



Punción aspiración con aguja fina de lesiones de la glándula mamaria guiada por ecografía. Revisión de nuestra experiencia.

Francis Elena Escalante Durán ¹ .

Nelson Vitale ² .

Oriana Escalante ³ .

¹Médico Cirujano, Especialista en Ecosonografía Diagnóstica. Magister en Investigación Educativa. Coordinadora de Imagenología del Departamento de Ciencias Morfológicas y Forenses. Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas. Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo. Bárbula, Estado Carabobo prin20001@yahoo.com

²Médico Cirujano. Especialista en Cirugía General y Mastología Hospital Metropolitano del Norte. Naganagua. Edo. Carabobo.

³Estudiante del 5to año de medicina. Universidad de Carabobo.

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 19 de Noviembre del 2012 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

En la patología mamaria la punción aspiración con aguja fina (PAAF) continúa siendo una técnica de gran valor, más aun cuando se realiza guiada por una técnica de imagen. El presente estudio tuvo como propósito evaluar la experiencia en una consulta privada de ecografía en el Hospital metropolitano del Norte, Naguanagua, Estado Carabobo, del uso de PAAF guiada por ultrasonido, a través de un análisis retrospectivo y descriptivo, durante el período comprendido entre Enero 2005-Diciembre 2009. El total de las citologías revisadas fue 545. La incidencia de cáncer de mama fue del 1,10% y un 2% resultó con atipias. El grupo por edad con mayor frecuencia de cáncer fue el comprendido entre los 33 y 42 años. El cáncer se encontró con mayor frecuencia en la mama derecha. Todos los casos positivos de cáncer fueron sospechados por la ecografía previa y fueron debidamente categorizadas por BIRADS. Se demostró la transcendencia de la ecografía como guía imagenológica en la PAAF y en la valoración de las lesiones mamarias. Se deben realizar investigaciones de este tipo que permitan tener un control de calidad sobre la técnica.

PALABRAS CLAVE: Punción, citología, ecografía, biopsia percutánea, patología mamaria, BIRADS.

FINE NEEDLE ASPIRATION OF BREAST LESIONS WITH ULTRASOUND GUIDANCE. REVIEW OF OUR EXPERIENCE.

SUMMARY

In assesing Breast disease, fine-needle aspiration (FNA) technique continues to be a valuable one, even more when it is performed guided by an imaging technique. The present study was aimed to evaluate the experience in a private practice in Hospital Metropolitano del Norte, Naguanagua, Estado Carabobo, of ultrasound-guided FNA using ultrasound, through a retrospective and descriptive analysis, during the period January 2005-December 2009. A total of 545 cytologies were revised. The incidence of breast cancer was 1.10% and 2% resulted atypias. The age group with the highest incidence of cancer was between 33 and 42 years old. Cancerous lesions were most often found in the right breast. All positive cases of cancer were suspected by a previous ultrasound and were appropriately categorized by BIRADS. It demonstrated the significance of ultrasound to guided FNA and evaluate breast lesions. More research is needed to determine quality control on this type of technique.

KEY WORDS: Fine-needle aspiration, ultrasound, breast disease, BI-RADS

PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA DE LESIONES DE LA GLÁNDULA MAMARIA GUIADA POR ECOGRAFÍA. REVISIÓN DE NUESTRA EXPERIENCIA.

INTRODUCCIÓN

La causa más común de muerte por cáncer en mujeres en el mundo es el cáncer de mama. (1,2,3) En México y algunos países latinoamericanos se observa una alta tasa de mortalidad que se ha duplicado en los últimos 20 años. (4) En Venezuela para el año 2009, el cáncer de mama ocupó el segundo lugar de muertes por cáncer diagnosticadas, en mujeres en edades

comprendidas entre 25 y 64 años, con un total de 1069 muertes por ésta causa según cifras del Ministerio del Poder Popular para la Salud ⁽⁵⁾ evidenciándose un aumento discreto con respecto al año 2008 en el que solo fueron 1000 casos. El cáncer de mama es un problema de una magnitud cada vez mayor en regiones de bajos recursos, observándose un incremento hasta del 5% anual.⁽⁶⁾ Hay evidencias que respaldan que el diagnóstico precoz del cáncer de mama es definitivamente lo que permite lograr su curación y aumentar la sobrevivencia de las pacientes que lo padecen. En el año 2002 la Iniciativa Mundial de Salud de la Mama (BHGI) convocó a un grupo de expertos en cáncer de mama para formular una serie de recomendaciones para países con recursos limitados, conocida como primera Conferencia Cumbre Mundial de Consenso sobre Atención Internacional de la Salud de la Mama, allí los expertos coincidieron en la necesidad de contar con un diagnóstico anatomopatológico antes de iniciar el tratamiento del cáncer de mama, sugiriendo la elección entre los métodos de punción por aspiración con aguja fina, biopsia con aguja gruesa y biopsia quirúrgica dependiendo de la disponibilidad de los mismos y la pericia de quien lo realice. A principios del año 2005 un nuevo grupo internacional de expertos ratifica nuevamente las recomendaciones del consenso, quienes además estratifican los métodos diagnósticos en cuatro niveles ⁽⁶⁾.

La punción con aguja fina aspirativa para estudio citológico se conoce como PAAF, es un método sencillo, rápido, eficaz, económico y el menos agresivo de las biopsias percutáneas, posee una gran especificidad y sensibilidad diagnóstica y permite resolver satisfactoriamente varias patologías mamarias, se puede realizar en un consultorio.^(4,6,7,8,9) La técnica consiste en aplicar maniobras aspirativas mientras el extremo de la aguja está situado en la lesión a estudiar, el mecanismo aspirativo se realiza mediante el émbolo de una jeringa, con o sin el uso de pistola portajeringa o mediante equipos aspiradores. Para disminuir los riesgos de neumotórax debe evadirse la trayectoria perpendicular de la aguja, no se debe aplicar aspiración durante el trayecto de entrada ni la extracción de la aguja, cuando el extremo distal de la aguja se encuentre en la lesión es preciso aplicar movimientos a la aguja con aspiración sostenida. Cuando se utiliza guía ecográfica se recomienda variar el ángulo de incidencia de la aguja, permitiendo así la obtención de una muestra más representativa.⁽⁴⁾ La sensibilidad de la citología con aguja fina es de 85%-88% y mejora con guía ecográfica.⁽⁴⁾ Es el método más rentable si se realiza adecuadamente. Su desventaja consiste en la necesidad de contar con un personal capacitado para obtener el material adecuado y que realice la interpretación competente de los hallazgos citológicos, es el más dependiente de todos los procedimientos de biopsia percutánea.^(4,6,8)

Se han desarrollado procedimientos intervencionistas guiados por técnicas de imagen como la ecografía y la resonancia con el objetivo de conseguir un diagnóstico preciso y localizar prequirúrgicamente las lesiones no palpables.⁽¹⁰⁾ Dentro de las indicaciones de la ecografía se encuentra el de guía de exploraciones intervencionistas para dirigir la inserción de la aguja en la aspiración de quistes, drenajes, localización preoperatoria, citología por aspiración con aguja fina, ofreciendo ventajas sobre otros métodos por su bajo costo, la excelente tolerancia por parte de las pacientes y la habilidad para inyectar, y aspirar material citológico.^(6,11,12,13)

Existe una clasificación del Colegio Americano de Radiología que estandariza las imágenes halladas en la mamografía, en la ecografía y resonancia magnética denominado Sistema de informes y registros de datos de imagen de mama (BI-RADS) con el cual se clasifican las lesiones mamarias. Este sistema facilita la descripción de las imágenes y las recomendaciones de conductas y estudios histopatológicos. ^(14,15) Las categorías de evaluación BI-RADS van desde 0 hasta la 6. El BI-RADS 0 indica que se necesitan estudios de imágenes adicionales, la categoría 1 es negativa, la valoración es completa, el BI-RADS 2 significa que los hallazgos son benignos. La categoría BI-RADS 3 es sugestiva de benignidad y sugiere control en 6 meses. Se encontró que dentro de las indicaciones actuales de la PAAF se encuentra el manejo de las lesiones nodulares BI-RADS 3.⁽⁸⁾ La Categoría 3 son lesiones con hallazgos probablemente benignos y se recomienda control a corto plazo, por ejemplo un fibroadenoma. Estudios multicéntricos han confirmado que con este tipo de lesiones es seguro el efectuar controles en lugar de una biopsia, sin embargo cada vez se efectúan más controles avanzados como actitud recomendada.⁽¹⁴⁾ La categoría 4 tiene una probabilidad intermedia de cáncer y va desde el 3% al 94%, generalmente este tipo de lesiones requiere diagnóstico citológico o histológico, se pueden subdividir en baja "a", intermedia "b" y alta "c".^(14,15) La categoría 5 es una lesión altamente sospechosa de malignidad, es definida como clásica de cáncer, tienes un valor predictivo positivo del 95% y por último la categoría BI-RADS 6 se reserva para cuando la lesión tiene una biopsia previa.^(14,15)

La correlación de los hallazgos por imagen y la anatomía patológica es una importante función que se debe llevar a cabo en un servicio donde se realicen estudios diagnósticos de imagenología de la mama.^(8,16) La biopsia percutánea con aguja fina nos brinda importante información diagnóstica con la mínima agresión para las pacientes que sufren diferentes tipos de patología mamaria y facilita la toma de decisiones terapéuticas, si este procedimiento es guiado por ecografía se mejora considerablemente la técnica, sobre todo en lesiones no palpables, siendo un factor determinante para realizar diagnósticos más exactos, ^(6,7,17) Pero su uso es un tema de controversia entre algunos especialistas, a pesar de sus ventajas, por el inconveniente de que depende directamente del operador y del anatomopatólogo que interprete la muestra, además de la aparición de técnicas más avanzadas como la biopsia de aguja de corte entre otras. ^(4,8) Cabe resaltar, que el especialista en imágenes debe poseer un apropiado conocimiento de la patología para interpretar las imágenes, y el patólogo tiene que instruirse en las técnicas de imagen, para saber qué lesiones diagnosticadas por las imágenes son las que va buscar.⁽¹⁸⁾

De allí nació el interés de la presente investigación, con el propósito de evaluar nuestra experiencia, estableciendo el tipo de lesiones de la glándula mamaria diagnosticadas por PAAF guiada por ecografía, determinar el porcentaje de las muestras inadecuadas y verificar la correspondencia de los diagnósticos de la citología con los de la ecografía y en algunos casos la correlación de las imágenes de la ecografía previa y la citología.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es de tipo retrospectivo y descriptivo, donde se evaluaron todas las

punciones por aspiración con aguja fina guiadas por ecografía, que se realizaron en una consulta privada de ecografía en el Hospital Metropolitano del Norte, Naguanagua, Estado Carabobo, en el período comprendido entre Enero del año 2005 y Diciembre del año 2009. Las citologías fueron evaluadas en dos centros de Diagnóstico Anatomopatológico del mismo centro clínico. Se establecieron como criterios mínimos de inclusión en este estudio, la disponibilidad de la ficha de la punción mamaria con resumen clínico, nombre y edad de la paciente, reporte de la citología, informe de la ecografía previa.

Las pacientes fueron referidas para punción de una consulta de mastología del mismo centro asistencial. Las muestras de las citologías fueron tomadas bajo la técnica de PAAF guiada por ecografía, en trabajo conjunto del médico ecografista y del médico mastólogo. Se utilizó equipo de ecografía de alta resolución modelo Logiqbook, General Electric ® con sistema doppler color, y transductor lineal multifrecuencial de 7.5 a 10MHz, las pacientes eran colocadas en decúbito dorsal con los brazos detrás de la nuca, previa asepsia y antisepsia del área y el transductor, se procedía a buscar ecográficamente la lesión, y se realizaba la punción con una aguja de 21 gauge. Se efectuaron de 1 a 2 punciones del mismo nódulo en el caso de las lesiones sólidas, aspirando en forma de abanico, el material obtenido era inmediatamente extendido en láminas portaobjetos y fijado con laca de pelo rica en alcohol, en el caso de lesiones líquidas se procedía a la aspiración completa y el material obtenido se enviaba en inyectadora en fresco. En las unidades de diagnóstico de anatomía patológica, realizaron los extendidos de las inyectadoras del material en fresco, y al igual que con los extendidos fueron coloreados con hematoxilina y eosina.

Se revisaron los reportes de citología y estudios ecográficos de cada paciente. Los resultados de la citología se clasificaron en lesiones no proliferativas, proliferativas sin atipia, lesiones proliferativas con atipia, malignas, negativo para células malignas, muestras inadecuadas y lesiones inflamatorias. Se hizo una distribución por grupos etarios, se agruparon pacientes por edades y resultados de citología. Para realizar la correlación citología-ecografía se tomó en cuenta el diagnóstico citológico y del resultado de las ecografías la clasificación de la lesión por imagen ecográfica en el sistema de BI-RADS y la presunción diagnóstica.

Los resultados obtenidos se agruparon en tablas de distribución de frecuencia y asociación, se analizaron a través de porcentajes.

RESULTADOS

Se realizó punción aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido a 382 pacientes, las mismas presentaban lesiones unilaterales o bilaterales, palpables y no palpables descritas en estudios ecográficos y/o mamográficos previos. Se revisaron 545 informes de citología, se encontró que el principal reporte de citología fue el de lesiones no proliferativas de la mama, con un total de 330 casos representando el 60,55% de las citologías revisadas, seguidas de 184 (33,76%) casos negativos para células malignas, se encontraron un total de 11 casos de lesiones proliferativas con atipia, lo que corresponde al 2,02% y 6 casos de citologías reportaron malignidad lo que se correspondió con el 1,10%. La mayor incidencia de lesiones

se presentó en la mama izquierda. Las lesiones malignas predominaron en la mama derecha. (Tabla 1).

DIAGNÓSTICO	MAMA DERECHA	MAMA IZQUIERDA	TOTAL	PORCENTAJE
LESIONES NO PROLIFERATIVAS	163	167	330	60,55%
NEGATIVO PARA CELULAS MALIGNAS	86	98	184	33,76%
LESIONES PROLIFERATIVAS CON ATIPIA	4	7	11	2,02%
MUESTRAS INADECUADAS	4	6	10	1,83%
LESION MALIGNA	5	1	6	1,10%
LESIONES PROLIFERATIVAS SIN ATIPIA	0	4	4	0,73%
TOTAL DE CITOLOGIAS	262	283	545	100%

Tabla 1. Clasificación de los reportes de las citologías realizadas con PAAF de la glándula mamaria ecoguiada, en el período Enero 2005 - Diciembre 2009

De las 330 lesiones no proliferativas encontradas el primer lugar lo ocuparon los quistes y la condición fibroquística con 236 citologías lo que representa el 71,73%. Figura 1 y 2. En segundo lugar se encontró el fibroadenoma simple con 67 casos para un 20,30%. Figura 3 y 4. Hubo un total de 19 citologías en las cuales no se especificaba el tipo de enfermedad no proliferativa encontrada siendo el 5,76%, cuatro (4) fueron compatibles con ectasia ductal (1,21%), tres (3) lesiones papilares únicas con un 0,91%. (Tabla 2) Dentro de las lesiones inflamatorias y otros diagnósticos se encontraron cuatro (4) seromas y una (1) mastitis.

DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
CONDICION FIBROQUISTICA/QUISTES	236	71,52%
FIBROADENOMA SIMPLE	67	20,30%
ENFERMEDAD NO PROLIFERATIVA (NO ESPECIFICADA)	19	5,76%
ECTASIA DUCTAL	4	1,21%
LESION PAPILAR UNICA	3	0,91%
MASTITIS	1	0,30%
TOTAL	330	100,00%

Tabla 2. Citologías con lesiones no proliferativas realizadas con PAAF de la glándula mamaria ecoguiada. Período: Enero 2005 - Diciembre 2009



Figura 1.

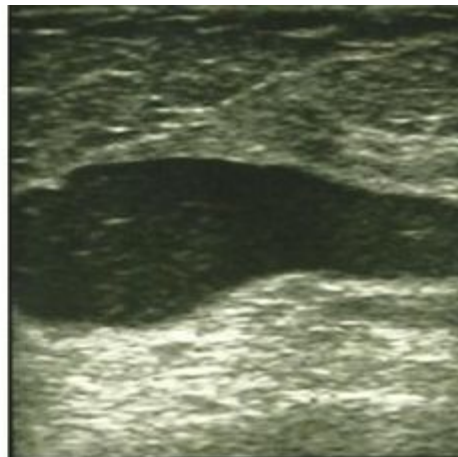


Figura 2.

Figuras 1 y 2. Ecografía: Imágenes quísticas descritas en la misma mama de una paciente. Categoría BI-RADS 2. Resultado de la Citología: Compatible con Quistes.



Figura 3. Ecografía: Imagen de nódulo sólido de contorno lobulado, sugestivo ecográficamente de Fibroadenoma, categoría BI-RADS 3. Resultado de la Citología: Fibroadenoma Mamario.

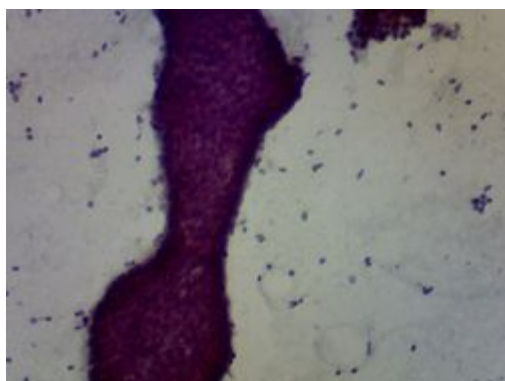


Figura 4. Citología de la lesión descrita en la figura 3: Fibroadenoma mamario, cúmulo de células epiteliales ductales, muy cohesivas, escaso citoplasma, núcleos hipercromáticos, regulares uniformes, cromatina densa, cúmulos celulares bien delimitados, fondo claro. Aumento 10X

Al revisar las 11 lesiones proliferativas con atipia, el 45,45% resultó hiperplasia ductal atípica y mientras que el mismo porcentaje fue descrito como lesión del epitelio ductal leve, una (1) resultó ser un fibroadenoma con atipia para el 9,09% restante. (Tabla 3)

DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
HIPERPLASIA DUCTAL ATIPICA	5	45,45%
LESION DEL EPITELIO DUCTAL CON ATIPIA LEVE	5	45,45%
FIBROADENOMA CON ATIPIA	1	9,09%
TOTAL	11	100%

Tabla 3. Diagnósticos citológicos con atipia realizadas con PAAF de la glándula mamaria ecoguiada, período comprendido entre Enero 2005 - Diciembre 2009

En cuanto a las lesiones proliferativas sin atipia, el 75% fueron hiperplasia ductal típica y un caso resultó fibroadenoma con lesión papilar para el 25% restante. (Tabla 4)

DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
HIPERPLASIA DUCTAL TIPICA	3	75,00%
FIBROADENOMA CON LESION PAPILAR	1	25,00%
TOTAL	4	100%

Tabla 4. Diagnósticos citológicos de lesiones proliferativas sin atipia realizadas con PAAF de la glándula mamaria ecoguiada, en el período comprendido entre Enero 2005 - Diciembre 2009

Del total de las seis (6) lesiones que resultaron malignas, el diagnóstico de adenocarcinoma obtuvo el mayor porcentaje 66,6% y el segundo lugar lo ocupó la neoplasia epitelial maligna con un 33,33%. (Tabla 5)

DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ADENOCARCINOMA	4	66,67%
NEOPLASIA EPITELIAL MALIGNA	2	33,33%
TOTAL	6	100%

Tabla 5. Resultados de citologías malignas realizadas con PAAF de la glándula mamaria ecoguiada, en el período comprendido entre Enero 2005 - Diciembre 2009.

En cuanto a la distribución por grupos de edad se encontró que el mayor número de pacientes fue el comprendido entre 33 y 42 años. (Tabla 6) La paciente más joven a la cual se le realizó punción fue de 13 años encontrándose en la citología enfermedad no proliferativa de la mama y la de mayor edad fue de 83 años cuyo resultado fue condición fibroquística. La paciente más joven con resultado de fibroadenoma fue a los 16 años y con adenocarcinoma fue a los 38 años. La paciente de mayor edad con cáncer fue de 62 años.

DISTRIBUCION POR EDADES	MALIGNAS	SOPECHOSAS	BENIGNAS	INADECUADAS	TOTAL	PORCENTAJE
13 A 22	0	0	18	1	19	4,97%
23 A 32	0	0	89	2	91	23,82%
33 A 42	3	5	111	2	121	31,68%
43 A 52	2	6	95	3	106	27,75%
53 A 62	1	0	29	1	31	8,12%
63 A 72	0	0	11	1	12	3,14%
73 A 83	0	0	2	0	2	0,52%
TOTAL	6	11	355	10	382	100%

Tabla 6. Distribución por grupos de edad de las citologías realizadas con PAAF de la glándula mamaria ecoguiada, en el período comprendido entre Enero 2005 - Diciembre 2009

Del total de las 372 muestras adecuadas el 1,61% resultaron malignas, siendo el grupo con mayor frecuencia el comprendido entre los 33 y 42 años, con tres casos. Tabla 7.

DISTRIBUCION POR EDADES	MALIGNAS	PORCENTAJE DE MALIGNAS	TOTAL DE MUESTRAS
13 A 22	0	0	18
23 A 32	0	0	89
33 A 42	3	2,52%	119
43 A 52	2	1,94%	103
53 A 62	1	3,33%	30
63 A 72	0	0	11
73 A 83	0	0	2
TOTAL	6	1,61%	372

Tabla 7. Distribución por grupos de edad de las citologías que resultaron malignas con PAAF de la glándula mamaria ecoguiada, período comprendido entre Enero 2005 - Diciembre 2009

De las lesiones categorizadas como BI-RADS 2 en 143 en donde el diagnóstico presuntivo era quiste y/o condición fibroquística se encontró coincidencia con el reporte de la citología, al igual que en 4 seromas y 1 ectasia ductal. En tres de los casos la presunción diagnóstica fue diferente al informe de la citología y en 5 la muestra fue insuficiente. (Tabla 8)

En cuanto a las ecografías que reportaron lesiones quísticas complejas y/o sólidas categorizadas como BI-RADS 3, el resultado de la citología fue negativo para células malignas en 125 casos y dentro de los diagnósticos ecográficos presuntivos se encontraban nódulos sólidos a precisar, fibrolipomas, fibroadenomas, necrosis grasa. Noventa y tres (93) de las citologías reportaron quistes y/o condición fibroquística, sesenta y siete (67) imágenes en las que se presumía fibroadenoma coincidieron con el mismo diagnóstico en la citología. En Cincuenta y nueve (59) de las lesiones ecográficas clasificadas en este grupo la citología reportó diagnósticos descriptivos de componentes celulares e intersticiales de la mama, dentro de ellos se encontraron los siguientes: Células adiposas, núcleos desnudos, células ductales típicas, células espumosas. (Tabla 8)

En diecinueve (19) nódulos sólidos BI-RADS 3, en la citología se encontró el diagnóstico de enfermedad no proliferativa sin especificarla, un (1) quiste complejo fue reportado en la citología como lesión papilar única, un (1) quiste espeso fue diagnosticado citológicamente como mastitis, tres (3) nódulos sólidos fueron reportados en la citología como hiperplasia ductal típica, un (1) nódulo sólido se informó en la citología como fibroadenoma con lesión papilar, en cinco (5) casos las muestras fueron inadecuadas.(Tabla 8)

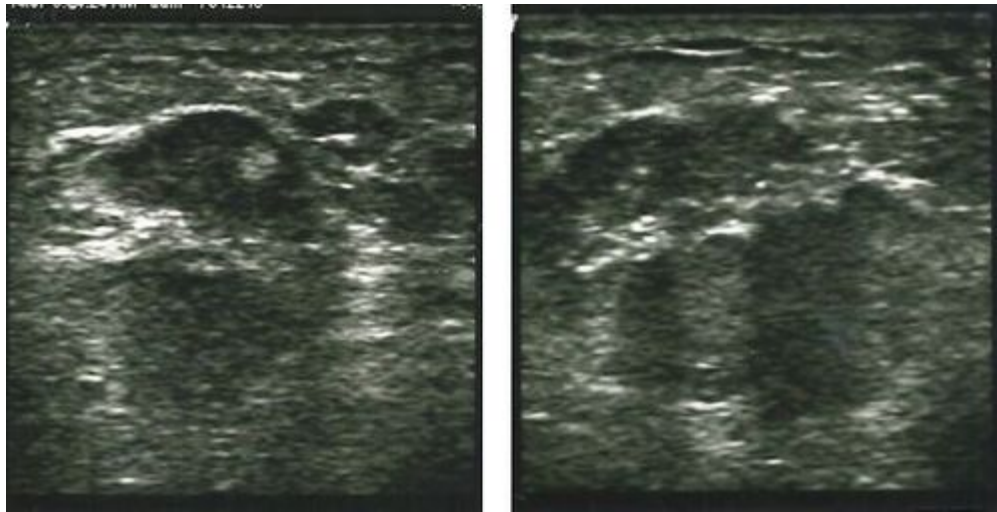
DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO /DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO	CONDICION FIBROQUÍSTICA/ QUISTES BIRADS 2	SEROMAS	ECTASIA DUCTAL BIRADS 2	LESION QUISTICA Y/O SOLIDA BIRADS 3	LESION SOSPECHOSA BIRADS 4	LESION SOSPECHOSA BIRADS 5
CONDICION FIBROQUISTICA/QUISTES	143	0	0	93	0	0
FIBROADENOMA SIMPLE	0	0	0	67	0	0
ECTASIA DUCTAL	1	0	1	2	0	0
LESION PAPILAR UNICA	1	0	0	1	1	0
MASTITIS	0	0	0	1	0	0
HIPERPLASIA DUCTAL TIPICA	0	0	0	3	0	0
FIBROADENOMA CON LESION PAPILAR	0	0	0	1	0	0
HIPERPLASIA DUCTAL ATIPICA	0	0	0	0	5	0
LESION DEL EPITELIO DUCTAL CON ATIPIA LEVE	0	0	0	0	5	0
FIBROADENOMA CON ATIPIA	0	0	0	0	1	0
ADENOCARCINOMA	0	0	0	0	2	2
NEOPLASIA EPITELIAL MALIGNA	0	0	0	0	1	1
NEGATIVO PARA CELULAS MALIGNAS	0	0	0	125	0	0
MUESTRA INSUFICIENTE/EXTENDIDO HEMORRAGICO	4	0	1	5	0	0
SEROMAS	0	4	0	0	0	0
DESCRIPTIVOS	0	0	0	59	0	0
ENFERMEDAD PROLIFERATIVA NO ESPECIFICADA	0	0	0	19	0	0
TOTAL	149	4	2	376	15	3

Tabla 8. Correlación del diagnóstico ecográfico presuntivo y el diagnóstico citológico de las PAAF ecoguiada, en el período comprendido entre Enero 2005 - Diciembre 2009

En las lesiones categoría BI-RADS 4, se encontraron siete (7) consideradas como BI-RADS 4a y en la citología se reportaron como: Una (1) lesión papilar única, un (1) fibroadenoma con atipia (Fig 5), cinco (5) hiperplasias ductales atípicas. Ecograficamente de las informadas como BI-RADS 4b por citología se diagnosticaron: Cinco (5) lesiones epiteliales ductales con atipia leve (Fig.6 y 6.1) y una (1) Neoplasia maligna.



Figura 5. Imagen ecográfico de nódulo sólido, ecoestructura heterogénea, categorizado como BI-RADS 4 a. Resultado de la citología: Fibroadenoma con atipia citológica discreta.



A

B

Figura 6. A y B Ecografía: Lesión sólida clasificada como BI-RADS 4 b. Resultado Citología: Lesión proliferativa del epitelio ductal, con atipia citológica, recomendación estudio histológico definitivo.

De las categorizadas como BI-RADS 4c se encontraron por citología dos (2) adenocarcinomas. (Figuras 7 y 8)



Figura 7. Ecografía: La paciente presentaba lesiones multifocales, en la figura se muestra la de mayor tamaño de contenido heterogéneo con calcificaciones, clasificada como BI-RADS 4 c. Resultado de la citología: Adenocarcinoma.

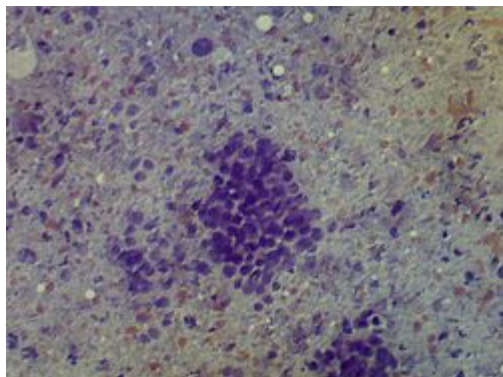


Figura 8. Citología de la lesión descrita en la figura 7, Adenocarcinoma ductal infiltrante, mayor cantidad de células epiteliales ductales atípicas, detalle de la variación de forma y tamaño, cromatina dispersa, fondo hemorrágico, las células se dispone en cúmulos irregulares. 40X.

En las tres lesiones ecográficas categoría BI-RADS 5, el diagnóstico citológico fue maligno correspondiéndose con dos (2) adenocarcinomas y una (1) neoplasia epitelial maligna. (Figura 9 y 10)



Figura 9. Ecografía Nódulo sólido de márgenes angulados, marcadamente hipoeoico, clasificado como BI-RADS 5. Resultado de Citología: Adenocarcinoma.

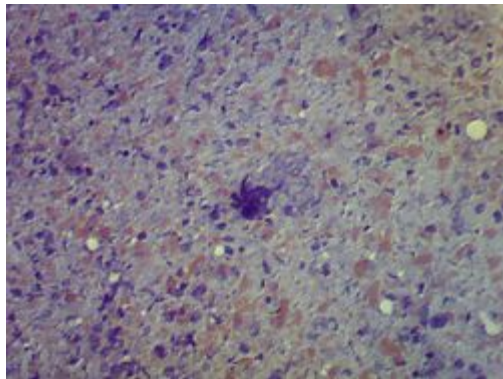


Figura 10. Citología de la lesión descrita en la figura 9, Adenocarcinoma ductal infiltrante, cúmulo de células epiteliales, atipias hipercromáticas, con variación nuclear. 40X.

BIRADS	BENIGNAS	MALIGNAS	SOSPECHOSAS	INADECUADAS	TOTAL	PORCENTAJE
BIRADS 2	193	0	0	6	199	52,36%
BIRADS 3	161	0	0	4	165	43,19%
BIRADS 4	1	3	11	0	15	3,66%
BIRADS 5	0	3	0	0	3	0,79%
TOTAL	355	6	11	10	382	100%

Tabla 9. Asociación de BI-RADS ecográficos con las citologías obtenidas por PAAF ecoguiada.

Las imágenes ecográficas categorizadas como BI-RADS 2 y 3 fueron 364 de las cuales 354 resultaron benignas, representando el 97,25 % de estas, en cuanto a las categorizadas como BI-RADS 4 y 5 fueron un total de 18 de las cuales 6 resultaron malignas con un 33,33% y 11

sospechosas de malignidad con un 61,11%.

DISCUSIÓN

El primer reporte de PAAF guiada por ultrasonido fue a mediados de 1980.⁽¹³⁾ Han pasado ya varias décadas y la citología por PAAF sigue siendo el método más común después de los estudios por imágenes de la mama en pacientes que presentan tumoraciones, tanto a nivel de atención pública como privada, es muy útil y eficiente para el tratamiento de problemas frecuentes de la patología mamaria aún con el desarrollo tecnológico existente.^(7,8) La ecografía es con frecuencia la técnica de elección a la hora de realizar procedimientos intervencionistas.^(14,16,19)

Las indicaciones actuales de la PAAF, incluso en los países desarrollados que cuentan con la tecnología de biopsia con aguja gruesa y asistida por vacío, son en primer lugar en la diferenciación de lesión benigna y maligna de lesiones palpables y no palpables, para derivar adecuadamente la paciente y en los procesos de estadificación locorregional por afectación múltiple para la toma de una decisión terapéutica. En segundo lugar en la evaluación ganglionar en la estadificación de cáncer de mama ya que proporciona información para candidatas a ganglio centinela. En tercer lugar, como ya lo mencionamos en el manejo de lesiones categoría BI-RADS 3 y por último en el tratamiento de quistes.⁽⁸⁾

En el presente estudio se consideró el uso de la PAAF guiada por ultrasonido en todos aquellos casos en que se requería manejo de quistes simples, lesiones que ecográficamente se encontraban clasificadas en categoría BI-RADS 3 y aquellas lesiones sospechosas de malignidad por ecografía categorizadas como BI-RADS 4 y 5.

Las lesiones BI-RADS 2 son en su mayoría las lesiones quísticas simples, consideradas como benignas, y en las cuales se debe tomar una conducta de seguimiento anual^(14,15), no es necesario realizar punción evacuación de quistes simples con fines diagnósticos⁽¹⁹⁾, en el presente estudio las pacientes que fueron sometidos a PAAF presentaban macroquistes, múltiples quistes y/o sintomatología de dolor asociada y requerían evacuación. Los quistes sintomáticos pueden tratarse con punción aspiración.^(8,16,19)

Aunque una lesión ecográfica categorizada como BI-RADS 3 indica un seguimiento a corto plazo, se puede decidir optar por una biopsia percutánea cuando existe dificultad para el seguimiento adecuado de la paciente, por ansiedad o por los antecedentes entre otras razones. Siempre hay que considerar que ante la presencia de una lesión sólida BI-RADS 3 existe la posibilidad de encontrar carcinomas (Medular, coloideo y papilar).^(15,19)

Cuando se realizan este tipo de biopsias que son mínimamente invasivas es obligatorio revisar los resultados de las citologías y de las imágenes, compararlos y verificar su concordancia, en esta revisión se encontró correlación exacta entre el diagnóstico de presunción por ecografía con el resultado de la citología en 221 casos, de los cuales 143 se correspondieron con quistes

simples y/o condición fibroquística, sesenta y siete (67) fibroadenomas, una ectasia ductal, cuatro (4) seromas y 6 casos que ecográficamente fueron descritos y clasificados como BIRADS 4c o BIRADS 5 con diagnóstico sugestivo de cáncer de mama, la citología reportó adenocarcinoma y/o neoplasia epitelial maligna.

En relación con los fibroadenomas, es sabido que constituye la lesión más frecuente de la mama juvenil, en la PAAF se obtiene material abundante viscoso, rico en núcleos desnudos y otra característica es la presencia de grandes placas de células con una marcada cohesión⁽¹⁷⁾. El fibroadenoma clásico tiene características ecográficas bien definidas, y se categorizan como BI-RADS 3, sin embargo pueden variar y hacerse muy grandes perdiendo su forma elíptica, con mayor número de lobulaciones, requiriendo una clasificación BI-RADS 4a y técnicas especiales para un adecuado diagnóstico.⁽¹⁹⁾ Este fue el caso de dos lesiones ecográficas categorizadas como BI-RADS 4 cuyos resultados citológicos fueron un fibroadenoma con atipia y un fibroadenoma con lesión papilar. Cuando los fibroadenomas muestran atipia la citología puede sobrestimarse e interpretarse como un falso positivo, la atipia puede deberse a varias causas, no obstante se debe obtener diagnóstico histológico.⁽¹⁷⁾

Con referencia a las citologías que resultaron negativas para células malignas y ecográficamente eran lesiones tipo BI-RADS 3, se admite que el simple hecho de que se informe que no hay células malignas permite hacer un seguimiento razonable y eficiente ⁽⁸⁾. Aquí cabe señalar que un resultado negativo no garantiza que estos nódulos sean benignos, y que en la citología pueden existir los falsos negativos por error de muestreo, de interpretación o de ambos, sin embargo solo se recomienda un estudio histológico en el caso de que la lesión sea clínicamente y/o imagenológicamente sospechosa.^(7,17,20) A mayor número de punciones que se realicen en una lesión aumenta la seguridad diagnóstica y en lesiones grandes es aconsejable hacer muestreo de varias zonas. En las lesiones no palpables la PAAF aún bajo guía imagenológica, tiene mayor proporción de muestras inadecuadas que en las palpables, en todo caso es posible repetirla varias veces.⁽¹⁷⁾

En cuanto a los diagnósticos citológicos descriptivos con componentes normales de la mama de lesiones ecográficamente categorizadas BI-RADS 3, cabría preguntarse cuántos no fueron realmente una lesión y cuántos si y considerar las posibilidades de que el material haya sido escaso o que haya habido problemas de interpretación en la imagen o en la citología, para ello puede haber influido el tamaño de la lesión, la localización u otras causas técnicas, por lo que se debe valorar integralmente los resultados y comparar con la clínica de la paciente y los estudios de imagen, para hacer el seguimiento y tratamiento adecuado.

Podemos agregar, que los errores de diagnóstico en la PAAF de mama se pueden dividir en causas extrínsecas e intrínsecas, dentro de los extrínsecos se encuentran los datos clínicos insuficientes, como los antecedentes, tratamientos, las muestras no representativas por una punción errada, escaso material e indebida fijación, conservación y tinción. Los errores intrínsecos son la lectura inadecuada debido al poco entrenamiento en patología mamaria.⁽¹⁷⁾ De las afirmaciones anteriores, se deduce la necesidad de unificar criterios entre las unidades de imagenología, anatomía patológica y mastología, de modo de cubrir adecuadamente los aspectos que requieren conocer las partes involucradas, y la comunicación entre todas las

partes para minimizar los errores.

Es importante conocer que el índice de falsos positivos por citología es muy bajo, menos del 2%, pero está descrito que en algunos casos como los fibroadenomas, hiperplasia ductal atípica, entre otros, pueden ser fuentes de errores.^(7,20) Los falsos positivos se deben evitar al máximo por sus graves implicaciones clínicas, los errores de interpretación suelen deberse a células epiteliales en procesos reparativos o en mamas hiperestimuladas hormonalmente, es recomendable hacer diagnóstico diferencial con lesiones benignas o reactivas con atipias.⁽¹⁷⁾

El riesgo de falsos positivos y negativos en la PAAF se puede disminuir adoptando una conducta de abordaje multidisciplinario, tanto en la ejecución de la toma de la muestra como en la interpretación de los resultados.⁽¹⁷⁾

Se encontraron noventa y tres (93) lesiones quísticas descritas como complejas o espesas, categorizados como BI-RADS 3, cuyo resultado citológico fue quiste o condición fibroquística. La aparición de los quistes complejos está aumentada, por el uso de equipos de alta resolución que contribuyen a ello, debido a que proporcionan una mejor demostración del contenido del quiste pero también por la introducción de artefactos ecogénicos dentro del quiste produciendo falsos positivos a la hora de la clasificación de los quistes.^(16,19) Sin embargo, si existen estructuras reales intraquísticas que son motivo de intranquilidad para el ecografista y que los patólogos deben clasificar dentro de los cambios fibroquísticos⁽¹⁹⁾ El aspecto ecográfico de los cambios fibroquísticos varían según el estadio del desarrollo y del grado de dilatación quística y esclerosis, en los estadios iniciales o en el proceso en el que predomina la hialinización, la esclerosis y la metaplasia apocrina papilar, pueden condicionar una aspecto de quiste complejo.⁽¹⁹⁾

Por otra parte, se hallaron reportes de citologías con diagnóstico de enfermedad no proliferativa, sin especificar exactamente de cual se trataba, las mismas estaban relacionadas con lesiones ecográficamente tipo BI-RADS 3. En estos casos los aspirados suelen ser poco celulares, los grupos epiteliales tienen buena cohesión y están acompañados de células espumosas, apocrinas, mioepiteliales y fragmentos de estroma. El deber del patólogo es intentar al máximo hacer una aproximación y una categorización de las lesiones en no proliferativas, proliferativas y entre lesiones con atipia y sin atipia.⁽¹⁷⁾ A pesar de que este grupo de enfermedad no proliferativa es benigna, sería conveniente dar un diagnóstico menos generalizado.

Un cierto número de citologías diagnosticaron hiperplasia ductal atípica (HDA) y en las conclusiones recomendaban la realización del estudio histológico, todas se correlacionaban con lesiones ecográficas categorizadas BI-RADS 4. Al comparar estas evidencias con la literatura se observa que el diagnóstico de hiperplasia atípica es complicado para el patólogo por su significado clínico, se trata de una lesión no infiltrante con atipias nucleares pero que no cumple estrictamente los criterios de malignidad.⁽¹⁷⁾ En la PAAF las lesiones proliferativas con atipia representan una limitación inherente a la técnica, es frecuente la imposibilidad de determinar la benignidad o malignidad, a pesar de utilizar bien los criterios, aconsejando la escisión de la lesión y su estudio histológico.⁽¹⁷⁾ Así mismo los hallazgos ecográficos de la HDA

tanto central como periférica, son inespecíficos, contienen características sospechosas que evitan su clasificación como BI-RADS 3, generalmente son sospechosos y requieren clasificación BI-RADS 4a.⁽¹⁹⁾ Cabe señalar que dentro del grupo de lesiones proliferativas con atipia se deben incluir las descritas en este estudio como lesiones del epitelio ductal con atipia, cuyo manejo final también incluye estudio histológico.

Se encontraron diagnósticos citológicos de lesión papilar única que fueron clasificados ecográficamente como BI-RADS 2, BI-RADS 3 y BI-RADS 4. Sobre este asunto se conoce que el aspecto de los papilomas varía dependiendo del grado de dilatación ductal.^(19,21) Las lesiones ovoideas menos de 1 cm pueden clasificarse como BI-RADS 3 y las que miden más de 1,5cm o afectan conductos ramificados pueden clasificarse como BI-RADS 4a ⁽²¹⁾. Como complemento, las secreciones pueden condensarse y simular un tumor maligno intraductal ^(19,21) hay unas maniobras que el ecografista puede utilizar en estos casos como la de balanceo y compresión bimanual.⁽¹⁹⁾

Por otra parte, la ectasia ductal fue otro diagnóstico citológico encontrado, es la tercera causa más frecuente de secreción preocupante por el pezón, la ecografía es muy útil en demostrar la ectasia ductal como causa de secreciones, frecuentemente es bilateral y simétrica, pero puede ser llamativamente asimétrica, esta entidad puede ir más allá de una simple dilatación del conducto como obstrucción, inflamación, infección y fibrosis, generalmente es asintomática pero se asocia con la mastitis dependiendo de la cronicidad.⁽¹⁹⁾ A pesar de esto en el presente estudio solo coincidió un solo caso con el diagnóstico ecográfico presuntivo y en los otros el diagnóstico ecográfico fue descriptivo y categorizado como una lesión quística simple BI-RADS 2 y dos lesiones quísticas complejas BI-RADS 3.

También se halló una citología con diagnóstico de mastitis, descrito por ecografía como BI-RADS 3. La mastitis aguda no puerperal, puede presentar ecográficamente ectasia ductal subyacente y en poca frecuencia quistes de mama⁽¹⁹⁾ El aspecto ecográfico depende de la etapa de la enfermedad y del contenido de los conductos, por lo tanto la ecoestructura es diversa.⁽¹⁹⁾ Aunado a esta situación se pueden encontrar células epiteliales que pueden presentar o no atipia del material obtenido por PAAF, debido a la regeneración y reparación, sin embargo se mantiene la relación núcleo citoplasma, a veces las atipias pueden aparentar malignidad, en cuyo caso hay que plantearse diagnóstico diferencial con un carcinoma que tenga un componente inflamatorio, necrosis grasa o hematoma organizado, la clave del diagnóstico está en la sustancia de fondo.⁽¹⁷⁾

El porcentaje de lesiones diagnosticadas como malignas por citología en este estudio fue de 1,10%, es conocido que mediante la citología por PAAF se puede confirmar un diagnóstico de carcinoma sospechoso por clínica e imagen⁽¹⁷⁾, particularmente en esta investigación se encontró que todos los casos positivos de malignidad habían sido sospechados en la ecografía previa y eran categorías BI-RADS 4 o BI-RADS 5, asemejándose a lo descrito en el valor positivo predictivo de las lesiones BI-RADS 5 del 95%.^(14,15)

En Venezuela se estima que 3 mujeres mueran diariamente por cáncer de mama, en la presente investigación los grupos por edad con mayor frecuencia de cáncer de mama

resultaron ser los comprendidos entre 33 a 42 años y 43 a 52 años, resultados muy parecidos al compararlo con los estudios realizados por González y Gledhill⁽⁷⁾ quienes determinaron en el período comprendido entre los años 2003-2007 en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Vargas, que las mujeres entre 40 y 50 años eran las más susceptibles a padecer esta patología y a García y colaboradores quienes determinaron el mayor número de cáncer de mama en el grupo por edad de 41 a 50 años, seguido del grupo de 31-40 años. Así mismo con respecto a la mama más afectada con este tipo de lesión maligna se determinó que fue la mama derecha coincidiendo con lo encontrado por García y colaboradores en el Estado Lara entre los años 2003-2008.

Finalmente, se evaluó el porcentaje de toma de muestras inadecuadas y de las complicaciones, encontrándose que las primeras resultaron ser relativamente bajas en vista de que la guía por ultrasonido permitió penetrar la lesión con mayor exactitud, sobre todo en las lesiones no palpables. En este sentido la Sociedad Europea de Imagen Mamaria (EUSOBI), describe una guía de criterios de calidad en PAAF donde establece que las muestras no válidas o nulas en general para ser aceptables deben ser inferior a un 25% y lo deseable es inferior a un 15%.⁽⁸⁾ En cuanto a las complicaciones no se observaron de ningún tipo.

La PAAF sigue teniendo un papel fundamental en el diagnóstico de la patología mamaria en general, su utilidad se acentúa con la participación en las diferentes fases del proceso, de un equipo de multidisciplinario constituido por imagenólogos con conocimientos adecuados de la patología mamaria y experiencia en la interpretación de las imágenes de la mama, anatomopatólogos meticulosos y debidamente entrenados, y especialistas en mastología (oncólogos, ginecólogos y/o cirujanos especializados en la glándula mamaria) que lleven a cabo el seguimiento apropiado, con la debida correlación de los hallazgos citológicos, clínicos y de imagen.

Se demostró la trascendencia de la ecografía en la valoración de las lesiones mamarias y su beneficio en la guía de la PAAF, reforzando lo encontrado en la bibliografía. La PAAF guiada por ecografía es una alternativa de gran accesibilidad para las pacientes de los diferentes estratos sociales, facilita el abordaje de las lesiones en tiempo real, visualizándose la aguja y controlando sus movimientos, el método carece prácticamente de complicaciones, por lo que constituye una herramienta de alto valor en el diagnóstico temprano del cáncer de mama. Se encontró que las categorías de evaluación del BI-RADS de ecografía siguen siendo una adecuada orientación al médico tratante para la toma de decisiones en el manejo de las lesiones mamarias, mejora la eficacia de la técnica y su utilidad clínica.

En vista de que el cáncer de mama es una causa de muerte importante y que su incidencia en edades tempranas es cada vez mayor, debe reforzarse el sector público con mayor número de equipos de mamografía y ecografía, con la finalidad que la oferta supere la demanda, de modo que estas técnicas de diagnósticos por imagen así como la PAAF sean una alternativa de gran accesibilidad para las pacientes de los diferentes estratos sociales, lo que permitirá disminuir abordajes quirúrgicos innecesarios y elevar los niveles de prevención y el diagnóstico temprano de cáncer de mama.

Es necesario seguir enfatizando la importancia de llevar a cabo una adecuada correlación clí-

nica, con los hallazgos encontrados en los métodos por imagen y la anatomía patológica, el entrenamiento del personal en la técnica de PAAF y en su interpretación, así como del trabajo en equipo de los servicios de imagenología, anatomía patológica, mastología y oncología manteniendo una conveniente comunicación. A nivel nacional existen unidades que funcionan como equipos multidisciplinarios tanto en el sector público como en el privado, se recomienda la creación de un mayor número de unidades como éstas y su distribución en todos los estados con el propósito final de garantizar que el mayor número de la población susceptible disponga de la posibilidad de una adecuada evaluación y por ende disminuir la mortalidad por el cáncer de mama en el país.

Agradecimientos: A la doctora Elsie Picott, especialista en Anatomía Patológica (Hospital Metropolitano de Norte) por facilitar las laminillas de las citologías y la revisión de los archivos de los reportes de la citología de su laboratorio y al doctor Julio Castro, especialista en Anatomía Patológica (Departamento de Ciencias Morfológicas y Forenses de la UC) por su inestimable colaboración, en el procesamiento de las imágenes fotográficas de las citologías.

REFERENCIAS

- 1.- Vargas HI, Anderson BO, Chopra R, et al. for the Global Summit Diagnosis Panel. Diagnosis of breast cancer in countries with limited resources. *Breast J* 2003;9(2):60-66.
- 2.- Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva NÂ° 297. Cáncer 2006 Feb. (Citado febrero 2007). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>.
- 3.- Organización Mundial de la Salud. Las diez causas principales de muertes en países de las Américas correspondientes a los datos de los dos o últimos tres años. (Citado 6 de junio de 2007) Disponible en PDF:<http://www.paho.org/spanish>.
- 4.-Villaseñor Y. Indicaciones en el intervencionismo mamario. Avances diagnóstico por imagen. *CIR*.2010;5:141-9
- 5.- Ministerio del Poder popular para la Salud. Anuario de Mortalidad. Noviembre de 2011. (Citado 9 de agosto de 2012) Disponible en PDF: <http://www.mpps.gob.ve>
- 6- Anderson et al. La iniciativa global de salud de la mama: El Cáncer de mama en los países con recursos limitados: Diagnóstico y Anatomía Patológica. (Citado 6 de Junio de 2012). Disponible en PDF:<http://www.paho.org/spanish/AD/dpc/nc/pcc-bc-bhgi-normas-int-3.pdf>
- 7.- González A, Gledhill. La Punción Aspiración con Aguja Fina como herramienta Diagnóstica del Adenocarcinoma de la Glándula Mamaria. Extensos del X Congreso Venezolano de Patología. *Rev Soc Med Hosp Emerg Pérez León*.2008;39(1):38-44
- 8.- López, J. Punciones con aguja fina: Actualidad y controversia. Avances diagnóstico por imagen. *CIR*.2010;5:133-40.

- 9.- Martínez N, Suárez N, Barragan D, Romero G, Cué A. Biopsia por aspiración con aguja fina de la glándula mamaria guiada por ultrasonido. Rev Hosp Gral Dr. M Gea González.2003;6(1):45-49
- 10.-Vega, A. Intervencionismo diagnóstico en patología de mama. 2011;53(6):531-43.
- 11.-Villa H, Pabó J, Jaramillo, N, Mantilla, J. Ultrasonografía de mama. MedUNAB 2006;9(2):98-107
- 12.- Powell D, Stelling C. Enfermedades de la mama. Diagnóstico y detección. España: Mosby Doyma; 1995.
- 13.- Fornage B. Sonographically guide needle biopsy of nonpalplable Breast Lesions. JCU.1999;27:363-68.
- 14.- Sociedad Española de Radiología Médica.BI-RADS: Sistema de informes y registro de datos de imagen de mama. Atlas de diagnóstico por la imagen de la mama. Mamografía, Ecografía, Resonancia Magnética. Madrid: Seram. 2009. 1p
- 15.- Rostagno R, Rostagno C, Acha A, Mastropietro G. Ultima clasificación de BI-RADS de las lesiones no palpables. Avances en Diagnósticos por Imágenes. CIR.2010;5:13-22.
- 16.- Ikeda D. Radiología de mama. Los requisitos. Madrid: Elsevier;2005.
- 17.- Santamaría M, Rodríguez J, Vázquez D. Cuadernos de Citopatología. 7 Citopatología de la Mama. (Citado en noviembre 16 de 2012) Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/98130590/cuadernos-de-citopatología-citopatología-de-mama>.
- 18.- Lema B, Maciel A. Evolución de la relación de la patología y los métodos de imagen mamarios a través de los años. Avances diagnóstico por imagen. CIR.2010;5:167-73.
- 19.- Stavros T. Ecografía de Mama. Madrid:Marbán;2006
- 20.- Pallares J, González S, Buetas P. Utilidad de las punción aspiración con aguja fina (PAAF) en las lesiones palpables. (Citado 9 de noviembre de 2012) Disponible en PDF: <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1687/40/0040042/-LR.pdf>
- 21.- Rumack C, Wilson S, Charboneau W. Diagnóstico por ecografía. Tomo 1. España: Elsevier; 2006. P. 833
- 22.- García Y, López M, González M, González A, Mendoza H. Aspectos epidemiológicos del cáncer de mama en el Estado Lara. Boletín Médico de Post-grado. Edición Especial 2009. (Citado 17 de julio de 2013). Disponible en línea: http://bibmed.ucla.edu.ve/DB/psm_ucla/edocs/BM2501-04/BM25010404.pdf