3 a 5,7 días. En los Hospitales privados se produjeron un total de 2.261 altas por esta patología, la mayor parte de ellas en Gipuzkoa. La estancia media fue superior a la de los hospitales públicos.

TABLA 4

N.º altas por cáncer de mama en los hospitales públicos CAPV 1993-1999

	ALAVA	GIPUZKOA	BIZKAIA	CAPV
1993	135	137	473	745
1994	125	223	527	875
1995	144	280	501	925
1996	199	291	556	1046
1997	228	302	599	1129
1998	165	364	701	1230
1999	163	283	711	1157

Discusión

A partir de los datos de varios Registros se han presentado las características del cáncer de mama en la CAPV y varios indicadores epidemiológicos. Aunque los años incluidos en el estudio de cada uno de ellos, no son exactamente los mismos, esto tiene el inconveniente de que no se puede tener una imagen completa del mismo período pero tiene la ventaja de que alguno de ellos puede señalar la evolución futura. La calidad de los datos de cáncer de mama medida por sus indicadores específicos, permiten que los resultados obtenidos sean de calidad suficiente. Como ya ha sido señalado en múltiples estudios, la edad es uno de los factores de riesgo más importantes y así se pone de manifiesto en este estudio. Las tasas más altas de incidencia específica por edad y con un progresivo aumento, se encuentran a partir de los 50 años, pasando de 136,7 a 191,5 en las mujeres de más de 85 años. Es interesante observar como han aumentado el número de tumores "in situ" en este período así como que se hayan diagnosticado en su mayoría en mujeres menores de 50 años. La influencia de este hecho se reflejará en la incidencia específica por edad y en la supervivencia en las próximas décadas. Las tasas de incidencia de cáncer de mama en la CAPV están en un nivel medio cuando se las compara con las de otros Registros españoles (1). Por Territorios Históricos, es el de Bizkaia el que presenta una tasa media. El comportamiento de las tasas no se ha mantenido de un

modo homogéneo durante estos años en Alava y en Gipuzkoa y han presentado una oscilación entre las más altas y las más bajas. Esta situación se puede explicar, en parte, por ser un período corto y una población con menor número de casos que en Bizkaia. No hubo cambios en el método de recoger los casos.

La evolución de la tasa de incidencia hasta el año 1994 fue en aumento y también la de la mortalidad. Sin embargo, es a partir de este año cuando se empieza a apreciar un enlentecimiento de la mortalidad de la mortalidad y probablemente sea lo que veamos en los próximos años, semejante a lo que ya se viene observando en el conjunto de los países de la Unión Europea (12).

Las altas hospitalarias se pueden considerar como un indicador indirecto de la morbilidad, especialmente en una patología como el cáncer en la que generalmente los pacientes van a ser atendidos en los hospitales. En la CAPV el número de altas hospitalarias, tanto en los hospitales públicos como en los privados, ha ido en aumento desde el año 1993 al año 1999 y también el número estimado de pacientes. El mayor número de altas en hospitales privados en Gipuzkoa es debido a que allí se encuentra el Instituto Oncológico en donde el cáncer de mama es una de las principales patologías atendidas.

Con los resultados obtenidos de la incidencia y de las altas hospitalarias en dos períodos diferentes, y considerando que el programa de detección precoz de cáncer de mama en la población femenina vasca, aún no había comenzado, es muy posible que la incidencia de cáncer de mama aumente en los próximos años del Registro de Cáncer. Como ya se ha comprobado en diferentes áreas, en los primeros años de la puesta en marcha de un programa de detección precoz de cáncer de mama, el número de casos aumenta.

Uno de los indicadores interesantes para entender los beneficios del diagnóstico precoz y el tratamiento, es conocer la supervivencia. En España son escasos los estudios que se han llevado a cabo en la población general. El único estudio de supervivencia realizado en el País Vasco está referido a la población de Gipuzkoa en donde el Registro tiene una mayor antigüedad (13). En comparación con los resultados obtenidos en Zaragoza (14) la probabilidad de supervivencia en Gipuzkoa es algo inferior en el primer año desde el diagnóstico (87,7), pero superior a los cinco años (60,4). El RCE ha participado con los datos de 1986-1988 en el estudio EURO CARE que analiza la supervivencia en Europa (15). La supervivencia relativa a los cinco años, es decir, la que se estima

Aspectos Epidemiológicos del cáncer de mama en la comunidad autónoma del País Vasco

M.I. Izarzugaza Lizarraga, C. Audicana Uriarte, H. Esparza Muñoz, J. Natividad Muñoz

Dpto. de Sanidad del Gobierno Vasco,
Servicio de Registros e Información Sanitaria.
Donostia-San Sebastián, s/n
01010 Vitoria-Gasteiz

Introducción

En la mayoría de los países industrializados el cáncer de mama es la primera causa de muerte en la mujer. En los países africanos y latinoamericanos ocupa el segundo lugar, después del cáncer de cérvix uterino y en los países asiáticos también ocupa el segundo lugar pero después del cáncer gástrico (1,2). En España a partir de los años 70, y con 10-15 años de retraso con respecto a otros países europeos, el cáncer de mama ha sido la primera causa de muerte por cáncer, en las mujeres. En la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) también es la primera causa de mortalidad en las mujeres (3). En los países de la Unión Europea el cáncer de mama representa el 26% de la incidencia del cáncer en las mujeres. En España, las tasas de incidencia al igual que las de mortalidad, presentan diferencias geográficas (4) y por ello, es interesante que cada comunidad conozca el patrón descriptivo de esta enfermedad en su propia población por medio de diferentes indicadores.

El cáncer de mama en los hombres es una enfermedad rara en comparación con las mujeres y supone menos del 1% de todos los tumores que afectan a los hombres (5). Por esta razón en los datos que se presentan a continuación se hará referencia sólo a las mujeres sino se especifica lo contrario. La información de la CAPV será descriptiva con referencia a la incidencia, mortalidad y altas hospitalarias.

Material y Método

Para el cálculo de la incidencia del cáncer de mama de la CAPV se han utilizado los casos recogidos por el Registro de Cáncer

de Euskadi (RCE). Este es un registro poblacional creado en 1986 y que cubre la Comunidad Autónoma del País Vasco y los detalles de su organización han sido publicados (6). Aunque no se ha realizado ningún estudio específico de exhaustividad del Registro, el número de casos de cáncer de mama procedentes del Certificado de Defunción Exclusivamente ha ido disminuyendo con el paso de los años y ha pasado de 9,4% el primer año a 3.0% en 1994. El número de casos diagnosticados de cáncer de mama y verificados microscópicamente es del 92%. En general se siguen las normas de control de calidad recomendadas internacionalmente (7). El período comprendido para este estudio es desde 1987 a 1994 ya que parece indicado excluir el año 1986 por ser el primer año del Registro (8).

El Registro de Mortalidad se creó en 1986 en el Departamento de Sanidad y utiliza como principal fuente de información los Boletines Estadísticos de Defunción que suministra el Instituto Nacional de Estadística (INE) al EUSTAT (Instituto Vasco de Estadística). Se han establecido una serie de controles de calidad que se acordaron entre el INE y los Registros de Mortalidad de las distintas Comunidades Autónomas. Para el estudio se han incluido los datos del período 1987 a 1998.

Para conocer la información relacionada con la actividad hospitalaria se han obtenido datos del Registro de Altas Hospitalarias que se basa en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD). Este Registro fue creado en el año 1993 para los hospitales públicos y se obtienen datos de la actividad hospitalaria privada desde 1994. Por esta razón el período de estudio se extiende de 1993 a 1999. Este registro también tiene sus propios controles de calidad.

Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas, respecto a la totalidad de los tumores malignos, las tasas específicas por edad (en grupos de cinco años), las tasas crudas, y las tasas estandarizadas por edad, para la CAPV y Territorio

Histórico, siguiendo el método directo y utilizando como referencia la población mundial. Las tasas se expresan como casos por 100.000 mujeres por año. La población utilizada para el cálculo de las tasas, se ha obtenido por interpolación y extrapolación lineal entre los padrones de 1986 y 1996 y el censo de 1991 suministrados por el EUSTAT. Se comparan con las tasas de otros países europeos obtenidas para el año 1990 de la base de datos EUCAN (9).

También se analizó la tendencia temporal de la incidencia y la mortalidad en el período 1987-1994 exclusivamente. El análisis se realizó mediante un modelo de regresión de Poisson (10). El ajuste de la tasa se llevó a cabo con la población europea. El cálculo del intervalo de confianza al 95% se obtuvo por aproximación binomial. En el cálculo de la variación de las tasas se utilizó como variable dependiente los casos incidentes y las defunciones, y como variable independiente la edad y el año de diagnóstico o de defunción. En este cálculo se asume una tendencia lineal para el log de las tasas de modo que el exponencial del coeficiente de regresión obtenido representa la razón de las tasas entre los años contiguos. La población utilizada para el cálculo de las tasas fue la correspondiente a 1991. Para los diferentes cálculos se utilizó una aplicación específicamente diseñada para el registro de Cáncer y el paquete estadístico SAS.

Resultados

En la Tabla 1 se observa el número total de casos de cáncer de mama diagnosticados por primera vez, o **incidentes**, para cada año del período 1987-1994 y que en total fueron de 6.234. Así mismo, las tasas brutas y ajustadas a la población mundial y su distribución en cada uno de los Territorios Históricos. Para el conjunto del período la tasa de incidencia en la CAPV fue de 49,7/100.000 y sin mucha

Correspondencia:
M.I. Izarzugaza
Dpto. de Sanidad del Gobierno Vasco
Servicio de Registros e Información Sanitaria
c/ Donostia - San Sebastián, s/n
01010 VITORIA-GASTEIZ

TABLA 1
Incidencia del cáncer de mama en mujeres CAPV 1987-1994

	CAPV				ALAVA	GIPUZKOA	BIZKAIA
	N.º	%	T. BRUTA	T. AJUSTADA*	T. AJUSTADA*	T. AJUSTADA*	T. AJUSTADA*
1987	742	28,5	68,6	49,9	44,1	53,4	49,1
1988	673	25,9	62,4	44,5	37,2	45,3	45,6
1989	682	25,6	63,8	42,7	48,9	40,9	42,4
1990	783	28,3	73,2	50,8	56,3	53,7	47,9
1991	758	26,6	70,6	48,4	43,4	55,7	45,1
1992	794	26,8	74,3	50,2	54,9	46,4	51,3
1993	858	27,3	80,4	51,8	55,1	52,4	50,8
1994	944	28,9	88,5	58,3	61,8	55,3	59,4
1987-1994	6234	27,2	72,7	49,7	50,5	50,5	49,0

* Tasas ajustadas a la población mundial por 100.000.

TABLA 2
Mortalidad del cáncer de mama en mujeres CAPV 1987-1994 (*)

	CAPV				ALAVA	GIPUZKOA	BIZKAIA
	N.º DEF.	% (#)	T. BRUTA	T. AJUSTADA*	T. AJUSTADA*	T. AJUSTADA*	T. AJUSTADA*
1987	291	20,2	26,9	18,3	15,6	15,0	20,6
1988	311	20,0	28,9	19,0	19,8	17,5	19,7
1989	285	19,2	26,5	16,9	17,8	18,6	15,7
1990	311	19,7	29,0	18,5	23,3	19,1	17,2
1991	317	19,4	29,6	18,1	18,6	19,4	17,2
1992	325	20,6	30,4	18,5	16,9	20,4	17,6
1993	317	19,9	29,6	17,9	17,5	20,7	16,3
1994	314	18,8	29,3	16,4	14,4	16,4	16,7
1995	333	20,0	31,1	17,7	15,1	18,1	18,1
1996	341	19,7	31,8	16,9	15,7	16,1	17,6
1997	293	16,3	27,3	14,7	10,6	15,4	15,2
1998	313	16,9	29,2	15,4	9,6	16,7	16,0

* Tasas ajustadas a la población mundial por 100.000.

(#) % de defunciones por cáncer de mama del total de defunciones por cáncer.

diferencia en cada uno de los Territorios Históricos: 50,5 en Alava, 50,5 en Gipuzkoa y 49,0 en Bizkaia.

La verificación microscópica de los casos, que incluye la citológica y la histológica, fue del 93,3%. El carcinoma ductal infiltrante, agrupado como adenocarcinoma (11), constituye el grupo histopatológico

más frecuente (85,5%). Los tipos histológicos no especificados junto con los carcinomas inespecíficos son los siguientes grupos más frecuentes (Fig. 1).

Durante este período el número de carcinomas "in situ" diagnosticados en la mama ha ido en aumento y ha pasado de 24 en el año 1987 a 63 en el año 1994. El 39% de estos casos se diagnosticaron en mujeres entre 40 y 49 años y entre ellas fueron más frecuentes en las de 45 a 49 años.

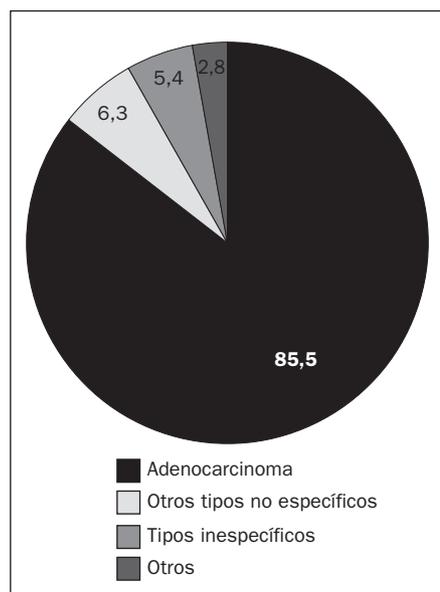


Fig. 1: Distribución del cáncer de mama por tipo histológico, CAPV 1987-1994.

En la Figura 2 se presenta la tasa de incidencia específica para cada uno e los grupos de edad. Los primeros casos se observan a partir de los 15 años. También se puede comprobar en esta gráfica que la incidencia a partir de los 30 años aumenta de una manera abrupta hasta los 45 años y posteriormente el incremento es continuo hasta los 79 años, pero de una manera más lenta, coincidiendo con el período de la menopausia.

La comparación de la tasa de incidencia en la CAPV con los países de la Unión Europea, referida al año 1990, se aprecia en la Figura 3 y demuestra que es una de las más bajas (62,6/100.000).

La mortalidad debida al cáncer de mama en las mujeres y en el período 1987-1998 en la CAPV y Territorios Históricos se presenta en la Tabla 2. En los primeros años de este período las tasas no presentan, en la CAPV, grandes variaciones pero en los últimos años (1995-1998) se aprecia una disminución de las mismas.

La tasa de mortalidad específica por edad en el período 1987-1994 se puede observar en la Fig. 2 en la que se observa un fenómeno semejante al de la tasa de incidencia.

La tendencia en la evolución de las tasas, tanto de mortalidad como de incidencia considerando el período de 1987 a 1994 solamente, han sufrido un incremento

TABLA 3
Evolución de la mortalidad e incidencias por cáncer de mama CAPV 1987-1994

TASAS	% Δ ANUAL	IC 95%	P
Mortalidad	+1,23	-0,50 2,99	0,1641
Incidencia	+4,14	3,01 5,28	0,0001

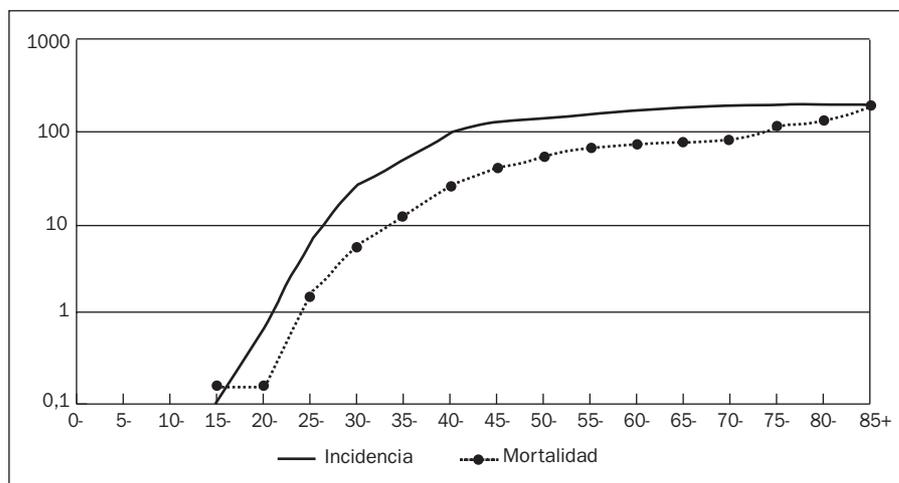


Fig. 2: Evolución de las tasas de incidencia y mortalidad del cáncer de mama en mujeres, CAPV 1987-1994.

como producida sólo por el tumor de mama, se calculó en el 70%. Este valor es muy similar al de España y es un valor medio con respecto al resto de los países comparados.

En resumen: Los indicadores relativos al cáncer de mama presentados señalan que la magnitud de esta patología es importante para las mujeres vascas. Las tasas en el período de 1987 a 1994 han ido en aumento y son medias con respecto a otros países. Se estima que en los próximos años la incidencia de cáncer de mama puede aumentar y probablemente se observe una estabilización de la mortalidad.

Referencias Bibliográficas

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. Eds. Cancer Incidence in Five Continents, vol. VII. IARC Scientific Publication No. 143. Lyon, 1997.
2. Coleman MP, Estève J, Damiecki P, Arslan A, Renard H. Trends in Cancer incidence and mortality. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Scientific Publication Nº 121, 1993.
3. Esnaola S, Elexpe X, Aldasoro E. Tendencias y distribución geográfica de la mortalidad en la Comunidad Autónoma del País Vasco. 1980-1992. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz, 1995.
4. Miñarro R, Black RJ, Martínez C, Navarro C, Garau I, Izarzugaza I, et al. Cancer Incidence and Mortality in Spain. Patterns and trends. IARC Technical Report N º36. Lyon, 1999.
5. Michelena MJ, Rezola R, Larrañaga N; Basterretxea M. Características del cáncer de mama masculino. Comunicación presentada en la XXV reunión del grupo para la Epidemiología y el registro del Cáncer en los países de Lengua Latina. Donostia-San Sebastián, 2000.
6. La incidencia del cáncer en el País Vasco, 1987-1991. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz, 1997.
7. Skeet RG. Quality and Quality control. In: Cancer registration. Principles and methods. Ed.: Jernsen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG. IARC Scientific Publications Nº 95. Lyon, 1991.
8. Izarzugaza MI. Estudio epidemiológico descriptivo del cáncer en el País Vasco. Tesis Doctoral. Universidad del País Vasco, 1995.
9. Ferlay J, Black RJ, Pisani P, Valdivieso MT, Parkin DM. EUCAM90: Cancer in the European Union in 1990. IARC Cancer Database Nº1. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 1997.
10. Frome EI, Checkoway H. Use of Poisson regression modes in estimating incidence rates and ratios. Am J Epidemiol 1985; 121:309-323.
11. Parkin DM, Shanmugaratnam K, Sobin L, Ferlay J, Whelan SL. Histological Groups for comparative studies. IARC Technical report Nº 31. Lyon, 1998.
12. Levi F, Lucchini F, La Vecchia C, Negri E. Trends in mortality from cancer in the European Union, 1955-94. Lancet 1999;354:742-3.
13. Michelena MJ, Izarzugaza MI, Larrañaga N. Estudio de supervivencia del cáncer de mama en Gipuzkoa. Oncología 1197; 20(4): 175-183.
14. Navarro JF, Vioque J, Cuchí C, Crespo B, Mateos E, Millas J, Bolumar F, Arribas JL, Gómez LI. Supervivencia del cáncer de mama en Zaragoza (1960-1990) en relación con la edad, estadio clínico y período de tiempo del diagnóstico. Med Clin (Barc)1995; 105:721-727.
15. Berrino F, Capocaccia R, Estève J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Verdecchia A, Editores. Survival of Cancer Patients in Europe; The EURO CARE-2 Study. IARC Scientific Publications Nº 151, Lyon 1999.

Se han descrito mutaciones hereditarias en dos genes P53 y PTEN asociados con los síndromes familiares anteriormente descritos (Li- Fraumeni y Cowden respectivamente).

Los marcadores genéticos actuales no tienen la sensibilidad ni especificidad para identificar a las personas que vayan a desarrollar un cáncer de mama hereditario, aun siendo portadores de dichas anomalías.

¿Cuáles son las preguntas que se plantea la mujer que solicita un Consejo Genético?

1. ¿Cuál es el riesgo personal de desarrollar un carcinoma de mama?
2. ¿Cuál es el riesgo de sus hijos?
3. ¿Qué puede hacer para prevenir su aparición?
4. ¿Podrían desarrollar otros cánceres?
5. ¿Debe la familia realizarse algún análisis genético?

Historia clínica / árbol genealógico

Determinación del riesgo de desarrollar cáncer de mama

Entre las consideraciones a realizar en la historia clínica de los pacientes con riesgo real de padecer cáncer de mama hereditario, se encuentran entre otras las siguientes cuestiones:

Cáncer de mama hereditario.

Historia clínica familiar / aumento riesgo

- Varias generaciones por parte de padre y madre tanto en afectos como en sanos.
- Edad de presentación del cáncer.
- Antecedentes de exposición a agentes que pueden participar en la génesis tumoral: radiaciones ionizantes, hormonas.
- Determinación de factores raciales o enfermedades comunes en la familia.

LESIONES PRECANCEROSAS / HISTORIA FAMILIAR DE CANCER DE MAMA/ RIESGO DE DESARROLLAR CARCINOMA INVASIVO/ POBLACION NORMAL	
FACTOR	INDICE DE RIESGO
Hiperplasia lobular o ductal atípica	x 11
Carcinoma lobular in situ	x 7-8

En el consejo genético, llegado el momento de establecer el riesgo, hay un apartado de extraordinaria importancia que es la verificación de los informes médicos que avalan la patología cancerosa referida por la familia.

Los síndromes familiares de cáncer de mama originados por mutaciones en el BRCA deben obligar al patólogo a revisar la posible existencia en la pieza de lesiones precancerosas, como la hiperplasia ductal o lobular y el lobular in situ, dado que podría condicionar su existencia un incremento del riesgo para el desarrollo de carcinoma invasivo.

FACTORES DE RIESGO Y CANCER DE MAMA HEREDITARIO
FACTORES DE RIESGO Y CANCER DE MAMA, McPherson (2000)(7)

FACTOR	INDICE DEL RIESGO*	ALTO RIESGO
Edad	>10	Ancianos
Localización Geográfica	5	Países desarrollados
Edad menarquia	3	Menarquia antes 11 años
Edad menopausia	2	Menopausia después 54 años
Edad primer embarazo	3	Primer hijo alrededor 40 años
Historia familiar	> o igual 2	Cáncer de mama, en primer grado, en relativamente joven
Enfermedad benigna previa	4-5	Hiperplasia atípica
Cáncer en la otra mama	>4	
Grupo social	2	Grupos I y II
Dieta	1.5	Alto consumo de grasa insaturada
Peso corporal		
– Premenopausia	0.7	Índice masa corporal > 35
– Postmenopausia	2	Índice masa corporal > 35
Consumo Alcohol	1.3	Consumo excesivo
Exposición radiaciones ionizantes	3	Exposición anormal en mujer después de 10 años de edad
Anticonceptivos orales	1.24	Uso actual
Terapia hormonal sustitutiva	1.35	Utilización más de 10 años
Dietilestilbestrol	2	Utilización en embarazo

Criterios para identificar una familia con riesgo aumentado de padecer cáncer de mama familiar

1. Riesgo moderado

- *Un familiar de primer grado*
 Cáncer de mama bilateral o cáncer de mama y ovario.
 Cáncer de mama diagnosticado por debajo de 40 años.
 Hombre, cáncer de mama diagnosticado a cualquier edad.
- *Dos familiares de primer o segundo grado*
 Cáncer de mama, diagnosticado por debajo de 60 años.
 Cáncer de ovario a cualquier edad en la misma rama familiar.
- *Tres familiares de primer o segundo grado*
 Cáncer de mama y ovario en la misma rama familiar.
 (Las categorías de parentesco descritas en los diferentes grupos tienen un riesgo tres veces o más que el resto de la población normal de desarrollar cáncer de mama).
 Primer grado: Madre, hija y hermana.
 Segundo grado: Abuela, tía, nieta y sobrina.

* Índice del Riesgo: el dato numérico representa las veces en las que está aumentado el riesgo

Genética y consejo genético en el cáncer de mama

M.A. López Aríztegui

Unidad de Genética. Hospital de Cruces

Introducción

El conocimiento del genoma humano ha contribuido en los últimos años al descubrimiento de genes ligados a determinadas enfermedades, entre las que se encuentra el cáncer.

Mutaciones genéticas han sido descritas en algunas formas de cáncer de colon, ovario y en mama, entre otros.

En el cáncer de mama hereditario, Marcus 1996(1), describe una mutación en los genes BRCA1 Y BRCA2 de los cromosomas 17 y 13, respectivamente

Bases genéticas de la enfermedad

Lynch (1990)(2) demostró la importancia de la herencia y la predisposición genética en el cáncer de mama.

Las definiciones que sugiere Lynch (1991)(3) para la clasificación del cáncer de mama son las siguientes:

Cáncer de mama esporádico: paciente con cáncer de mama, sin antecedentes familiares de esta afección en dos generaciones, incluyendo hermanos, descendientes, padres, tíos y tías, y las dos parejas de abuelos.

Cáncer de mama familiar: paciente con cáncer de mama y un antecedente familiar, que incluye uno o más familiares de primer o segundo grado con esta enfermedad, que no se ajustan a la definición de cáncer de mama hereditario.

Cáncer de mama hereditario: paciente con cáncer de mama y antecedentes familiares de la enfermedad y en ocasiones cánceres relacionados (p. ej, ovario, colon), con frecuencia y distribución altas en la genealogía, compatible con un factor de susceptibilidad de cáncer autosómico dominante, de gran penetrancia.

Otros factores que apoyan la clasificación del cáncer de mama hereditario incluyen,

inicio a una edad temprana y cáncer bilateral de la mama y otros cánceres primarios múltiples.

Lynch demostró la frecuencia de las variantes de cáncer de mama en 328 pacientes, de los cuales el 68% fue esporádico, el 23 % familiar y el 9% hereditario. BRCA1 y BRCA2 son genes normales que están presentes en todas las personas. Las mutaciones de estos genes alteran su funcionamiento normal.

En 1990 Hall y cols (4), mapearon el BRCA1 en el brazo largo del cromosoma 17 (17q21), gen que confería susceptibilidad para padecer cáncer de mama

El gen BRCA1 fue investigado de manera intensiva por varios grupos internacionales, hasta que por fin fue identificado y clonado por genetistas de Utah y Carolina del Norte, en 1994.

Otro gen de susceptibilidad mayor de cáncer de mama, BRCA2, fue mapeado en la región q12-13 del cromosoma 13. En 1995, se identificó y clonó por Wooster (5) el BRCA2.

Las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 manifiestan un efecto dominante en las familias afectadas, siendo el riesgo del 50% para los descendientes de un portador de la mutación, padre ó madre.

El número de casos de cáncer de mama en una familia generalmente se correlaciona con el descubrimiento de una mutación en los miembros afectos de la familia. Las mutaciones del BRCA1 son microinserciones típicas y mutaciones puntuales, mientras que las mutaciones del BRCA2 son microdeleciones.

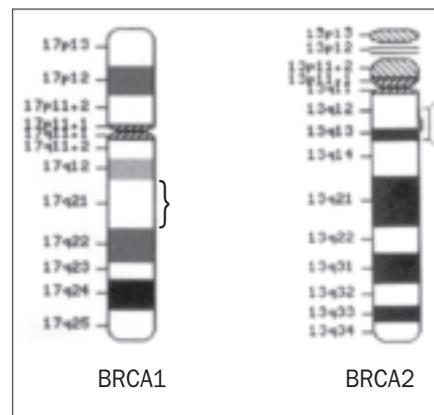
El BRCA2 funciona como un gen supresor tumoral, sin embargo su función exacta aun no ha sido caracterizada. La similitud de las proteínas del BRCA1 y BRCA2, sugiere que estas proteínas funcionan por un camino genético común. Con los primeros estudios moleculares del cáncer de mama se pensó que el 88% de las familias en las que se asociaba cáncer de mama y ovario eran portadoras de la mutación BRCA1; estudios recientes estiman el porcentaje de portadores en un 50%.

En las familias con sólo cáncer de mama, mas de la mitad pueden ser atribuidos a otros factores distintos de la mutación del BRCA1 ó BRCA2.

Lynch (2) considera que el cáncer de mama hereditario es una entidad heterogénea específica de sitio, en la cual pueden existir otras manifestaciones tumorales de carácter familiar. Así estas variantes incluyen: el síndrome Li-Fraumeni, que es una asociación muy rara que incluye tumores cerebrales, sarcomas de partes blandas y cáncer de mama en familias.

El cáncer de colon hereditario no polipoiideo también llamado síndrome de Lynch, predispone a las familias afectadas, a padecer cáncer de colon y a las mujeres a cáncer de ovario. Ambos cánceres de mama y ovario, King 1993 (6), son vistos de forma más común en estas familias que en población no afectada.

El síndrome de Cowden es una enfermedad poco frecuente, con manifestaciones de piel características y un incremento en la incidencia de cáncer de mama y de tiroides.



BRCA2 se relaciona con la mayor parte de las familias con cáncer de mama hereditario en varones.

Todos los genes susceptibles de cáncer de mama descubiertos hasta ahora son autosómicos. No los hay en los cromosomas sexuales X ó Y.

Correspondencia:
M.A. López Aríztegui
Unidad de Genética. Hospital de Cruces
48903 BARAKALDO (Bizkaia)

SOLICITUD CONSEJO GENÉTICO POR RIESGO REAL

	Consulta médica	
historia clínica		exploración física
	ecografía mamaria	
	mamografía	
	exclusión presencia enfermedad	
exploración ginecológica		exploración endoscópica
Ecografía ovárica		Colonoscopia
Dd/ carcinoma ovario		Dd/ carcinoma de colon y recto

2. Alto riesgo. De obligada realización test genético

Familias con cuatro o más parientes en tres generaciones afectados con cáncer de mama o cáncer de ovario y un pariente afecto que sobrevive.

Es bien sabido que la mujer, inicialmente, sobrestima su riesgo de desarrollo de cáncer de mama, al conocerse portadora de una mutación genética.

La actitud ante esta situación es variable, unas muestran en ocasiones una respuesta que elude cualquier adhesión a protocolos de seguimiento, mientras que otras buscan de forma desesperada el análisis genético o el tratamiento profiláctico. Es evidente que el consejo genético, Clark, 1999(8) puede ayudar aliviar o eliminar la ansiedad y confusión creadas.

Análisis genéticos presintomáticos

Es razonable que al iniciar un estudio analítico de posibles portadores de una mutación genética, los primeros en ser evaluados sean los pacientes que han padecido la enfermedad.

Si es encontrada la mutación en el gen BRCA1 y BRCA2, el riesgo de la familia en primer grado de ser portadores de la mutación es del 50%. Es necesario considerar con cautela el resultado negativo como portador, dado que podría ocurrir que el determinante de este cáncer de mama familiar pudiera estar condicionado a otros genes aun no descubiertos.

Explicación de las medidas preventivas tanto médicas como quirúrgicas, que están disponibles en el momento actual, subrayando los riesgos, beneficios y limitaciones de cada uno de ellos

La tipificación genética del cáncer de mama hereditario ha permitido realizar una

mejor selección de los pacientes para la posible realización de cirugía profiláctica. En edades precoces con criterios de alto riesgo podría estar indicada la terapéutica ablativa tipo mastectomía con reconstrucción inmediata. Morrow 1999(9), muestra su beneficio al reducirse significativamente los casos de cáncer de mama entre mujeres que se sometieron a cirugía preventiva cuando se compara con un modelo de cánceres previsibles.

La utilización profiláctica del Tamoxifeno de por vida no tiene demostrada su eficacia para portadoras de mutaciones del BRCA.

Las recomendaciones específicas para portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 son las siguientes: auto-exploración mensual, examen clínico anual o semestral a partir de los 25 años, con exploración mamográfica, siendo este un criterio variable.

En resumen, al considerar los riesgos, beneficios y limitaciones de los análisis genético en el cáncer de mama, hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones:

Beneficio potencial:

- Reduce la ansiedad
- Aporta información del cáncer al entorno familiar
- Produce una influencia positiva en las relaciones familiares
- Motiva el screening y la prevención
- Identifica los casos presintomáticos en familias de riesgo cuando están informados
- Evita el análisis genético en otros miembros de la familia o la cirugía no necesaria, cuando los resultados son negativos en las familias informadas
- Da información para la planificación familiar de los hijos en la familia

Riesgos potenciales y limitaciones de los análisis genéticos para el cáncer de mama

- Posibilidad de discriminación laboral
- Posibilidad de discriminación por parte de las compañías aseguradoras al realizar un seguro de vida, médico, de discapacidad u otros
- Influencia negativa en las relaciones familiares
- Costo del análisis genético
- Ansiedad asociada con cambios anímicos: depresiones, miedos, sentimientos de culpabilidad.
- Posibilidad de resultados falsos positivos o negativos
- Falta el seguimiento a largo plazo del grupo con mutaciones positivas, pudiéndose crear confusión con resultados no informados y variantes no clasificadas

Referencias Bibliográficas

1. Marcus JN, Watson P, et al: Hereditary breast cancer: Pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. *Cancer* 1996; 77: 697
2. Lynch H T, Fitzgibbons R J, Lynch J F: Heterogeneity and Natural History of Hereditary Breast Cancer: Surgical Implications. *Surgical Clinics of North America* 1990; 70(4): 753-774
3. Lynch HT, Marcus JN, et al: Familial breast cancer, family cancer syndromes, and predisposition to breast neoplasia, in Bland KI, Copeland EM III: *The Breast Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*. Philadelphia, WB Saunders, 1991, chap 13.
4. Hall JM, Lee MK, Morrow J, et al: Linkage analysis of early onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250: 1684-1689
5. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al: Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378: 789-792
6. King MC, Rowell S, Love SM: Inherited breast and ovarian cancer: What are the risks? What are the choices?. *JAMA* 1993; 269: 175
7. McPherson K, Steel CM, Dixon JM: Breast Cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000; 321: 624-628
8. Clark S, Iglehart JD: Genetic Counseling for Breast Cancer. *Advances in Surgery* 1999; 33: 199-212
9. Morrow M, Jordan VC, Takei H, Gradishar W, Pierce L: Current Controversies in Breast Cancer Management. The Role of Prophylactic Mastectomy in the Management of the Woman at Increased Risk for Breast Cancer. *Curr Probl Surg*. 1999; 36(3): 163-215

**PREMIO “NOTA CLINICA”
DEL DOCTOR JULIAN GUIMON REZOLA 1999**

Se concede el Premio a la Nota Clínica:

“Plasmocitoma solitario y síndrome medular”

Autores:

Dres. E. Vázquez Muñoz e I. Cuenca de Yarto.

Publicado en Gaceta Médica de Bilbao.
Número 1 - Enero/Marzo 1999.

**PREMIO “CARTA AL SR. DIRECTOR”
DEL DOCTOR JULIAN GUIMON REZOLA 1999**

Se declara desierto el Premio.
Se acumula para el año 2000.

de secreción espontánea o inducida por el pezón, que en muchos casos permiten descubrir la existencia de lesiones ductales, especialmente las papilares que afectan a los ductos de grueso calibre.

Biopsia percutánea

En los últimos años se ha introducido de manera sistemática en muchos centros la **biopsia transcutánea percutánea** realizada mediante una aguja gruesa con dispositivo de disparo (**core biopsy**), similar a la que se utiliza en patología de otros órganos sólidos como el riñón. Mediante ella se extraen varios cilindros de tejido (en general 4 ó 5 en cada exploración). Los resultados son muy satisfactorios y prometedores, no tan solo en lesiones palpables, sino también, realizada con la ayuda de la mamografía estereotáctica, en lesiones no palpables. Esta técnica se puede combinar con el estudio citológico por la realización de frotis de la superficie de los cilindros.

Mamotomía

Tras el desarrollo de la biopsia transcutánea, en los últimos años, la introducción de una mesa radiológica de **mamografía digital** a la que se pueden incorporar varios dispositivos diferentes de obtención de material biopsico ha permitido el desarrollo de la llamada **mamotomía** y de la extirpación de lesiones de menos de 2 cm de diámetro, que se conoce con el nombre de **ABBI**. La mamotomía consiste en la extirpación de una lesión mediante la obtención de múltiples cilindros de tejido una vez introducida una aguja cortante más gruesa que la de la biopsia percutánea (unos 3 mm). El tejido obtenido en los cilindros es más abundante,

ya que la aguja utilizada es más gruesa y el instrumento hace vacío en la lesión, lo que introduce una mayor cantidad de tejido en la ranura de la aguja. Mediante giros sucesivos de la aguja se obtiene un número mayor o menor de cilindros, hasta que termine extirpándose la totalidad de la lesión radiológica. Todo ello se hace bajo control mamográfico digital estereotáctico permanente. Esta técnica está indicada en lesiones sospechosas de pequeño tamaño. Dado que no exige anestesia, ni quirófano ni permanencia en clínica, abarata considerablemente los costos, no produce molestias importantes a la paciente y permite un mejor manejo de la lesión.

La técnica llamada **ABBI** exige una estrecha colaboración entre cirujano y radiólogo y permite extirpar sin hospitalización lesiones de cerca de 2 cm de diámetro.

Muestras quirúrgicas. Sistemática de estudio

Para adecuado estudio de las **muestras quirúrgicas excisionales**, el cirujano deberá **marcar** adecuadamente la pieza con **dos hilos quirúrgicos**, cada uno de distinto color o longitud (uno a las 12 y el otro a las 3 horarias). Basta con utilizar solo dos hilos e indicar si la muestra procede de la mama derecha o de la izquierda. Si el marcaje esta adecuadamente realizado, la orientación de la muestra por parte del patólogo será fácil.

Durante el examen macroscópico el patólogo deberá precisar un conjunto de parámetros. Entre ellos están 1) Presencia de nódulos o áreas de tumor, aspecto, consistencia, tamaño, etc. 2) En el caso de tumor claramente identificable, establecer su **tamaño**. 3) Describir la **forma** del tumor (circunscrito, estrellado, mal definido, multicéntrico) 4) **Distancia** de éste a los

bordes quirúrgicos 5) Selección de bloques para estudio microscópico (del tumor, de sus márgenes y de los **bordes quirúrgicos** de extirpación). El número de bloques a seleccionar para estudio microscópico dependerá del tamaño de la pieza.

Este examen se hace habitualmente durante la **biopsia intraoperatoria**. En el caso de que se aprecie afectación de los bordes y se requiera una ampliación, los fragmentos deberán remitirse adecuadamente marcados con hilos, que señalen sobre todo el borde que corresponde al tumor

En la pieza de mastectomía, se deberán seleccionar, además de los bloques correspondientes a la zona del tumor, muestras del tejido mamario adyacente y distante, de la piel y de pezón. Deberá realizarse una búsqueda cuidadosa de los ganglios en la pieza de **dissección axilar** (el número de ganglios que se consigue obtener depende tanto de una adecuada disección axilar por parte del cirujano y de una minuciosa búsqueda por el patólogo).

Por otra parte, podríamos decir que, como consecuencia del screening, el patólogo recibe últimamente un conjunto de lesiones no palpables **marcadas** con un **arpón metálico o con carbono**, que son generalmente detectadas por la presencia mamográfica de microcalcificaciones sospechosas. Esto hace que deban tomarse múltiples muestras de las mismas y que en muchos casos, aún después de un estudio microscópico minucioso será preciso incluir en parafina de nuevo muestras del material restante.

Todo esto ha provocado un cambio en la actitud y en la mentalidad del patólogo en relación con el examen macroscópico de las muestras mama en los últimos años, aparte de la correspondiente sobrecarga de trabajo que ello implica.

Papel del patólogo en el manejo del cáncer de mama

J.M. Rivera Pomar

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Cruces. Barakaldo.

Introducción

En los últimos años y debido a la elevada incidencia de patología de la glándula mamaria en los laboratorios de anatomía patológica, los patólogos tuvieron que efectuar toda una serie de cambios en su proceder habitual diagnóstico con las piezas procedentes de cirugía tanto del cáncer de mama como de las lesiones benignas y sospechosas. Estos cambios fueron provocados, en primer lugar por las nuevas orientaciones que ha tomado el diagnóstico clínico de las lesiones mamarias; en segundo lugar, por el enorme desarrollo de la punción aspiración con aguja fina y la mayor precisión alcanzada por el estudio citológico de las lesiones y en tercer lugar por el hecho de que muchos gobiernos y organizaciones sanitarias han iniciado campañas de screening del cáncer de mama que hacen que el patólogo deba enfrentarse a un conjunto de lesiones que tiempo atrás no tenía habitualmente la oportunidad de ver.

Estos hechos han condicionado también cambios en la naturaleza del material que recibe el patólogo, que ahora es muy diverso y distinto del que recibía hace unos años. Entre estos destaca la introducción de la **biopsia-cilindro** percutánea, la introducción de la **mamotomía**, la tendencia

cada vez creciente a la realización de una **cirugía reducida del cáncer**, con el sistemático y progresivo abandono de la mastectomía radical.

La realización de una cirugía reducida obliga a efectuar un **riguroso control de la extirpación de la lesión** y a evaluar de manera muy precisa los bordes de resección de la pieza con el fin de evitar al máximo las recidivas. Por otra parte, se exige cada vez más al patólogo por parte del clínico, una mayor precisión en el establecimiento del pronóstico y, es bien sabido, que el pronóstico del cáncer de mama, y también de otras formas de cáncer, se establece básicamente tras el estudio anatomopatológico de las lesiones.

Efectuaremos a continuación un somero análisis de **las técnicas de diagnóstico anatomo-patológico**.

Técnicas no invasivas

Citopatología

Uno de los procedimientos diagnósticos de mayor auge en los últimos tiempos es la **citología por punción-aspiración con aguja fina (PAAF)**, que fue desarrollada como técnica diagnóstica hace ya años por patólogos suecos, especialmente en el Instituto Karolinska. Hoy está plenamente introducida como técnica de gran valor en el diagnóstico de los tumores, tanto por su grado de eficacia, como por su bajo costo, que se deriva de la no-exi-

gencia de intervención quirúrgica para la extirpación de un fragmento de la lesión y su estudio biopsico. La **PAAF** ha sido una de las armas básicas del diagnóstico del cáncer de mama en los últimos años.

Se trata de una técnica sencilla que puede precisar no solo la benignidad y la malignidad, sino que, a medida que los cuadros citológicos de las lesiones van siendo más y más conocidos, se puede usar también en muchos casos para orientar hacia el tipo histológico de tumor. La PAAF como método para confirmar el diagnóstico en pacientes con cáncer de mama clínicamente palpable tiene, en dependencia las series estudiadas, una **sensibilidad media del 96%** y una **especificidad media del 94%**. También se ha utilizado PAAF estereotáxica en aquellas lesiones no palpables, mamográficamente sospechosas. En estos casos, la sensibilidad es ligeramente menor (93%). La especificidad alcanza la misma cifra que en los nódulos palpables (el 94%). Como regla general, todo estudio citológico tiene el inconveniente de que la ausencia de células malignas en el extendido citológico no elimina la posibilidad de que exista un tumor. Sin embargo una de las mayores ventajas de la técnica es su fácil repetición. A pesar de ello, la citología por **PAAF no está indicada en las lesiones no palpables o localizables ecográficamente y en aquellas procedentes de las campañas de screening que muestren microcalcificaciones**.

Aparte de la PAAF, el patólogo puede recibir también **muestras citológicas**

Correspondencia:
J.M. Rivera Pomar
Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Cruces
48903 BARAKALDO (Bizkaia)

Valoración microscópica Significado de las lesiones mamarias in situ o de dudosa malignidad

El patólogo se encuentra cada vez más con un conjunto de lesiones difíciles de interpretar y tipificar. En las llamadas **lesiones “límite” o “borderline”**, la problemática del patólogo reside en el determinar si son benignas o son formas iniciales de carcinoma.

Deberemos tener en cuenta por una parte que existen procesos hiperplásicos benignos del epitelio de la mama que cursan con grados de atipia citológica y arquitectural muy variables. Por otra parte, algunos procesos neoplásicos “in situ”, intraductales o intralobulillares (aquellos que no han desbordado la membrana basal del lobulillo o el ducto) muestran a veces un grado de atipia citológica o estructural muy bajo, lo que hace que no podamos tipificarlos con facilidad como lesiones malignas. Como consecuencia, en ocasiones es enormemente problemático el distinguir entre procesos neoplásicos iniciales muy diferenciados y ciertas lesiones hiperplásicas benignas.

Por ello, **la definición de lesión “borderline” o límite es extraordinariamente difícil.** ¿Son lesiones precancerosas?. ¿Son lesiones benignas que microscópicamente parecen malignas o son lesiones malignas que no reúnen todos los requisitos necesarios para que sean diagnosticadas como tales?. Son indudablemente lesiones de difícil interpretación para el patólogo. Sobre todo, y esto es lo más peligroso, son lesiones en las que el patólogo corre el riesgo de hacer un sobrediagnóstico o bien un infradiagnóstico de malignidad.

En realidad, poco podremos decir a posteriori acerca de su benignidad o malignidad, ya que en general son lesiones generalmente pequeñas e histológicamente “in situ” y toda vez que las extirpamos jamás podremos ver su evolución, que normalmente va a ser buena.

Otra problemática que afecta al patólogo en la evaluación de este tipo de patología mamaria, quizás de mayor entidad y repercusión es la **responsabilidad jurídica** de su diagnóstico. Se trata de la valoración de un conjunto de lesiones de carácter pseudo-infiltrativo que son realmente benignas y que pueden simular carcinomas infiltrantes, sobre todo en la biopsia intraoperatoria. Tal es el caso de las adenosis esclerosantes floridas o de las cicatrices radiales.

De hecho, en todos estos casos el problema reside en la gran diversidad de criterios que los diversos patólogos tienen para su interpretación y de que, cuando existen criterios, son de difícil aplicación dado el elevado grado de apreciación subjetiva y personal.

El profesor Rosai (1991), hizo la siguiente experiencia: Envió a consulta a 5 patólogos expertos en mama 17 casos de lesiones en las que existía un componente epitelial proliferativo muy marcado. Les propuso que realizaran tres diagnósticos posibles: hiperplasia epitelial, hiperplasia atípica o carcinoma “in situ”. El resultado de estas consultas fue desalentador. No hubo ninguna respuesta coincidente entre los 5 patólogos: Uno de ellos diagnosticó carcinoma in situ en 9 de los 17 casos; otro diagnosticó todas las lesiones como hiperplasia o hiperplasia atípica. Posiblemente como consecuencia de esto Rosai propuso que se debería establecer una categoría diagnóstica que incluyera este tipo de lesiones: MIN (Neoplasia Mamaria Intraepitelial), de manera similar a lo que se ocurre con las lesiones displásicas y el carcinoma in situ del cérvix uterino.

Un experimento similar lo realizaron Clayton y cols. (1992). Estos autores, enviaron 26 casos problemáticos a dos patólogos expertos en patología mamaria, pero no solamente los preparados, sino que añadían información clínica de cada caso. Tras la consulta, el resultado fue de

concordancia diagnóstica en 8 de 26 casos (un 31%), en lo que se refiere al diagnóstico de hiperplasia atípica. Hubo, sin embargo, mayor acuerdo en las lesiones interpretadas como carcinoma ductal “in situ” (76% de los casos). Esto indica el gran **valor que la información clínica adecuada tiene para el patólogo.**

Otro par de experiencias de este tipo se han publicado y a ellas voy a referirme. La primera es de Bodian (1993). Este autor selecciona 63 casos aleatorios entre 1799 biopsias y las envía a dos patólogos. Estos dos patólogos no fueron discordantes en el diagnóstico de carcinoma ductal in situ o carcinoma ductal infiltrante en 5 de los casos y en el de carcinoma lobulillar in situ o carcinoma lobulillar infiltrante en 10 casos. Sin embargo el desacuerdo se produjo en 17 de los otros 48 casos y los mayores problemas surgieron en la tipificación de hiperplasias epiteliales.

La otra prueba la realizaron Schnitt y cols. (1992). Consistió en enviar casos de lesiones proliferativas ductales a 6 patólogos. Existe una diferencia con las anteriores y estriba en que Schnitt y cols. establecen previamente unos criterios de valoración histológica de la benignidad o malignidad de la lesión y del tipo de diagnóstico a hacer, que fundamentalmente es de hiperplasia atípica o carcinoma in situ. Aquí, 5 de 6 patólogos concordaron en 16 de 24 casos en cuanto al diagnóstico de hiperplasia atípica o carcinoma in situ (¡a pesar de ello, el desacuerdo diagnóstico entre hiperplasia atípica y carcinoma in situ ha sido todavía de un 33%!). Sin embargo esta cifra es notablemente inferior a la de las experiencias anteriores. Podemos concluir, por lo tanto que la problemática reside en uniformar los criterios diagnósticos para cada caso, dado que los existentes son subjetivos y varían de manera muy notable de un patólogo a otro.

¿Qué implicaciones tiene el efectuar un diagnóstico de hiperplasia ductal

atípica?. Existen diversas publicaciones que señalan que la incidencia de hiperplasia atípica en biopsias oscila enormemente. En cuatro de los trabajos que hemos consultado va entre el 1,7% y el 7,8% y en otro trabajo de Bodian de 1993, llega hasta un 19%. La incidencia media de carcinoma en el total de biopsias mamarias oscila entre el 2,2% y el 8,7%. Cuando se efectúa un seguimiento de lesiones de hiperplasia atípica, comprobadas en una biopsia previa, la aparición de carcinoma alcanza únicamente cifras que van del 5,1 al 12,9%. Sin embargo, el porcentaje de incidencia de carcinomas en hiperplasias atípicas en relación con el conjunto de pacientes con cáncer oscila del 3,7 al 22,2%. Como se puede ver son cifras enormemente dispares.

¿Cuál es la repercusión de las lesiones proliferativas epiteliales de la mama?. La incidencia de cáncer en mujeres biopsiadas por lesiones mamarias, ya sean proliferativas o no, oscila del 0,09 al 8,7%. La incidencia asociada a las hiperplasias atípicas en relación con otras lesiones proliferativas no atípicas, va del 5,1 al 12,9%. La diferencia entre las cifras de ambas series no tienen significación estadística.

Algunos estudios han valorado el riesgo relativo de padecer cáncer de este tipo de lesiones en relación con la población general. El riesgo relativo para paciente con biopsias que mostraron lesiones proliferativas del epitelio es 2,2 veces superior a la población general. Para pacientes con biopsias sin lesiones proliferativas es 1,6 veces en relación con la población general. Para pacientes con lesiones de hiperplasia ductal atípica grave el riesgo es de 3,9 veces el de la población general y en hiperplasias lobulillares atípicas graves es del 2,6%.

Lo real es que, entre el 75 y el 90% de los cánceres de mama se dan en mujeres que no tienen antecedente de hiperplasia atípica.

Ante estas cifras, en buena parte contradictorias y no muy aclaratorias de lo que ocurre con los procesos hiperplásicos y con las atipias, se plantea la conducta del patólogo ante una lesión hiperplásica de dudosa naturaleza. En primer lugar, en muchos casos en **biopsias intraoperatorias**, el patólogo debe decidir con un intervalo de tiempo muy breve y con un material que no reúne las condiciones adecuadas para apreciar lesiones mínimas. En nuestra experiencia consideramos que se debe hacer siempre una **citología por raspado de la pieza**. La citología intraoperatoria da una información muy valiosa acerca de la morfología celular y permite mejor la valoración de las atipias en las células epiteliales que el corte de congelación. La ayuda de la citología al diagnóstico intraoperatorio es muy considerable. Las distintas series publicadas señalan que la precisión diagnóstica de los cortes de congelación se sitúa entre el 97 y el 98% y en lesiones de la mama oscila alrededor del 95%. En el ganglio linfático es alrededor del 99% y en otros tejidos oscila entre el 92,9 y el 98,4%. Sin embargo, si se examinan simultánea y conjuntamente los cortes por congelación y la citología por impronta, o mejor por raspado, la precisión diagnóstica se eleva al 99% (y esto de modo muy especial en el caso concreto de la patología mamaria).

En realidad, si durante una **biopsia intraoperatoria** el patólogo no puede llegar a discernir sobre la naturaleza de la lesión con el material recibido, deberá **esperar**, sin duda alguna, al **estudio de los cortes definitivos en parafina** para tomar una decisión diagnóstica.

Un segundo problema se plantea en el manejo de la pieza que recibe del cirujano. Cuando no existe un nódulo palpable o una lesión objetivable en el estudio macroscópico, lo que se debe hacer en primer lugar es **realizar una radiografía de la pieza** entera y de nuevo otra radiografía de las seccio-

nes obtenidas tras efectuar cortes seriados de la misma, correlacionando ambas con el fin de seleccionar las muestras para estudio microscópico, tratando de localizar las zonas de **microcalcificaciones sospechosas**, que generalmente son las que han provocado la realización de la biopsia. Deberán también realizarse **radiografías** de los bloques del material incluido en parafina.

Ante una lesión de naturaleza dudosa en los primeros cortes histológicos, deberá realizar nuevas inclusiones en parafina y estudiar muchos bloques, con una especial valoración de los márgenes quirúrgicos y estimación de la distancia de éstos a la lesión, si existiese. En el caso de que exista un **carcinoma in situ**, se deberá **excluir si existe o no invasión** en alguna zona. Esto no es siempre fácil, ya que para determinar con fiabilidad la invasión en grado mínimo, en base a la valoración de la integridad de la membrana basal no existen todavía métodos fiables. La **problemática** de los carcinomas in situ, especialmente en el **caso del CDIS** es el establecer el nivel de extensión, ya que en muchos casos exigirá una conducta quirúrgica más radical a fin de evitar el riesgo de recidivas, que son, sin duda el caballo de batalla de la cirugía reducida del cáncer de mama.

En los **carcinomas invasores**, el patólogo debe seguir una sistemática de estudio muy precisa para el establecimiento del pronóstico. Deberá tener en cuenta los **factores pronósticos clásicos**, tales como la forma macroscópica (circunscrito, estrellado, mal definido, multicéntrico), el tamaño, el carácter invasor, la presencia y el número de ganglios axilares afectados, el tipo histológico, el grado histológico y la situación de los márgenes quirúrgicos. Además de éstos deberá también valorar algunos de los nuevos factores pronósticos biológicos, de los que nos ocuparemos más adelante.

Tipos histológicos de tumores mamarios y sus implicaciones pronósticas. Recientes modificaciones

Desde la ya clásica clasificación de Foote y Stewart (1946) la tipificación histológica de los carcinomas mamarios ha cambiado últimamente mediante la aparición de nuevos tipos y de subdivisiones en algunos de los antiguos, que llevan implícita una repercusión pronóstica diferente. La clasificación más usada en los tumores malignos mamarios es la siguiente:

Tumores malignos epiteliales (carcinomas)

Carcinoma in situ:
 Carcinoma intralobulillar o carcinoma lobulillar in situ (CLIS)
 Carcinoma intraductal o carcinoma ductal in situ (CDIS)
 Carcinoma papilar in situ

Carcinomas invasores:
 Carcinoma lobulillar infiltrante (CLI)
 Carcinoma ductal infiltrante (CDI)

Formas especiales de carcinoma:
 Carcinoma medular
 Carcinoma coloide o mucinoso
 Enfermedad de Paget
 Carcinoma tubular
 Carcinoma papilar
 Carcinoma metaplásico
 Otras formas raras de carcinoma

Combinaciones de diversos tipo de carcinoma

Tumores malignos no epiteliales

Cistosarcoma filodes maligno
 Tumores malignos de células mioepiteliales
 Hemangiosarcoma
 Linfangiosarcoma
 Linfoma

Tumores secundarios (metastásicos en la mama)

es más favorable para el carcinoma lobulillar que para el ductal infiltrante. También se puede afirmar que, de las variantes recientemente descritas la de mejor pronóstico es la tubulolobulillar.

Otro aspecto del carcinoma lobulillar infiltrante que hemos conocido en los últimos años es su tendencia a producir metástasis abdominales.

Otra de las formas de cáncer mamario acerca de cuya evaluación pronóstica se han producido cambios en los últimos años es el **carcinoma medular**. En primer lugar sabemos hoy que el

medular verdadero. Aquellos tumores que no los cumplan, aunque muestren una apariencia similar, deberán ser considerados como carcinomas medulares atípicos. Diversos estudios revelan que el carcinoma medular atípico tiene un pronóstico más pobre y unas cifras de supervivencia considerablemente peores. Su pronóstico se acerca más al del carcinoma ductal infiltrante común (CDI), que al del carcinoma medular típico.

En cuanto a la evolución del **carcinoma medular** se ha observado también una estrecha **relación con el tamaño**. Aquellos carcinomas medulares típicos que miden 3 cm. o menos muestran una mayor tasa de supervivencia que los carcinomas medulares típicos de más de 3 cm., que prácticamente tienen las mismas tasas de supervivencia que el carcinoma no medular mayor de 3 cm. Es decir, en el concepto que teníamos de carcinoma medular como tumor de buen pronóstico, independientemente de su tamaño, se ha comprobado que no depende únicamente de la valoración histológica, sino que también juega un papel definitivo el tamaño, uno de los factores pronósticos clásicos, al igual que ocurre con otras formas histológicas de carcinoma.

En el terreno de la tipificación histológica se ha deslindado también recientemente una variante bien diferenciada del carcinoma ductal infiltrante, el **carcinoma cribiforme** (Page y cols.), que ofrece un pronóstico considerablemente mejor que el carcinoma ductal normal.

Este nuevo tipo histológico se describen asimismo dos variantes:

A) Carcinoma cribiforme clásico, en el cual predomina es el componente cribiforme propiamente dicho (que a veces se combina con elementos tubulares en una proporción menor al 25%).

B) Carcinoma cribiforme mixto, en que el componente cribiforme alcanza una proporción menor del 50% (el resto del

Entre los diversos tipos histológicos clásicos de carcinomas mamarios que han sufrido últimamente cambios conceptuales más importantes ha sido quizás el **carcinoma lobulillar infiltrante (CLI)**. Aparte de una más precisa definición de criterios diagnóstico, se han descrito varios subtipos. Hoy se distinguen en el CLI las formas siguientes: A) CLI clásico, b) CLI sólido, c) CLI alveolar, d) CLI histiocitoide y e) CLI túbulo-lobulillar (asociación de CLI con carcinoma tubular) f) CLI en anillo de sello .

En lo que concierne al pronóstico, podemos decir que a idéntico estadio

establecer un diagnóstico de carcinoma medular (que clásicamente era considerado como de buen pronóstico, por su carácter bien circunscrito a pesar de su prominente atipia citológica y del alto grado nuclear del tumor) es algo realmente difícil y en muchos casos bastante subjetivo.

En el momento actual se ha llegado a establecer diferencias entre el llamado "carcinoma medular verdadero" y el "carcinoma medular atípico", del que se ha visto que tiene un peor significado pronóstico que el primero. Se han establecido una serie de requisitos para diagnosticar el carcinoma

tumor puede no ser cribiforme, aunque en general muestra un grado de diferenciación mejor que un CDI clásico).

En general, en los carcinomas cribiformes, el grado de atipia y el grado nuclear son considerablemente bajos. Su frecuencia relativa no es mayor que el 6% de los carcinomas invasores. En las series estudiadas su pronóstico se aproxima al del carcinoma tubular, que clásicamente se considera como un tumor de buen pronóstico, alcanzando cifras de supervivencia alrededor del 93% a partir de los 6 años.

Considerando los tipos especiales de carcinoma mamario como un conjunto, Ellis y cols. en el año 1992, contrastan las curvas de supervivencia de este grupo con los del carcinoma ductal clásico y observan que en general, las formas especiales de carcinoma ofrecen cifras de supervivencia más altas, que alcanzan valores superiores al 90% a partir de los 6 años.

Gradación histológica del cáncer. Implicaciones pronósticas

Dentro de las aportaciones recientes al estudio histológico convencional en los carcinomas mamarios destaca también la utilidad del sistema de gradación inicialmente establecido por Scarff, Bloom y Richardson, posteriormente modificado por el grupo de Nottingham. Básicamente, el actual **sistema de gradación histológica** se apoya sobre tres hechos: **1) Diferenciación morfológica**, basada en la **formación de túbulos**; **2) Pleomorfismo** o **grado nuclear** y **3) Recuento de mitosis** realizado en 10 campos de gran aumento. Cada uno de estos parámetros se puntúa de 1 a 3 del siguiente modo:

Formación de: 1) Mayor del 75%. 2) Entre el 10 y el 75%. 3) Menor del 10%.

Pleomorfismo: 1) Núcleos pequeños y regulares. 2) Núcleos de mayor

tamaño con moderada variación en la regularidad del mismo. 3) Núcleos grandes con nucléolos prominentes y acusada variación en el tamaño y forma.

El **recuento de mitosis** en 10 campos de gran aumento (estimación que varía discretamente en función del microscopio y el aumento utilizados) deberá hacerse siempre en la periferia del tumor. Su gradación se establece del modo siguiente: 1) Entre 0 y 10 mitosis por cada 10 campos de gran aumento. 2) de 10 a 20. 3) > 20.

El **grado final** resulta de la suma de los tres parámetros, de modo que cuando se obtiene una puntuación entre 3 y 5 puntos, se considera al tumor como **Grado Histológico I (bien diferenciado)**, **Grado Histológico II (moderadamente diferenciado)** cuando está entre 6 y 7 puntos y cuando la suma alcanza 8 y 9 puntos el tumor sería de **Grado Histológico III (pobremente diferenciado)**. Esta es una manera más objetiva y reproducible de apreciar un hecho que normalmente el patólogo también puede valorar subjetivamente.

En un trabajo de Elston y Ellis (1991), se pone en evidencia como el **grado histológico** influye en el **intervalo libre de enfermedad** de una manera evidente. Esto es especialmente notable entre el grado I y los grados II y III, entre los que prácticamente no existen grandes diferencias pronósticas. Sin embargo existen diferencias entre los tres grados cuando lo que se valora es la supervivencia total. En este caso existe clara diferencia entre el grado I, que tiene una mejor supervivencia, que los grados II y III. Estos últimos aparecen ahora bastante bien diferenciados en lo que concierne a la supervivencia total, cosa que no ocurría con el intervalo libre de enfermedad.

Si se **combinan el tipo histológico con el grado**, se pueden establecer diversos grupos pronósticos dependiendo

de ambos factores (Pereira y cols., 1995):

A) Grupo de carcinomas con **pronóstico excelente** (cifra de supervivencia a 10 años mayor del 80%) formado por:

- Carcinoma tubular grado I,
- Carcinoma cribiforme invasor grado I,
- Carcinoma tubular mixto grado I
- Carcinoma ductal asociado con otro tipo especial, siempre que sea de grado I
- Carcinoma ductal asociado con lobulillar y que sea de grado I
- Carcinoma túbulo-lobulillar, frecuente asociación por otra parte también de grado I
- Carcinoma mucinoso de grado I.

B) Grupo de **buen pronóstico**, con cifras de supervivencia a los 10 años entre el 60 y el 80%, estaría formado por:

- Carcinoma ductal infiltrante común de grado I
- Carcinoma lobulillar mixto de grado I
- Carcinoma lobulillar clásico de grado I
- Carcinoma lobulillar o lobulillar alveolar de grado II
- Carcinoma lobulillar sólido de grado II
- Carcinoma mucinoso de grado II
- Carcinoma tubular mixto de grado II
- Carcinoma medular atípico de grado III.

C) Grupo de **pronóstico moderado** con unas cifras de supervivencia entre el 50 y el 60% a los 10 años estaría formado por:

- Carcinomas ductales asociados a otro tipo especial de carcinoma, que sean de grado II y III,
- Carcinoma ductal infiltrante común de grado II
- Carcinoma ductal infiltrante asociado con el lobulillar de grado II
- Carcinoma lobulillar clásico de grado II
- Carcinoma lobulillar mixto de grado II
- Carcinoma medular de grado III

D) Grupo de **mal pronóstico** (supervivencia no superior al 50% a los 10 años), formado por:

–Carcinoma lobulillar mixto de grado III
 –Carcinoma ductal infiltrante de grado III
 –Carcinoma lobulillar clásico de grado III
 –Carcinoma ductal infiltrante con carcinoma lobulillar de grado III
 –Carcinoma lobulillar sólido de grado III
 –Carcinoma tubular mixto de grado III.
 Estos datos nos hacen pensar que en la evaluación histológica del carcinoma de mama cara al establecimiento de un pronóstico se debe **valorar de modo simultáneo** tanto el **tipo histológico** como el **grado** y que probablemente el grado tiene un mayor peso que el tipo (dejando, naturalmente, aparte a ciertas formas especiales de carcinoma).

Nuevos factores pronósticos de demostración morfológica

Recientemente la anatomía patológica convencional ha adoptado también otros factores pronósticos del cáncer de mama, derivados de la introducción de nuevas técnicas morfológicas. Estos factores empiezan a ser ya **incorporados a la rutina histopatológica** en una gran mayoría de laboratorios. En general se les conoce como marcadores biológicos.

Han sido desarrollados en base a que los factores clásicos, que aunque son válidos para la mayoría de los cánceres de mama, no resultan suficientemente útiles para evaluar el pronóstico de ciertos subgrupos, que se comportan de manera peor y no concordante con aquellos. Los nuevos factores de predicción se apoyan en la expresión morfológica de ciertos productos celulares derivados del conocimiento de la estructura celular, de la citogenética y de la biología molecular aplicados a las neoplasias. La mayor parte de ellos consisten en la incorporación de **técnicas inmunohistoquímicas (IHQ)** con anticuerpos contra un

conjunto de marcadores tumorales muy diversos, aplicables tanto a tejido tumoral fresco como al incluido en parafina. Esto último es de enorme importancia, ya que permite el estudio retrospectivo de un número importante de casos de los que se tiene información clínica.

Dentro de los principales grupos de marcadores existen unos derivados de la demostración de **diferenciaciones del citoesqueleto** que sirven para caracterizar adecuadamente algunas formas tumorales. Otros permiten evidenciar morfológicamente la expresión de ciertos genes, especialmente oncogenes, mediante la **demonstración de oncoproteínas** y otros factores relacionados con la puesta en evidencia de sustancias que valoran de distintas maneras los mecanismos de la **proliferación celular**. También permite valorar la expresión de **factores de crecimiento**.

La actividad proliferativa de las células neoplásicas se puede estimar mediante la evaluación de los fenómenos de síntesis del DNA. Los métodos de estudio que se han incorporado recientemente son la captación de timidina o bromodeoxiuridina con cuantificación por **citometría estática o de flujo** de su incorporación al ADN nuclear o mediante la demostración de marcadores por IHQ de la proliferación celular e incluso con la valoración de las **regiones organizadoras del nucléolo (AgNORs)**.

Aunque la citometría de flujo no sea una técnica morfológica con la que la mayor parte de los patólogos estén familiarizados, la comienzan a utilizar cada vez más, tanto como con tejidos frescos como con material fijado e incluido en parafina, lo que, al igual que la IHQ, permite hacer estudios retrospectivos. Mediante **citometría** se puede establecer la **ploidía** y la **fracción de proliferación** (fracción de fase S). La ploidía y la actividad proliferativa se correlacionan bien con el grado histológico y el grado nuclear.

Por otra parte sabemos también que la aneuploidía se asocia a una tasa de progresión tumoral alta y a una baja supervivencia. Estos hechos han sido demostrados por un conjunto de trabajos recientes.

La valoración de los productos de ciertos **oncogenes** ha permitido relacionar la expresión de estas sustancias con el pronóstico. Uno de estos oncogenes más valorados ha sido el proto-oncogen **c-erbB-2 (HER2/neu)**. Pertenece a la familia de los oncogenes de las tirosinquinazas y sintetiza una glicoproteína que actúa como un receptor similar al de ciertos factores de crecimiento (EGF). Se expresa inmunohistoquímicamente mediante tinción de la membrana en células tumorales y tiene una relación significativa con la supervivencia global y el intervalo libre de enfermedad, tal y como se ha demostrado en algunos trabajos. De los conocidos hasta el momento, la evaluación de la expresión del proto-oncogen c-erbB-2 quizás sea uno de los factores pronósticos que tiene mayor porvenir en la evaluación de los cánceres de mama por parte del patólogo. Por otra parte, hay una asociación entre la expresión del c-erbB-2 y el grado nuclear. Recientemente han aparecido terapéuticas biológicas (Herceptin) cuya utilización efectiva depende del grado de expresión del c-erbB-2.

La **proteína P-21**, que es un producto de un oncogen de la familia *ras*, se expresa en células tumorales de un 20 a un 30% de cánceres de mama. Algunos estudios de corta evolución, indican que tiene influencia pronóstica. También la **fosfoproteína P-53**, que es una proteína mutada del gen supresor P-53, se expresa en células tumorales de un 12 al 26% de los cánceres de mama y su expresión se correlaciona aceptablemente con el grado histológico y con el contenido en ácido desoxirribonucleico.

Otro factor de importancia pronóstica que hoy se realiza mediante IHQ en

los laboratorios de Anatomía Patológica es la valoración de los **receptores hormonales**, especialmente los de **estrógenos**. No tan solo por el hecho de que la presencia de receptores hormonales en las células tumorales exprese un mayor grado de diferenciación, sino también por el hecho de que presupone que aquél tumor que expresa receptores hormonales de manera evidente, tiene una mayor posibilidad de respuestas terapéutica al tratamiento con antiestrógenos. La determinación inmunohistoquímica realizada en fresco o en parafina, permite valorar, sobre las propias células tumorales, la intensidad de positividad y la proporción de células positivas. Es especialmente útil en tumores de pequeño tamaño. De hecho la determinación por métodos de IHQ de receptores hormonales ha venido a sustituir, en la mayor parte de los casos, a las determinaciones efectuadas por el método conocido como "dextran coated charcoal assay" (DCCA). La IHQ de receptores es más rápida y sencilla, más fácil y más barata. También se puede cuantificar mediante morfometría. Además de identificar tumores que tienen o van a tener una adecuada respuesta al tratamiento hormonal permite establecer el riesgo de recidiva en tumores en los que los receptores de estrógenos sean negativos.

Otro conjunto de marcadores para IHQ se están aplicando cada vez más, con el fin de establecer su valor pronóstico. Entre ellos, el **PCNA**, que es un **antígeno nuclear de proliferación** celular que expresa la fase S y que algunos trabajos señalan que su expresión es un indicador de mal pronóstico, tanto para la supervivencia global como para el intervalo libre de enfermedad. El PCNA muestra correlación directa con la expresión de otro **marcador de la proliferación celular** derivado del estudio de los linfomas de Hodgkin, el **MIP-2** o **Ki-67**. Actualmente, este factor se considera

de mayor fiabilidad y regularidad en su interpretación que el PCNA. La **catepsina D** es una aspartilproteasa lisosómica secretada por células tumorales que promueve el crecimiento celular. Sin embargo, los resultados obtenidos en diversos trabajos, son contradictorios según el tipo de catepsina y la metodología utilizada.

Como conclusión, deberemos decir que a la hora de valorar los factores pronósticos derivados de la acción del patólogo tenemos que tener en cuenta un conjunto de hechos: El primero es que el factor pronóstico tenga un **valor predictivo significativo e independiente**. El segundo, que sea reproducible y que se pueda aplicar a la mayoría de los pacientes. El tercero, que sea de fácil interpretación y que implique conductas terapéuticas determinadas.

Además de los expuestos, existen multitud de factores pronósticos de carácter biológico, además de los que se ya han mencionado. Los problemas derivan de su excesivo número. Esto condiciona el que haya demasiadas variables independientes. En la bibliografía se publican cada día resultados que señalan que la mayor parte de estos factores son significativamente positivos. Existen otros que aportan resultados conflictivos y contradictorios. Todo esto plantea situaciones confusas y desalentadoras a la hora de tomar decisiones terapéuticas que se basen en su valoración.

Han aparecido también algunos trabajos críticos, en los que se pone en cuestión la utilidad de muchos de ellos. Es, sin duda, imprescindible esperar unos cuantos años, tras haber acumulado suficiente experiencia para evaluar cuál va a ser el factor o el conjunto de factores de mayor utilidad pronóstica. Es recomendable el uso para la rutina sólo de aquellos cuyas condiciones sean las que hemos enunciado antes. De otro modo, los laboratorios de Anatomía Patológica gastarán considerables sumas de dinero en

evaluarlos en series muy pequeñas y es evidente que muchos no satisfacen las esperanzas que en ellos se habían depositado.

Relación entre clínico y patólogo: clave del éxito

Como colofón, debo señalar que la íntima colaboración entre el clínico y es patólogo es el factor más importante para la obtención de buenos resultados en el manejo del cáncer de mama.

Es imprescindible que el clínico facilite al patólogo, juntamente con la muestra enviada, todos los datos del paciente y de la lesión, incluyendo los datos mamográficos y ecográficos. Solamente así se podrá efectuar un diagnóstico adecuado. El patólogo, por su parte, deberá facilitar al clínico todos los aspectos morfológicos de la lesión, tanto macroscópicos (tamaño, forma, relación con los bordes quirúrgicos, afectación de los ganglios axilares), como microscópicos (tipo histológico del tumor, multicentricidad, grado histológico y nuclear, factores pronósticos modernos, etc.), que serán imprescindibles para un tratamiento eficaz.

Solamente de este modo conseguiremos luchar con eficacia contra una de las enfermedades femeninas más importantes de nuestro tiempo y, sin duda alguna, conseguiremos su curación en un porcentaje mucho mayor de casos y un aumento de la esperanza de vida en otros muchos.

Referencias Bibliográficas

1. Azzopardi JG. Problems in breast pathology. Philadelphia: WB Saunders, 1979.
2. Bodian CA, Perzin KH, Lattes R, Hoffman P. Reproducibility and validity of pathological classifications of benign breast disease and implication for clinical applications. Cancer 1993; 71:3908-3913
3. Clayton F, Bodian CA, Banogon P, Goetz H, Kancheria P, Lazarovic B. Reproducibility of

diagnosis in noninvasive breast disease. *Lab Inv* 1992; 66:12A.

4. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. A study of 1049 cases, of which 359 have been followed 15 years. *Br J Cancer* 1957; 11: 359-377.
5. Carter D. Interpretation of breast biopsies. Philadelphia. New York: Lippincott-Raven, 1996.
6. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow up. *Histopathology* 1992; 20: 479-489.
7. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer:experiencie from a large study with long-term follow up. *Histopathology* , 1991;19: 403-410
8. Elston CW. Grading of invasive breast cancer. In Page DL Anderson TJ eds. *Diagnostic histopathology of the breast*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987; 300-311
9. Foote FW, Stewart FW. A histological classification of carcinoma of the breast. *Surgery* 1946; 19:74-99.
10. Page DL, Dixon JM et al. Invasive cribriform carcinoma of the breast. *Histopathology* 1983; 75-255-230.
11. Pereira H, Pinder SE, Sibbering DM, Galea MH, Elston CW, Blamey RW, Robertson JFR, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Shold you be a typer or a grader?. A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathology* 1995; 27:219-226
12. Rivera Pomar JM y Bilbao Ercoreca FJ: Patología de la Glándula Mamaria. en Pardo FJ: *Anatomía Patológica*. Mosby/Doyma. Madrid, 1997 pp 979-1008
13. Rivera Pomar JM y Santamaría Martínez M: Mama Femenina. en Rodríguez Costa J y De Agustín Vázquez, D: *Punción aspiración con aguja fina de órganos superficiales y profundos*. Díaz de Santos. Madrid ,1997 pp 161-207
14. Rosai J: Borderline Epithelial lesions of the breast. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:209-221
15. Rosen PP: *Rosen's Breast Pathology*. Lippincott-Raven. Philadelphia, 1997.
16. Rosen PP and Oberman, HA: *Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Mammary Gland*. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, 1993.
17. Schnitt SJ, Connolly JL, Tavassoli FA, Fechner RE, Kempson RL, Gelman R, Page DL. Interobserver reproducibility in the diagnosis ductal proliferative lesions using standardized criteria. *Am J Surg Pathol* 1992; 16:1133-1143.
18. Venable JG, Schwartz AM, Silverberg SG. Infiltrating cribriform carcinoma of the breast:a distinctive clinicopathological entity. *Hum Pathol* 1990; 21: 333-338.
19. Wilbur DC, Willis J, Mooney RA, Fallon MA, Moynes R, di Sant'Agnese PA. Estrogen and progesterone receptor detection in archival formalin-fixed, paraffin-embedded tissue from breast carcinoma: a comparison in immunohistochemistry with the dextran-coated charcoal assay. *Mod Pathol* 1992; 5:79-84.



XXVIII EXPO. FILATELICA

Junio 2001

Actividades Humanísticas

BILBAO

El logotipo del Museo, motivo del matasellos de la XXVIII Exposición Filatélica, fue realizado por D. José Miguel de Barandiarán y representa un médico atendiendo a un enfermo:

Gizaki bat gaixo bati begira.

La rehabilitación vestibular cómo tratamiento del vértigo a propósito de un caso

V. Piñeiro*, I. Riaño**

* Otorrinolaringólogo responsable del Centro Rehabilitador del vértigo. Bilbao.

** Adjunto Otorrinolaringología Hospital de Galdakao. Bizkaia.

RESUMEN

Presentamos el caso de una paciente con síntomas vertiginosos mantenidos tras un episodio agudo de vértigo en la que se llegó al diagnóstico de falta de compensación central de un episodio de neuritis vestibular. Explicamos las claves de su diagnóstico y el papel que jugó la rehabilitación vestibular en su recuperación.

PALABRAS CLAVE: Evaluación. Tratamiento. Enfermedad vestibular.

SUMMARY

This is a patient's clinical case which complaints were of a cronical dizziness after a single vestibular crisis. Here we expose the aims of vestibular rehabilitation in the treatment of this woman and the results after ten sessions, both subjective and objective.

KEY WORDS: Evaluation. Treatment. Vestibular disease.

LABURPENA

Zorabio gertaldi larri baten ondoren sintoma zorabiagarriak izan zituen gaixo baten kasua aurkezteko dugu. Diagnosia neuritis bestibular gertaldi baten erdiko konpentsazio falta izan zen. Diagnosiaren giltzak azalduko ditugu, eta errehabilitazio bestibularrak zuzperraldian izan zuen eginkizuna.

Correspondencia:
Vicente Piñeiro
Centro Rehabilitador del Vértigo
Gordóniz, 9 (Clínica Indautxu)
48010 BILBAO

Caso clínico:

Anamnesis:

Se trata de una mujer de 74 años con antecedentes de hipertensión arterial tratada con un diurético desde hace 2 años. Cólico hepático hace 4 años por litiasis vesicular. Sin alergias conocidas a fármacos ni otra patología reseñable.

Cómo inicio del cuadro refiere una crisis vertiginosa 6 meses antes de la consulta que duró 1 día completo precisando sedación vestibular y antieméticos. Previamente había tenido cuadro de catarro de vías altas de características víricas. Durante los 3 meses siguientes recibió tratamiento con Sulpiride a razón de 200 mg. diarios a resultas del cual sufrió un cuadro de Parkinson iatrógeno que precisó a su vez Biperideno y cese de sulpiride. Manteniendo en todo momento además sintomatología de inestabilidad y oscilopsia.

Acude a la consulta en tratamiento con un calcio-antagonista y por síntomas de inestabilidad, oscilopsia y crisis vegetativas con movimientos cefálicos bruscos. Con empeoramiento en ambientes mal iluminados y con movimientos del entorno (pej. centros comerciales).

En el momento de la primera consulta rellenó un cuestionario de incapacidad (DHI (1)) que nos reveló una puntuación de 60 puntos sobre 100 posibles (indicando el 100 la máxima incapacidad).

Exploración básica:

Otoscopia: normal

Exploración neurológica: normal, incluyendo pares craneales.

Tilt test: negativo, descartando hipotensión ortostática por medicación antihipertensiva.

Romberg: caída hacia la derecha.

Untemberger-Fukuda: giro > de 45º hacia la derecha.

Hallpike: negativo, descartando un origen posicional.

Exploración instrumental:

Audiometría: Presbiacusia bilateral y simétrica. (Ver fig. 1).
 Potenciales Evocados Auditivos: tanto en forma cómo en latencia dentro de la normalidad.
 Electronistagmografía: Valorada según edad.
 Oculograma: normal.
 Ausencia de nistagmo espontaneo.
 P. Rotatorias: hipofunción de laberinto derecho no compensada.
 P. Calóricas: laberinto derecho 30% menor en respuesta que el izquierdo, sin preponderancia direccional.
 Posturografía: Patrón vestibular con aumento en el peso visual en el mantenimiento de la posición. (Ver fig. 2).

Diagnóstico:

Neuritis vestibular derecha no compensada.

Tratamiento:

Se instauró rehabilitación vestibular con ejercicios en casa y tres sesiones semanales hasta un total de 10 en consulta con estimulación optocinética y feedback con posturógrafo.
 Se mantuvo el tratamiento con calcio-antagonistas pero se prohibió cualquier medicación sedante para el vértigo.

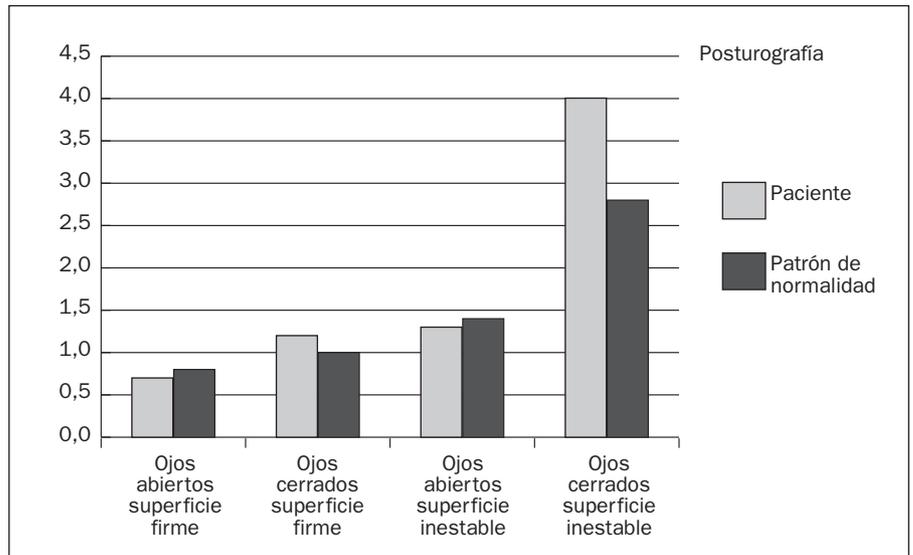


Fig. 2.

Resultados:

Al finalizar la rehabilitación se le dio de nuevo el test de incapacidad que esta vez arrojó un resultado de 14 puntos. La paciente relata la falta de sintomatología y la posibilidad de hacer vida normal. La posturografía se normalizó. Las pruebas rotatorias nos indicaron una compensación al verse en ellas un equilibrio en la función dinámica de ambos laberintos. Un año después la paciente mantiene el mismo estado que en la última visita.

Discusión:

El sentido del equilibrio y posición en el espacio es un proceso complejo en el que

contribuyen muchos factores, incluyendo órganos periféricos de sensibilidad, las conexiones e integraciones centrales de estos y su apreciación consciente cómo resultado final.

El órgano vestibular es una parte muy importante de este sistema. Es un órgano par que funciona continuamente (aun en reposo) mandando información al cerebro (2) e integrándose con la sensibilidad propioceptiva y la visual, de forma que esta integración ha de ser congruente. En movimiento también la información ha de ser congruente y los vestibulos generan una información que ya no es simétrica siendo mayor el peso del laberinto que está en la dirección del movimiento y generan unos reflejos que permiten la adaptación a movimiento cómo son el reflejo vestibulo-ocular (que permite que haya precisión en la mirada aun en movimiento, de forma que la velocidad de giro cefálica y la velocidad de movimiento ocular en dirección contraria ha de ser igual-ganancia = 1) y el reflejo vestibulo-espinal (que permite la previsión de los movimientos para evitar la caída).

Cuando las sensaciones de los diferentes sistemas no son congruentes o los reflejos dejan de ser efectivos es cuando hablamos de vértigo es decir la sensación de movimiento estando quietos o la captación de movimiento de forma errónea generando por lo general una visión deficiente en el movimiento.

De los tres sistemas implicados el órgano vestibular es el que genera en la gran mayoría de los casos la sintomatología y el que lo hace de forma más marcada. Hay pues que buscar un déficit en la función vestibular de entrada en un paciente con esta sintomatología y si se encuentra hay

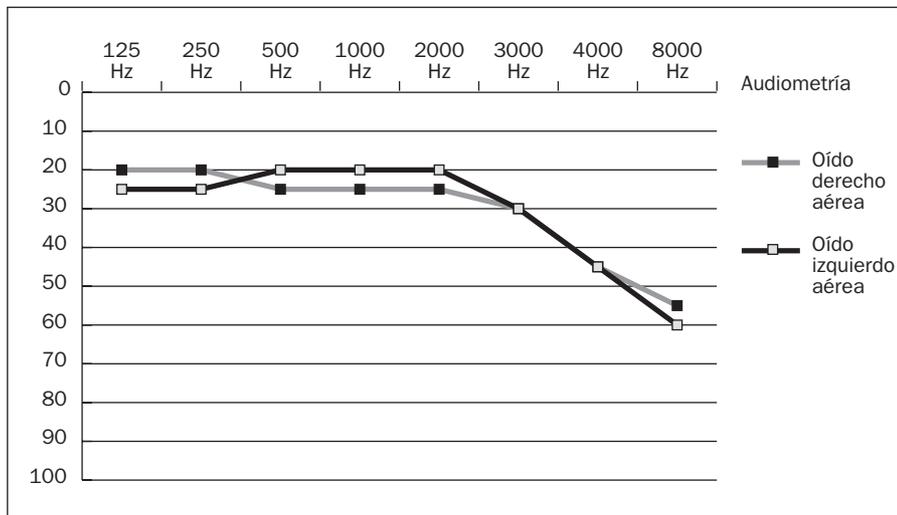


Fig. 1.

que ver si el origen del déficit está en la periferia ó en el trayecto nervioso central, si es un déficit permanente o pasajero y si es un proceso repetitivo o único. Y es importante conocer si la afectación es uni o bilateral, sobretudo de cara al pronóstico funcional del cuadro.

Sin mediar tratamiento alguno la resolución del cuadro se produce gracias a 3 procesos fundamentalmente:

1) Compensación: es el proceso fundamental por medio del cual el cerebro si está sometido a estímulos visuales y propioceptivos incongruentes va aumentando la función del núcleo vestibular del lado afecto (3) de manera que amplificaría más la señal que el contralateral consiguiendo una señal similar a la previa desde ese nivel hasta el nivel consciente por lo que el paciente no nota sintomatología alguna. En condiciones normales un paciente sin tratamiento tras un vértigo deficitario agudo en 48 horas dejará de tener nistagmo espontáneo y en 6 semanas recuperará completamente sus funciones normales (4).

2) Habitación: por el hecho de la repetición de crisis vegetativas y descompensaciones puntuales (por ejemplo durante el proceso de compensación con los movimientos) el nivel de estímulo va bajando y las crisis vegetativas y sensación vegetativa va disminuyendo de intensidad.

3) Sustitución: Cuando hay muy poca información restante tras el déficit (déficit bilateral ó déficit unilateral en paciente con oído único) el cerebro da más peso a las informaciones de otros sistemas como el propioceptivo y el visual, siendo necesaria la presencia de ambos para mantener el equilibrio. Adquiriendo relevancia el reflejo óculo-cervical que habitualmente está silenciado.

En el caso que nos ocupa el déficit fue único (no hubo crisis de repetición), no completo y unilateral.

El sistema fundamental que debía funcionar era pues la compensación, que no ocurrió por dos motivos fundamentalmente: la falta de movilización por falta de riego ó por trastornos centrales como tumores o infartos cerebrales que en este caso vista la resolución no se estaba produciendo.

La rehabilitación vestibular va dirigida a la recuperación de un proceso vertiginoso exponiendo de una manera controlada al paciente a situaciones de incongruencia sin exponerlo a la caída consiguiendo por un lado acelerar la compensación y por otro a generar una habituación al vértigo permitiendo afrontar al paciente situaciones en la vida diaria cada vez más complejas y con un estado de equilibrio cada vez mayor.

Las situaciones de incongruencia son de dos tipos visuales (mediante estímulos optocinéticos, con luces) y propioceptivas (obligándolo a realizar movimientos en superficies inestables ó con variaciones de su centro de gravedad –inclinaciones– cada vez más lejos de la distancia segura para él, que en un principio es muy pequeña y va aumentando progresivamente, generando una seguridad ante la caída cada vez mayor). Es este último acelerado todavía más si efectuamos una retroalimentación positiva mostrando al enfermo la posición de su centro de grave-

dad en cada momento con plataformas de fuerza conectadas a ordenadores.

A medida que el paciente va adquiriendo mayor seguridad se le debe ir independizando del terapeuta y haciéndole participe cada vez más de su propia curación con ejercicios programados para el domicilio, lo más sencillos posible.

Conclusiones:

Tras un cuadro vertiginoso agudo se debe evitar una sedación vestibular prolongada. Ante todo proceso vertiginoso con síntomas de falta de compensación debemos animar al paciente a la movilización ó a realizar una rehabilitación vestibular si está no fuera suficiente.

Es importante un estudio de la función vestibular, ya que tenemos armas efectivas en el diagnóstico tanto de la patología subyacente, así como del estado funcional del paciente.

Los pacientes mayores de 60 años tienen más riesgo de padecer una compensación incompleta (3).

Referencias bibliográficas

1. Jacobson & Cols. DHI (dizziness handicap inventory). Arch Otol, 1990; 116:424.
2. Baloh, RW; Honrubia, V. Clinical neurophysiology of the vestibular system. 2nd ed. Philadelphia FA Davis, 1990; 1 - 301.
3. Robertson, D, Ireland D. Evaluation and treatment of uncompensated unilateral vestibular disease. Otol Clinics of NA. 30,5; 1997. 745-57.
4. Fetter M, Diener HC, Dichgans J. Recovery of postural control after acute unilateral vestibular lesion in humans. J. Ves Res 1991; 1: 373-84.

Combinaciones terapéuticas en Hipertensión Arterial

Autor: Manuel Luque Otero
Editorial: Momento Médico. Distribuidor Grupo Bristol-Myers Squibb
Capítulos: 16. Páginas: 202.

Dentro de los objetivos a alcanzar en nuestros pacientes hipertensos están el tratamiento y el control de la hipertensión arterial. La prevalencia en los países desarrollados es de aproximadamente un 25% de la población adulta.

En España, según los datos del estudio ControlPress 98, el control estricto de la presión arterial inferior a los 140/90 mmHg se alcanza sólo en el 16% de los enfermos tratados y, si no se es tan estricto, puede llegar hasta el 30% con presiones arteriales iguales o inferiores a 140/90. Estos resultados son similares a los obtenidos en la mayoría de los países europeos, a excepción del Reino Unido, donde los enfermos hipertensos controlados no llegan al 6%. Las razones de este fracaso terapéutico son variadas y diferentes, debemos señalar entre otras, supresión total o parcial del tratamiento, falta de concienciación de los enfermos, carencia de síntomas relativos a la presión arterial elevada o existencia de alguna circunstancia que dificulta la actuación del fármaco. Pero, sin duda alguna, una de las principales causas de este fracaso terapéutico es la aparición de efectos secundarios que predisponen a los enfermos a abandonar la medicación. Ante el fracaso de controlar la presión arterial con un solo medicamento existen tres posibilidades: 1.- Aumentar la dosis hasta la máxima recomendada, con el consiguiente incremento de los efectos secundarios; 2.- Cambiar el fármaco inicial por otro, también en monoterapia, o 3.- Combinar dos fármacos a dosis bajas, siendo esta última alternativa la propugnada en este libro.

Las combinaciones terapéuticas, incluso en dosis fijas, se están imponiendo en la tera-

péutica antihipertensiva, ya que a dosis más bajas de ambos fármacos, se producen menos efectos secundarios y cuando la combinación se hace de forma adecuada se potencian los efectos de los fármacos, ya que sus acciones son complementarias y no antagónicas. Los medicamentos elegidos deben tener un mecanismo de acción distinto y, a ser posible, complementario con el fin de reducir al máximo los distintos sistemas implicados en el desarrollo y mantenimiento de la hipertensión arterial.

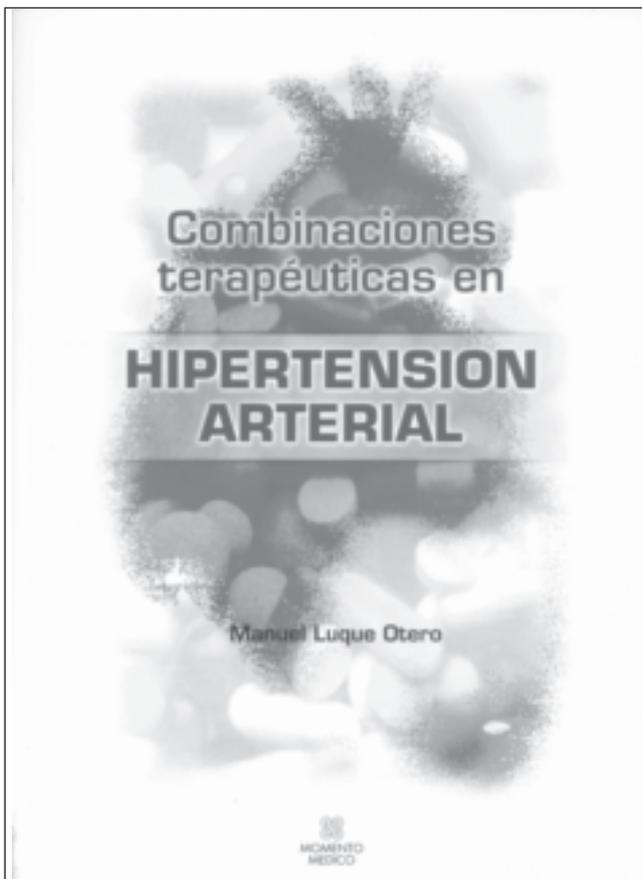
Se hace una revisión de las múltiples combinaciones terapéuticas que se pueden hacer con los medicamentos existentes, que son muchos. Unas combinaciones son más atractivas que otras porque tienen mecanismos de acción diferentes y compensan las posibles reacciones homeostáticas que limitan la acción de los fármacos.

En el momento actual, la combinación terapéutica es superior a la monoterapia según el estudio HOT, de 19.163 pacientes en los que las presiones arteriales

diastólicas se redujeron por debajo de 90 mm Hg en el 88% de los mismos, para lo cual fue necesario realizar combinaciones terapéuticas en el 70% de los casos.

El autor, el Dr. Manuel Luque Otero, Jefe de Servicio en el Hospital Clínico San Carlos, Madrid, y Ex-Presidente de la Sociedad Española de Hipertensión Arterial, tienen una experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial, contrastada por los muchos años de trabajo en su unidad. Esta publicación expone de forma atractiva y resumida las razones para utilizar las combinaciones terapéuticas con mayor asiduidad, lo cual es de agradecer.

Julen Ocharan-Corcuera
Especialista en Nefrología



INDICE DE ANUNCIANTES

Academia de Ciencias Médicas	Academia de Ciencias Médicas	28
Astra-Ilesa	Pulmicort-Terbasmin	20-21
BBK	Ahorro-inversión a su medida	2
Ferrer Internacional	Adofen	Contraportada
Laboratorios Robert - Grupo Ferrer	Vaslip 0,2	3.ª Cubierta
Osakidetza	Urgencias sanitarias de Bizkaia	2.ª Cubierta

.....

Boletín de inscripción ACADEMIA CIENCIAS MEDICAS DE BILBAO

Nombre y apellidos

Dirección nº piso puerta teléfono

Población Código postal Provincia

Abonaré la cuota anual de 6.000 pesetas por:

Banco

Caja de Ahorros

Sucursal nº (4 dígitos)

Cuenta corriente o de ahorro nº (10 dígitos)

* Rellene este boletín, recórtelo por la línea de puntos y envíelo a Academia Ciencias Médicas de Bilbao, Lersundi, 9, 5º - 48009 BILBAO. Teléfono 94-423 37 68. Fax 94-423 01 11

Gaceta Médica de Bilbao.

Normas para la presentación de trabajos

1. ASPECTOS GENERALES

1.1.—Gaceta Médica de Bilbao considerará para su publicación aquellos trabajos relacionados directamente con la Medicina y Cirugía en sus diferentes manifestaciones clínicas.

1.2.—No se aceptarán trabajos publicados anteriormente o presentados al mismo tiempo en otra revista. Todos los originales aceptados quedan como propiedad permanente de Gaceta Médica de Bilbao y no podrán ser reproducidos total o parcialmente sin permiso de esta Revista.

2. ORIGINALES

2.1.—Aspectos generales

La revista consta fundamentalmente de las siguientes secciones:

- 1) Originales
- 2) Notas clínicas
- 3) Cartas al Director

La revista incluye otras secciones como Editoriales, Revisiones, ¿Cuál es su diagnóstico?, Actualizaciones terapéuticas. Estos trabajos son escritos por el Comité de Redacción o por encargo a un cierto autor. Los autores que espontáneamente deseen colaborar en alguna de estas Secciones deben consultarlo previamente.

Los manuscritos deben presentarse mecanografiados a doble espacio, en papel blanco de tamaño folio o DIN A4, siendo papel de buena calidad y escrito por una sola cara, con un máximo de 30 líneas de 70 pulsaciones por línea.

Todas las hojas irán numeradas correlativamente en el ángulo superior derecho.

2.2.—Ordenación del material

Según sus características los trabajos seguirán el siguiente esquema:

- 1) Originales; introducción, material y métodos, resultados, discusión, agradecimientos y bibliografía.
- 2) Notas clínicas; introducción, observación clínica, discusión y bibliografía.
- 3) Cartas al Director; no precisan una división tan neta como en los anteriores apartados.

Como orientación general para cada una de ellas, el Comité de Redacción aconseja:

- a) Originales: 12 folios y un máximo de 12 ilustraciones o tablas.
- b) Notas clínicas: 6 folios y un máximo de 4 ilustraciones o tablas.
- c) Cartas al Director: 3 folios y un máximo de 2 ilustraciones o tablas.
- d) Revisiones: 12 folios y un máximo de 6 ilustraciones o tablas. En el caso de los trabajos originales y las notas clínicas, se deben incluir los siguientes componentes dispuestos según el orden que se indica: a) primera página; b) resumen en castellano de extensión aproximada de 150 palabras y palabras clave; c) resumen en inglés y palabras clave; d) texto ordenado según el tipo de trabajo; e) agradecimientos; f) bibliografía. Cada uno de estos apartados debe iniciarse en hoja nueva sin perderse el orden correlativo de numeración de los mismos en su conjunto. En todos los casos y en la primera página del trabajo se indicarán los siguientes datos y en este orden: título en castellano y en inglés, apellidos de los autores e inicial del nombre, nombre y dirección del centro donde se ha realizado. Si se desea se puede hacer mención de los cargos de los autores mediante la correspondiente llamada a pie de página. El resumen debe ser de una extensión aproximada de 150 palabras e incluirá:

- a) el propósito del estudio.
 - b) los procedimientos utilizados y los hallazgos principales.
 - c) las conclusiones más relevantes poniendo énfasis en lo que de nuevo o relevante aporta al mismo. Debe permitir comprender la esencia de los propósitos, resultados y conclusiones del trabajo sin necesidad de leerlo en su totalidad y no incluirá material o datos no contenidos en el mismo. Las palabras clave son de 3 a 10 palabras o frases cortas. siempre que sea posible deben utilizarse términos empleados en el Index Medicus (Medical Subject Headings). Las palabras clave se situarán después del resumen.
- 2.3.—Estructuras de los trabajos
- Los trabajos originales se estructuran en los siguientes apartados:
- a) INTRODUCCION. Constituye la explicación necesaria para comprender el texto que sigue a continuación, debe ser lo más breve posible, no es una revisión del tema ni una discusión adelantada.
 - b) MATERIAL Y METODOS. Deben indicarse en este apartado el centro donde se ha realizado el experimento o investigación, el tiempo que ha durado, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utiliza-

das, proporcionando los detalles suficientes para que una experiencia determinada pueda repetirse sobre la base de esta información. Deben referenciarse los métodos estadísticos utilizados. conviene indicar, cuando se trate de experimentos realizados en humanos, que los procedimientos seguidos estaban autorizados por el Comité de Ensayos Clínicos e Investigación de la Institución correspondiente o la normativa ética observada. Los fármacos y productos utilizados deben citarse con nombres genéricos, vía de administración y duración de la misma. No deben utilizarse nombres de pacientes ni iniciales ni números de historia que puedan permitir la identificación de las personas. Se recomienda realizar un esfuerzo en el intento de referenciar el tipo de búsqueda y selección bibliográfica seguido para justificar la bibliografía aportada.

c) RESULTADOS. Relatan, sin interpretar, las observaciones efectuadas y deben presentarse en una secuencia lógica con el apoyo de tablas y figuras. Deben evitarse repeticiones innecesarias de los resultados en el texto que ya figuren en las tablas y limitarse a resaltar los datos más relevantes.

d) DISCUSION. Debe focalizarse en los aspectos más importantes del estudio y en las conclusiones que se derivan del mismo, no extendiéndose en conceptos o hipótesis que no son objeto del propio estudio realizado. Es el apartado en que los autores ofrecen sus opiniones sobre el estudio realizado en base a:

—comentario del significado y aplicación práctica de los resultados.

—valoración de la posible inconsistencia de la metodología y razones por las que pueden ser válidos los resultados.

—la relación con publicaciones similares y comparación entre áreas de acuerdo y desacuerdo, evitando una innecesaria repetición de datos ya aportados en los resultados.

—las indicaciones y directrices para ulteriores investigaciones.

e) AGRADECIMIENTOS. Cuando se considere necesario se citará a las personas, centro o entidades que hayan colaborado o apoyado la realización del trabajo. Los autores son responsables de la obtención del permiso necesario de las personas o entidades citadas, dado que los lectores pueden inferir que estas respaldan los datos y conclusiones del trabajo.

3. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Las referencias bibliográficas se presentarán en hojas aparte, con numeración correlativa por orden de citación en el texto. En el texto del manuscrito constará siempre la cita en números arábigos situados entre paréntesis. Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con la List of Journals Indexed del Index Medicus (publicadas en cada número de enero). No se emplearán frases imprecisas como citas ni "observaciones no publicadas", "comunicación personal" o similares, aunque pueden citarse en el texto (entre paréntesis). Las citas deberán comprobarse sobre los artículos originales y se ordenarán según los "Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas biomédicas" (1).

Entre las citas más habituales:

A) REVISTAS

1. Artículo habitual de revista. Citar todos los autores si son seis o menos, si son siete o más, citar los seis primeros y añadir et al. Jacobs NF, Kraus SJ. Gonococcal and nongonococcal urethritis in men: clinical and laboratory differentiation. Ann Intern Med 1975; 82: 7-121.
2. Trabajo publicado por una corporación. Working Group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection. Neurology 1991; 41: 778-85.
3. Autor desconocido (anónimo). Epidemiology for primary health care. Int J Epidemiol 1976; 5: 224-5.
4. Suplemento de un volumen. Carpenter YA. Indications for nutritional support. Gut 1986; 27 Suppl 1: 14-7.
5. Artículo aceptado pendiente de ser publicado. Ponder BAJ. Molecular genetics of cancer. Br Med J. En prensa.

B) LIBROS Y OTRAS MONOGRAFIAS

1. Autor(es) personal(es): Eissen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5.ª ed. Nueva York: Harper & Row, 1974: 406.
2. Editor(es), recopilador(es) como autor(es): Dausset J, Colombani J, editores. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973: 12-8.

3. Capítulo de un libro:

Johnson WG. Genetic principles. En: Gomez MR, editor. Neurocutaneous diseases: a practical approach. Boston: Butterworths, 1987: 1-8.

4. Actas de conferencias:

Vivian VL, editor. Child abuse and neglect: a medical community response. Proceedings of the First AMA National Conference on Child Abuse and Neglect; 1984 Mar 30-31; Chicago. Chicago: American Medical Association, 1985.

C) PUBLICACIONES DE OTRO TIPO

1. Artículo de un periódico:

Rensberger B, Specter B. CFCs may be destroyed by natural process. The Washington Post 1989 Ag 7; Secc A: 2 (col. 5).

4. MATERIAL ICONOGRAFICO

—Tablas

Mecanografiar cada tabla en hojas individuales a doble espacio. Numerar las tablas consecutivamente, en números arábigos, según el orden de mención en el texto. Situar el texto explicativo de la tabla a pie de página y no en la cabecera. Explicar en las notas al pie todas las abreviaturas y siglas utilizadas. Debe procurarse que sean claras y que contengan el mínimo de datos imprescindibles para su comprensión. Comprobar que las tablas se citan en el texto. Para emplear datos de otra fuente, se debe obtener el permiso y mencionarlo en el agradecimiento.

—Figuras

Numerarlas de manera correlativa y conjunta como figuras. Las fotografías sólo se aceptarán en blanco y negro, en papel satinado y preferentemente en tamaño 9x12 centímetros. Para la publicación de fotografías en color consultar con la secretaria de la Academia de Ciencias Médicas. El límite para el número de las mismas se ha especificado al exponer las características de cada Sección de la Revista. Debe buscarse un máximo de contraste para lograr una buena reproducción. Al dorso de cada fotografía se anotará en una etiqueta adhesiva o suavemente con lápiz el número de la figura, apellido del autor y título abreviado del trabajo. No se aceptarán xerocopias, diapositivas ni negativos de radiografías.

Los gráficos deben ser de excelente calidad, ya que en caso contrario no serán admitidos. El límite de número ha sido también especificado anteriormente.

Tanto gráficos como fotografías se remitirán en sobre aparte, acompañados de una hoja, en los que se incluirán los pie de cada gráfico o fotografía, identificándolos convenientemente mediante el número de figura correspondiente a cada una de ellas.

5. ENVIO DEL MANUSCRITO

Enviar por correo el original y dos copias (salvo de fotografías) en un sobre de papel grueso junto a una carta dirigida al Redactor Jefe de la Gaceta Médica de Bilbao. Academia de Ciencias Médicas. c/ Lersundi, 9 - 48009 Bilbao. Se agradecería asimismo el envío del artículo en soporte informático, bien en formato PC o MAC, asimismo indicando el programa con el cual está hecho y versión del programa.

El Comité de Redacción acusará recibo de los trabajos enviados a la Revista e informará a los autores acerca de la aceptación de los originales o de las modificaciones que juzgue necesario que deban introducirse para poder ser publicados.

Todos los artículos originales, así como los solicitados por encargo serán revisados anónimamente por el Comité de Redacción y/o por autores expertos designados por éste. En base a esta revisión el Comité de Redacción se reserva el derecho de rechazar aquellos originales que no juzgue apropiados, así como proponer modificaciones de los mismos cuando lo juzgue necesario. En caso de aceptación el autor firmante en primer lugar recibirá una prueba impresa del artículo para su corrección, que deberá devolver, una vez revisada, al Redactor Jefe en el periodo de siete días.

Una vez publicado el artículo se enviará al autor firmante en primer lugar 10 separatas del mismo libres de todo gasto. Para recibir un número superior se requiere un acuerdo previo con el Jefe de Redacción.

(1) Para una mayor información el Comité de Redacción aconseja consultar los: "Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas biomédicas" Med Clin (Bar) 1997; 109: 756-763.