

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA-MANAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
HOSPITAL ESCUELA CARLOS ROBERTO HUEMBES**



TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL

**COMPORTAMIENTO CLINICO PATOLOGICO DEL CANCER DE MAMA EN PACIENTES
ATENDIDAS EN EL HOSPITAL ESCUELA CARLOS ROBERTO HUEMBES EN EL PERIODO
DE ENERO 2011- DICIEMBRE 2015.**

AUTOR: DRA. MARIA ANTONIETA LARIOS ZAMBRANA.

RESIDENTE IV AÑO DE CIRUGIA GENERAL

TUTORES:

DR. THOMAS EMILIO BERRIOS Q.

CIRUJANO- ONCOLOGO

DR. ALFREDO SAAVEDRA D.

ONCOLOGO- MEDICO

DR. FRANCISCO TERCERO, PhD

ESPECIALISTA EN SALUD PÚBLICA

ASESOR METODOLOGICO

MANAGUA, MARZO 2017

INDICE

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	4
JUSTIFICACIÓN	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
OJETIVO	11
MARCO TEORICO	12
MATERIAL Y METODO	40
OPERACIONALIZAION DE VARIABLE	43
RESULTADOS	48
DISCUSION DE RESULTADOS	51
CONCLUSIONES	56
RECOMENDACIONES	57
BIBLIOGRAFIA	58
ANEXO	60

OPINION DEL TUTOR

El cáncer de mama representa una de las neoplasias más frecuentes a nivel mundial. En Nicaragua, en nuestro hospital no es diferente cuando se presenta el gran impacto que sufre la mujer ante esta patología que amenaza su vida, su futuro como persona y mujer cobra una gran magnitud que nos obliga y compromete como profesionales de la salud a conocer mejor esta entidad para dar el mejor manejo y de la forma más oportuna a estas mujeres.

Este esfuerzo realizado con este estudio por Dra. María Antonieta Larios Zambrana, es muy valioso porque permite conocer a través de la investigación cual el comportamiento clínico- patológico de nuestras pacientes atendidas.

Lo que nos permite valorar como se presentan nuestras pacientes y el abordaje realizado a las mismas, teniendo como principio la literatura internacional para su adecuado diagnóstico y manejo. Y poder definir donde podemos mejorar con el apoyo de la institución.

**Dr. Alfredo Saavedra
Especialista en Medicina Interna
Oncología-Médica**

**Dr. Thomas Berrios.
Cirujano-Oncólogo**

CARTA DE ACEPTACIÓN Y ENTREGA TESIS MONOGRAFICA
(TUTOR CONTENIDO)

Fecha: _____

A: DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

Por medio de la presente, yo Doctor **Thomas Emilio Berrios Quezada**.

En mi calidad de Tutor de Contenido científico manifiesto mi conocimiento y aprobación para la Tesis Monográfica:

COMPORTAMIENTO CLINICO PTOLOGICO DEL CANCER DE MAMA EN PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL ESCUELA CARLOS ROBERTO HUEMBES EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO 2011-DICIEMBRE 2015.

Elaborado por la Doctora: María Antonieta Larios Zambrana. Residente de IV año de Cirugía General, portadora de la Cédula de Identidad

Numero: 001-081286-0012J informo que dicho trabajo reúne los requisitos mínimos exigidos para ser sometido a la evaluación y presentación pública y oral ante el Jurado Examinador que se designe.

Cordialmente,

Firma: _____

Nombre y Apellido: Dr. **Thomas Emilio Berrios Quezada**.

CARTA DE ACEPTACIÓN Y ENTREGA TESIS MONOGRAFICA
(TUTOR CONTENIDO)

Fecha: _____

A: DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

Por medio de la presente, yo Doctor Alfredo Saavedra D.

En mi calidad de Tutor de Contenido científico manifiesto mi conocimiento y aprobación para la Tesis Monográfica:

COMPORTAMIENTO CLINICO PATOLOGICO DEL CANCER DE MAMA EN PACIENTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL ESCUELA CARLOS ROBERTO HUEMBES EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO 2011-DICIEMBRE 2015.

Elaborado por la Doctora: María Antonieta Larios Zambrana. Residente de IV año de Cirugía General, portadora de la Cédula de Identidad

Numero: 001-081286-0012J informo que dicho trabajo reúne los requisitos mínimos exigidos para ser sometido a la evaluación y presentación pública y oral ante el Jurado Examinador que se designe.

Cordialmente,

Firma: _____

Nombre y Apellido: **Dr. Doctor Alfredo Saavedra D.**

**CARTA AVAL DEL ASESOR METODOLOGICO
DE TESIS MONOGRAFICA DE LA RESIDENTE**

Dra. María Antonieta Larios Zambrana.

Por este medio hago constar que el documento de Tesis Monográfica titulado Comportamiento clínico patológico del cáncer de mama en pacientes atendidas en el Hospital Escuela Carlos Roberto Huembes en el periodo comprendido de enero 2011-diciembre 2015.

Elaborado por Dra. María Antonieta Larios Zambrana, tiene la coherencia metodológica consistente así como la calidad estadística suficiente, cumpliendo de esta manera con los parámetros de calidad necesarios para su defensa final como requisito, para optar al título de Especialista en Cirugía General, que otorga la Facultad de Ciencias Médicas de la UNAN-Managua.

Atentamente,

Firma: _____

Nombre y Apellido: **Dr. Francisco Tercero, Phd**

Especialista en salud publica



AGRADECIMIENTO

A Dios y la Virgen María: por su constante presencia en mi caminar, regalándome paciencia, sabiduría y amor por lo que hago.

Mi madre: por su gran apoyo incondicional que sin ella no hubiese podido culminar esta importante etapa.

Mis hermanos, quienes han aportado muchísimo con sus consejos, oraciones y presencia para continuar en la lucha.

Mis tutores, quienes han tenido la paciencia, cariño y con su conocimiento y dedicación brindada fueron de gran ayuda para llevar a cabo este estudio el cual sin sus consejos y recomendaciones no lo pudiera haber realizado.

Mis maestros que con su tiempo y detalles del día a día ayudaron en mi formación profesional.

Mis compañeros quienes fueron y serán fuente de energía para continuar avanzando académicamente.

Agradezco a todos los que laboran o laboraron y a los que ya no están con nosotros, en esta magna institución que han contribuido de forma positiva a continuar siempre de frente.



DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico primero a Dios; quien me ha mostrado el camino a seguir, me ha dado la fuerza, fe, paciencia y sabiduría para saber levantarme y seguir siempre de frente.

Mi madre, María Auxiliadora por su infinito apoyo y confianza brindada que sin duda alguna es la piedra angular para celebrar un triunfo más en mi formación como persona y profesional.

Mi hijo Emmanuel Alejandro, la fuente de inspiración esencial para continuar superándome.

Mi padre, José Adán, QPD, su legado de amor, perseverancia, responsabilidad es parte importante en mi formación.

RESUMEN

El cáncer de mama sigue ocupando el primer lugar en frecuencia de cáncer en la mujer, en países industrializados. De todos los cánceres en el ámbito mundial el cáncer de mama representa el segundo cáncer de mayor presentación, constituye un importante problema de salud pública. Y es la causa más común de muerte por cáncer en la mujer. En Nicaragua el cáncer de mama es la segunda causa de muerte en las mujeres entre las edades comprendidas 40 y 44 años, según investigaciones realizadas en el centro oncológico Bertha Calderón y según las estadísticas MINSAL. Relacionado igual con la literatura internacional, donde la edad promedio de presentación 50 a 59 años situándose como la principal causa de morbi-mortalidad.

En Nicaragua estudios realizados en Hospital Bertha Calderón, sobre El comportamiento de Cáncer de mama diagnosticadas entre los años 2002 y 2007 reportan como edad promedio afectada las mayores de 45 años y en Hospital Carlos Roberto Huembes en febrero 2015, Morales A, realizó trabajo sobre receptores hormonales, Estrógeno, Progesterona y HER2neu y las edades que predominaron fueron 46-55 años de igual forma lo que se relaciona con este estudio.

El programa oncológico del Hospital Carlos Roberto Huembes, en el período comprendido de junio 2005 a marzo 2015, ha atendido 137 pacientes con Cáncer de mama. De los cuales cumplieron criterios de inclusión 51 pacientes para un 37% del total de población. El 100% de pacientes corresponden al sexo femenino.

El grupo etario de las pacientes estudiadas, se presentó en su mayoría en edad mayor de 50 años 70% (36 pacientes) en los estadios clínicos; IA 6 pacientes, IIA 7 pacientes, IIB 8 pacientes, IIIA 6 pacientes, IIIB 8 pacientes y estadio IV 1 paciente. Le sigue un 25% (13 pacientes) entre la edad de 41-50 años, que se encuentran en los estadios IA 2 pacientes, IIB 1 paciente, IIIA 4 pacientes, IIIB 5 pacientes y 1 paciente en estadio IV. Y en las edades de 35-40 años 5% (2 pacientes) en estadio avanzado IIIA.

El estudio de la expresión genética es parte fundamental para manejo de las pacientes. Al realizárseles clasificación molecular permite estadificar y otorgar un grado de diferenciación celular específico lo cual ayuda al clínico para individualizar terapia y pronóstico.

La clasificación molecular de las pacientes con cáncer de mama; por orden de frecuencia: Luminal A (20 pacientes) 39%, Luminal B, (13 pacientes) 25%, Triple Negativo Basal (11 pacientes) 22% y Luminal HER2Neu(+) RH(-) (6 pacientes) para un 12% y 1 resultado pendiente. (Gráfico 9) (Tabla 4)

La clasificación Histológica de pacientes con Cáncer de mama; el de mayor frecuencia fue el Carcinoma Ductal infiltrante en un 84% (43 pacientes) seguido del Papilar en un 10% (5 pacientes) y el Lobulillar infiltrante en un 6% (3 paciente).

El tratamiento indicado a las 51 pacientes estudiadas, se les realizó cirugía a 48 pacientes, recibieron quimioterapia 51 pacientes, Radioterapia 22 pacientes y Hormonoterapia 32 pacientes. (Tabla 5)



La condición actual de las pacientes con cáncer de mama según estadio clínico; en Vigilancia se encuentran (18 pacientes) 35%, en estadio clínico; IA 5 pacientes, IIA 3 pacientes, IIB 3 pacientes, IIIA 3 pacientes, IIIB 4 pacientes. En tratamiento (25 pacientes) 49%, en los estadios clínicos IA 3 pacientes, IIA 4 pacientes, IIB 6 pacientes, IIIA 6 pacientes, IIIB 6 pacientes. Y han fallecido, (8 pacientes) 16% en estadios IIIA 3 pacientes, IIIB 3 pacientes y estadio IV 2 pacientes.





INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama se ha incrementado en proporciones epidémicas en los últimos años, representa uno de los principales tumores malignos. Sigue ocupando el primer lugar en frecuencia de cáncer en la mujer, en países industrializados. De todos los cánceres en el ámbito mundial el cáncer de mama representa el segundo cáncer de mayor presentación, constituye un importante problema de salud pública. Las estimaciones a nivel mundial de mortalidad e incidencia obtenidas a través de la GLOBOCAN 2012, indican que el cáncer de mama aparece como primera causa de muerte por cáncer en la mujer. Esta misma fuente, estimó que anualmente, fallecen 410.712 mujeres por esta causa, alcanzando una tasa estandarizada por edad de 13,2 por 100.000 mujeres. La tasa de incidencia estandarizada por edad fue estimada en 37,4 por 100.000 mujeres con un total de 1.151.298 casos nuevos en mundo.

En la mayoría de países de América Latina ocupa el segundo lugar.

- ✓ Riesgo de sufrir cáncer de mama es de 1 de cada 8 mujeres. 12.3%
- ✓ Riesgo de morir 3.6% o 1 en 282 mujeres

Es notable la incidencia cada vez acentuada de esta patología, la mayor parte de estas pacientes, son diagnosticadas en nuestras unidades de salud en estadios localmente avanzados (IIIA-IIIB) y estadios avanzados (IV), teniendo así estas pacientes un peor pronóstico y sobrevida, aun en los Estados Unidos de América la sobrevida a los cinco años para estos estadios de; IIIA el 56% y IIIB el 49% y IV el 16%. (1)

En Nicaragua el cáncer de mama es la segunda causa de muerte en las mujeres entre 40 y 44 años de edad con una tasa de letalidad (muerte) del 23 de cada 100 mujeres diagnosticadas con esta enfermedad. Superado solo por el cáncer cervicouterino según las estadísticas del MINSA.



El 60 % se ha atribuido a factores como edad, reproductivos, antecedentes personales y familiares, y 40 % no se han determinado las causas. Es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres , en varones es menos de 1 % de los casos totales , representa el 32 % del total de los canceres en las mujeres, el riesgo de padecer cáncer de mama es de 8 -12 % y el de morir es de 3.6-4% (1-2), 10% a 15 % pueden ser neoplasias familiares, de los cuales 30 % son atribuibles a mutaciones en genes denominados BRCA1 y BRCA 2, cuando se detectan mutaciones en estos genes el riesgo de desarrollar cáncer es de 56 a 85 % y también aumenta riesgo de cáncer de ovario (2).

La mayoría de las mujeres que padecen de algún tipo de cáncer del aparato reproductor viven en pobreza, acceso limitado a los servicios de salud, bajo nivel escolar, con frecuencia de zonas rurales y poco conocimiento de cómo cuidar de su salud e identificar así signos y síntomas. En principio hay que estar claros que la mujer que tenga más factores de riesgos será la que tendrá mayores posibilidades de desarrollarlo. Desafortunadamente contrario al cáncer de cervicouterino que puede prevenirse en el caso del cáncer de mamas no, ya que intervienen factores como la edad y los de origen genéticos que no podemos modificar. Sin embargo la lucha no está perdida ya que sí podemos modificar o cambiar algunos factores que pueden contribuir a la aparición del cáncer tales como la obesidad, el fumado y prestando atención de los cambios clínicos. Sin embargo las principales medidas para la supervivencia son tres: La autoexploración de las mamas regularmente, la revisión con especialista una vez al año y la mamografía.

El cáncer de mama es el que presenta la mayor tasa de mortalidad en mujeres. El oncólogo del Hospital de referencia Bertha Calderón, Roberto Ortega aseguró que actualmente son jóvenes de entre 28 y 35 años las más afectadas, y por ello conviene que a partir de los 18 años tengan la práctica de realizarse un autoexamen, para detectar de forma temprana cualquier anomalía en sus senos.



En la clínica de la Fundación Ortiz-Gurdián se atiende a mujeres especialmente mayores de 45 años, y cada año se suman 100 nuevos casos diagnosticados. En Nicaragua son diagnosticados cada año alrededor de 500 nuevos casos.

Según los especialistas en el tema, la experiencia indica que una de cada ocho mujeres en cualquier momento de su vida puede padecer esta enfermedad.(2)



JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama a nivel mundial sigue siendo un problema de salud pública, muchas mujeres que lo padecen se encuentran aún con muchas expectativas de vida al momento de su diagnóstico, con su causa incierta ha capturado la atención de los cirujanos en todas las épocas, razón por la cual en países industrializados han destinado fondos para desarrollar nuevas técnicas de detección precoz de esta patología, formas de tratamiento y protocolos de seguimientos para estas pacientes. La historia de los esfuerzos para afrontar el cáncer de mama es compleja y todavía no se alcanza una conclusión satisfactoria como en las enfermedades en las que la causa y curación ya se conocen.

En Nicaragua no existen registros fiables del comportamiento de esta patología que refleje la magnitud del problema. En el Hospital de Referencia nacional para el cáncer en la mujer, Berta Calderón Roque, existen registros de cáncer solo a partir del año 1996, el cual no se corrobora con los datos estadísticos de sistema de registro del MINSA. Muchas de estas mujeres son diagnosticadas y tratadas en esta unidad hospitalaria y luego no continúan su régimen de consultas de seguimiento, por lo que se desconoce la situación en que se encuentran estas pacientes.

Nuestro Hospital escuela, Roberto Huembes, en el que gozamos del servicio oncológico por el INSS, desde el 2008, Existiendo registros desde este año, no existen estudios sobre el *Comportamiento Clínico Patológico del cáncer de mama*. El incremento en la incidencia de cáncer de mama a nivel mundial, hace necesario conocer el comportamiento epidemiológico de esta entidad en nuestro medio, es por ello es que he dirigido el presente estudio a la valoración del **Comportamiento clínico del cáncer de mama**, valorando simultáneamente la importancia del diagnóstico oportuno, beneficiando de esta manera a los pacientes con cáncer de mama y contribuyendo a un mejor pronóstico y sobrevivida del mismo.



Se aportará con este estudio a la institución (Departamento de patología, Oncología y Cirugía) información para mejorar la calidad de atención y abordaje de los mismos.

Básicamente es menester del sistema de salud, influir en el comportamiento de esta patología y al ser nuestro país, un país pobre, la mayor carga debe estar sobre la base de la medicina preventiva, haciendo énfasis en los sistemas de detección temprana.



ANTECEDENTES

Papiro quirúrgico de Smith (3000 a 2500 a. C) Es el primer documento conocido que se refiere a cáncer de mama. En relación con este cáncer, el autor concluyó: "no hay tratamiento".

En siglo I Celso comentó el valor de las operaciones para el cáncer de mama temprano. "Ninguno de estos puede extirparse excepto este, el cáncer en etapa temprana".

En el siglo II, Galeno escribió su observación clínica clásica, "con frecuencia observamos en la mama un tumor que semeja con exactitud al cangrejo.

En el siglo XIX Moore, del Middlesex Hospital de Londres enfatizó en la resección completa de la mama y afirmó que debían extirparse todos los ganglios linfáticos axilares palpables. Mastectomía de Halsted, mastectomía aunada a radioterapia.

1889. Schinzinger publicó un breve artículo en el que sugería que el carcinoma de mama es sensible a la acción de las hormonas. En 1896, Beatson en el Hospital Oncológico de Glasgow, describió remisiones en dos mujeres sometidas a una ooforectomía bilateral como tratamiento para el cáncer de mama y aportó nuevas evidencias que sustentan la dependencia hormonal de esta neoplasia.

Ortega Jacom, Guillermo Patricio, Cáncer de mama en mujeres en Rio de Janeiro: estudio de factores de riesgo potencialmente asociados, 2003, determinando una probable asociación de cáncer de mama en mujeres jóvenes y edad de la primera gestación superior a 25 años, ciclos menstruales irregulares, uso de anticoncepcionales orales, antecedentes de enfermedades benignas de la mama, consumo de carnes rojas en la adolescencia y uso de pesticidas en el hogar. Entre las características tumorales se observó, tendencias a una mayor agresividad con



estadificación mas avanzada en el 46.7% de las pacientes, compromiso axilar 60.5% grado histológico poco diferenciado en 37% y receptores hormonales negativos en el 29%.

En el HEODRA 2003, se realizó un estudio sobre, Supervivencia de las pacientes con Cáncer de mama relacionado con factores pronósticos. Los resultados relevantes son: Las defunciones registradas correspondieron a pacientes con cáncer mamario en estadios III y IV.

En el 2008 se realiza estudio sobre conocimiento de cáncer de mama en pacientes que conviven con esta patología, del departamento de Chinandega, encontrando que menos del 40% tienen conocimiento correcto sobre este problema.

El Ministerio de salud en el plan quinquenal de salud en el 2005_2009, realiza estudio para diagnóstico temprano y valoración multidisciplinaria de pacientes con Cáncer de mama, formulando protocolos de atención en atención primaria.

Comportamiento del cáncer de mama en mujeres de 22 - 39 años del Hospital Mario Muñoz. Matanzas, Cuba 2011. En este estudio se identificaron 56 pacientes menores de 40 años de edad con cáncer de mama, que correspondieron a 8% de la población diagnosticada en el Hospital Universitario de Colón, provincia Matanzas, menor a lo publicado en la bibliografía nacional en centros oncológicos de referencia.

En el Hospital Carlos Roberto Huembes con el programa de Oncología el cual funciona desde el 2008-2012 se han atendido 125 casos pacientes INSS, de los cuales 45 de ellos continúan en tratamiento, 57 pacientes en vigilancia, 23 han fallecido y 14 pacientes se encuentran inasistentes.

En febrero 2015, se realizó trabajo sobre receptores hormonales, estrógeno, progesterona y Her2 neu, comportamiento clínico e histológico de pacientes atendidos con cáncer de mama. Las edades predominantes fueron 46 a 55 años. El perfil genotípico fue el triple negativo, seguido de Luminal A, luminal B y por último los Her2 Neu. El comportamiento clínico de las pacientes, predominó postmenopáusicas, estadio clínico frecuente IIA, estirpe histológico predominante es Ductal infiltrante.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el Comportamiento clínico del Cáncer de mama en pacientes atendidos en el Hospital Escuela, Carlos Roberto Huembes en el período comprendido de Enero 2011 – Enero 2015?



OBJETIVOS

Objetivo General

Conocer el comportamiento clínico del cáncer de mama en pacientes atendidos en el Hospital Escuela Carlos Roberto Huembes, en el período comprendido de Enero 2011 – Enero 2015.

Objetivos Específicos:

1. Describir las características sociodemográficas de las pacientes con cáncer de mama.
2. Enumerar los factores de riesgo del cáncer de mama de la población en estudio.
3. Enunciar el tratamiento del cáncer de mama en pacientes atendidos en el servicio.
4. Mencionar los factores pronósticos del cáncer de mama.
5. Identificar la condición de las pacientes con cáncer de mama.



MARCO TEÓRICO

El cáncer de mama es el más frecuente en la mujer: se observa en 1 de cada 11 mujeres en Europa occidental y en 1 de cada 14 en Estados Unidos.

Más de 1.000.000 de mujeres desarrollarán cáncer de mama en todo el mundo en el año 2000. La incidencia de cáncer de mama es mayor en Europa Occidental y en Norteamérica (el 25 % de todos los cánceres), con un riesgo de, aproximadamente, un 10 %. Su frecuencia sigue siendo muy baja en Asia, pero está aumentando en Sudamérica y en la Europa del Este. El cáncer de mama es la primera causa de mortalidad por cáncer en la mujer (el 18 % de las muertes por cáncer). Sin embargo, desde 1985 el cáncer de pulmón ha igualado al cáncer de mama como causa de muerte en las mujeres de Norteamérica. (3) El riesgo de muerte por cáncer de mama se relaciona con su extensión en el momento del diagnóstico y la agresividad biológica de la enfermedad. De un seguimiento realizado durante 20 años se desprende que en el estadio temprano y localizado del cáncer de mama, si se aplica un tratamiento local, se logra la curación en el 25-50 % de las pacientes. La introducción de un tratamiento sistémico coadyuvante, que se ha empleado durante la última década, ha incrementado la supervivencia libre de enfermedad en una cuarta parte de estas pacientes.

El cáncer de mama localmente avanzado (grupo muy heterogéneo que incluye formas resecables y no resecables y formas inflamatorias de la enfermedad) apenas se controla con la cirugía radical, la radioterapia aislada o ambas modalidades asociadas. En caso de afectación locorregional, la supervivencia a los 5 años sin recidiva a distancia es de aproximadamente un 20-25 %, y sin recidiva local, del 50 %. La poliquimioterapia en este estadio ha mejorado actualmente el índice de supervivencia a los 5 años sin recidiva a distancia hasta en el 40-50 % de los casos y sin recidiva local hasta en el 75 %. La duración media de la supervivencia en las pacientes con cáncer de mama metastásico, al contrario de lo que ocurre en la enfermedad local, es de unos 2 años, con independencia del tratamiento sistémico aplicado.

Epidemiología y Factores de riesgo

El cáncer de mama es una importante enfermedad que afecta a las mujeres de los países desarrollados. A partir de las tasas de incidencia correspondientes al período 1983-1987 y de las tasas de mortalidad de 1987 en Estados Unidos, al 12% de las mujeres se les diagnosticará un cáncer de mama y el 3,5 % fallecerá a causa de la enfermedad. Las tasas de incidencia aumentan con rapidez durante la cuarta década y son considerables antes de los 50 años, lo que supone una fuente constante de preocupaciones para las mujeres y una necesidad de vigilancia. Después de la menopausia, las tasas de incidencia siguen aumentando. La mortalidad se encuentra estabilizada como consecuencia de la mayor eficacia terapéutica y de los diagnósticos más tempranos. Se puede tener una guía para la detección o la evaluación de las mujeres con síntomas mamarios basándose en el conocimiento de los grupos con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Las características que se relacionan con un riesgo relativo 3 o 4 veces superior de cáncer de mama son:

- a) Familiares de primer grado del sexo femenino (madre y hermanas) que tuvieron cáncer de mama;
- b) Cáncer de mama previo;
- c) Nuliparidad;
- d) Primer embarazo después de los 30 años de edad;
- e) Menarquía temprana o menopausia tardía, y
- f) Exposición a radiación, especialmente en la pubertad.

La incidencia es alta sobre todo si la madre y una hermana desarrollaron cáncer de mama, si la madre lo desarrolló durante la etapa pre menopáusica o si la madre tuvo cáncer de mama bilateral; sin embargo, la mayoría de las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama no desarrollan la enfermedad. Se han elaborado fórmulas para calcular el riesgo de cáncer de mama en determinadas pacientes.

Existen datos acerca de cuáles son los factores que pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama:

- a) Las enfermedades no neoplásicas de la mama;



- b) La administración de hormonas, y
- c) Diversas actividades cotidianas.

Las mujeres con enfermedad fibroquística no tienen un mayor riesgo de cáncer de mama, salvo que presenten lesiones hiperplásicas con células epiteliales atípicas (que se encuentran en cerca del 4% de todas las biopsias de mama). Las mujeres que sólo tienen quistes no presentan una mayor incidencia, salvo que también tengan antecedentes familiares de cáncer de mama. Existen estudios que evidencian que el riesgo de cáncer de mama no aumenta por el uso de anticonceptivos orales combinados que tengan un contenido elevado de progestágenos; sin embargo, hay algunas polémicas respecto al uso de anticonceptivos orales en mujeres jóvenes antes del primer embarazo y las posibles alteraciones del riesgo a largo plazo de cáncer de mama. En mujeres posmenopáusicas, el uso de estrógenos conjugados como tratamiento sustitutivo no aumenta el riesgo de cáncer de mama; sin embargo, en algunos estudios indican que el uso de estrógenos no conjugados o combinados con progesterona, durante muchos años se asocia con un aumento del riesgo de cáncer de mama.

La lactancia no parece disminuir el riesgo de cáncer de mama, aunque este hallazgo ha sido cuestionado en mujeres premenopáusicas.

Los estudios genéticos en familias con cáncer de mama indican que los responsables pueden ser defectos estructurales específicos en el genoma. Los estudios realizados en pacientes con el síndrome de Li-Fraumeni, enfermedad que se asocia con el desarrollo de cánceres múltiples (incluyendo el de mama) durante la juventud, indican que las mutaciones en el gen supresor tumoral p53 pueden ser responsables del cáncer de mama en estos individuos. Alrededor del 60 % de los casos de cáncer de mama están asociados con mutaciones que afectan al gen p53 o a otros genes del cromosoma 17. Estos hallazgos indican que el gen p53, solo o asociado con la hiperexpresión de oncogenes, puede desempeñar un papel importante en la etiología del cáncer de mama. El gen BRCA-1 (17q21) se ha



asociado mediante estudios genéticos a la aparición temprana de cáncer de mama en algunas familias.

Se han identificado los siguientes factores de riesgo no familiares para cáncer de mama según su incidencia por casos y riesgo relativo.

- Sexo (99% en mujeres)
- Edad _(85% más de 40 años)
- Alteraciones fibroquísticas proliferativas con o sin atípicas (2-5/1)
- Cáncer previo en una mama (5/1)
- Nulíparas en comparación con multíparas (3/1)
- Primer parto después de los 34 años (4/1)
- Menarquía antes de los 12 años (1.3/1)
- Menopausia después de los 50 años (1.5/1)
- Opulencia en comparación con pobreza (2/1)

Sobrevida al año 2001 de pacientes diagnosticadas con Cáncer de Mama en 1996

HBCR

- Estrés psicológico crónico (2/1)
- Obesidad (2/1)
- Triada obesidad, hipertensión y diabetes (3/1)
- Ingesta elevada de grasa en la dieta (3/1)
- Raza blanca en comparación con raza asiática (5/1)

La edad es el principal factor de riesgo, y la mayoría de los cánceres de mama ocurren en mujeres mayores de 55 años. En ausencia de otros factores de riesgo mayores, la probabilidad de una mujer entre 35 y 55 años de desarrollar cáncer de mama es baja, 2.5%, y el riesgo de muerte es aun menos, solo 3,6% a lo largo de su vida.

Historia familiar



La evidencia de predisposición familiar al cáncer de mama es antigua, existen descripciones en la literatura romana de 100 años a. C.. Pero es Broca en 2860 el que describe la asociación de cáncer de mama y C. del tacto gastrointestinal.

Satín y Anderson estudian el problema del riesgo elevado en las mujeres con historia familiar de cáncer de mama, verificando cifras que oscilan entre un riesgo relativo de 1.5 al 14. Según se trate de: familiares de primer grado, edad, estado hormonal, bilateralidad o números de familiares afectos.

Existen dos niveles de riesgo muy diferentes en mujeres con historia familiar de cáncer de mama. Uno es aquel con predisposición genética heredada, y el otro es aquel asociado con mayor incidencia familiar de cáncer de mama. Actualmente, mutaciones en los genes p53, BRCA – 1 y BRCA-2 se han asociado con predisposición genética de cáncer de mama.

El cáncer de mama genético es raro, solo el 5 a 10% de todos los carcinomas mamarios en Estados Unidos.

Las características que sugieren una predisposición genética son:

- Más de 3 pacientes con cáncer de mama
- Historia de cáncer de mama y cáncer de ovario.
- Cáncer de mama en edades tempranas.
- Cáncer de mama bilateral.

En una mujer con carcinoma de mama, la probabilidad de tener una mutación genética heredada se relaciona directamente con la edad de aparición de cáncer, se estima que en el 12% de las mujeres menores de 30 años con cáncer de mama tienen esa mutación, comparada con un 3% de chance en mujeres que lo desarrollan entre 40 – 49 años.

Los genes más estudiados hasta el momento son BRCA – 1 y BRCA-2. , BRCA – 1, está localizado en el cromosoma 17q21, y sus mutaciones se asocian con mayor riesgo tanto para cáncer de mama como de ovario. Se calcula que las portadoras de esta mutación tienen un riesgo de desarrollar cáncer de mama de 50% antes de los 50 años, aumentando 85% a los 65años.



El BRCA-2 se localiza en el cromosoma de 13, y sus mutaciones parecieran tener el mismo nivel de riesgo que las de BRCA – 1. Además las mismas se asocian con mayor incidencia de Carcinoma de mama en el hombre.

Factores hormonales

Se asocia mayor riesgo de cáncer de mama cuanto mayor sea el período ininterrumpido de ciclos menstruales. Pareciera que existe un 20% de disminución del riesgo por cada año en que se retrasa la menarca. Históricamente se establece como de mayor riesgo a aquellas mujeres con menarca menor de 12 años.

Mujeres que entran en menopausia antes de los 45 años tienen la mitad de riesgo que aquellas que la comienzan luego de los 55 años. La edad del primer parto también influye en el riesgo. Mujeres nulíparas tienen RR= 1,4 y aquellas cuyo primer parto se produce antes de los 30 años, tienen 2 a 5 veces más de riesgo que las que tienen una gesta de término de los 18 – 19 años.

La implicancia de la lactancia, aun no está establecida. Algunos estudios sugieren que la lactancia por periodos prolongados de tiempo ejercería un efecto protector en mujeres pre- menopáusicas.

Con respecto a la ingesta de hormonas exógenas, no existe evidencia convincente que los anticonceptivos orales aumentan el riesgo. Existen dos meta análisis que sugieren un pequeño, pero estadísticamente significativo, aumento de riesgo en mujeres con Terapia de Reemplazo Hormonal (RR 1,3 versus 1,6). Sin embargo, en la mayoría de las mujeres, el beneficio de la TRH reduciendo el riesgo de enfermedad cardiovascular y osteoporosis, disminuiría el impacto de este pequeño aumento de riesgo.

Los tratamientos hormonales postmenopausia que se prolongan durante más de cinco años en mujeres mayores de 60 años producen un incremento del riesgo del cáncer de mama.

- El T.H.S. incrementa el riesgo de cáncer de mama en 1.3



- La asociación de progestágenos no disminuye el riesgo.

Factores Dietéticos y Ambientales

Estudios internacionales han demostrado una correlación positiva entre el consumo medio de grasa animal y la incidencia de cáncer de mama; sin embargo, otros estudios que investigaron el consumo real de grasa en las mujeres no apoyan esta correlación.

Sin embargo, los estudios epidemiológicos acerca del consumo de grasa en la dieta y riesgo de cáncer de mama han quedado inconclusos. El estudio prospectivo más importante se realizó en 89,538 enfermeras entre 34 y 59 años de edad no encontrándose relación entre la ingesta de grasas saturadas, grasas totales, colesterol ni ácido linoleico con mayor riesgo de Carcinoma de mama. Sin embargo otros estudios no excluyen la posibilidad de una ingesta durante la niñez muy pobre en grasas, puede alterar el riesgo.

Consumo de alcohol

Un análisis combinado de 38 estudios mostro una pequeña pero significativa asociación entre la cantidad de alcohol y en el aumento en el riesgo de cáncer.

Las evidencias sugieren una relación entre la ingesta de alcohol y cáncer de mama. Un meta análisis demuestra un RR=1,4 por cada 24gr. De alcohol por día (equivale a dos vasos).

Irradiación

Entre mujeres menores de 40 años, la exposición del pecho a una dosis moderada o alta de radiación está asociada con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama. Este efecto ha sido documentado después de las bombas atómicas lanzadas en Japón y como una complicación de la terapia con radiación. El riesgo de dosis bajas de radiación, como la que se recibe en el curso de un procedimiento diagnóstico, no se conoce.

La exposición a moderadas y altas dosis de radiación aumenta el riesgo de cáncer de mama. El nivel de riesgo depende de la edad a la que ocurrió la exposición, con un mínimo aumento del riesgo si ésta ocurre después de los 40 años. Sin embargo, menos del 1% de los cánceres de mama se estiman como resultantes de exposición a procedimientos radiológicos diagnósticos.

Factores intrauterinos

La exposición intrauterina a concentraciones elevadas de estrógenos durante el embarazo podría ser importante en la etiología del cáncer de mama. La preclampsia, la eclampsia y un tamaño fetal pequeño, todas ellas condiciones asociadas con bajos niveles de estrógenos, están también asociadas con un menor riesgo posterior de cáncer de mama.

Otros factores ambientales como campo electromagnético, exposiciones ocupacionales y pesticidas organoclorados han sido sugeridos como posibles factores de riesgo de cáncer de mama. Sin embargo no existen datos que avalen dicha relación.

Enfermedades Proliferativas de la mama

Las enfermedades proliferativas de la mama se asocian con un incremento pequeño en el riesgo de cáncer de mama (RR=1.5 vs 2), mientras que la hiperplasia atípica tiene mayor riesgo (RR=4-5). Otra lesión claramente asociada a mayor riesgo es el Carcinoma Lobulillar in situ (RR según Haagensen de 6,9)

ENFERMEDADES PROLIFERATIVAS DE LA MAMA Y RIESGO DE CANCER DE MAMA

Características	Riesgo
Enfermedad proliferativa ausencia de atipias	1.9
Hiperplasia atípica	4.5
Hiperplasia atípica más historia familiar positiva	11.0
Quistes solamente	1.5
Quistes más historia familiar	3.0
70% de las mujeres ausencia de mayor riesgo	

Dupont y Page, observaron que la combinación de hiperplasia atípica sumando al antecedente de un familiar de primer grado afectado, aumentaba el RR de cáncer de mama 11 veces comparado con RR de 4,4 para factor individual de atipia.

FACTORES PRONÓSTICOS DEL CÁNCER DE MAMA

1. Características histológicas.

- Tamaño tumoral
- Subtipo histológico



- Grado nuclear e histológico
 - Afectación ganglionar
 - Otros
- 2. Características del paciente.**
- Edad y estado hormonal
 - Raza
- 3. Características hormonales**
- Receptores hormonales
- 4. Medidas de proliferación**
- Índice mitótico
 - Índice de marcaje por Timidina
 - Cistometría de flujo de ADN
 - Ki67
 - Anfígeno nuclear de proliferación celular
- 5. Factores de crecimiento y sus receptores**
- Receptor de factor de crecimiento epidermal
 - HER-2/neu
- 6. Genes de supresión tumoral**
- P53
 - Nm23
- 7. Medidas de la capacidad invasiva**
- Catepsina D
 - Activadores e inhibidores del plasminogeno
 - Receptores de laminina
 - Angiogenesis

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los cánceres de mama invasivos son un grupo de lesiones histológicamente heterogéneas. La mayoría de los carcinomas de mama son adenocarcinomas y se clasifican a partir de su apariencia microscópica como ductales o lobulares, que corresponden a los conductos y lóbulos de la mama normal. Sin embargo, parece que un gran número de tumores se originan en la sección terminal de los conductos, con independencia del tipo histológico que presenten. El carcinoma ductal infiltrante es hasta ahora el tipo histológico más común (en el 75 % de los cánceres de mama) y se caracteriza por la ausencia de características histológicas especiales. Estos carcinomas presentan dureza pétreo al tacto y una resistencia arenosa. El carcinoma lobular infiltrante es relativamente poco frecuente (del 5 al 10 % de los



tumores mamarios). Se compone de células pequeñas que se disponen en línea, con tendencia a crecer alrededor de los conductos y lóbulos. Se caracteriza por una mayor proporción de tumores multicéntricos, que se manifiestan en la misma mama o en la contralateral. Existen, además, otros tipos menos frecuentes de carcinoma de mama invasivo, los más comunes de los cuales son los carcinomas tubulares, medulares y mucinosos.

PRUEBAS DE DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO

Casi todos los cánceres de mama son detectados por las propias pacientes. En el momento de la detección, el tamaño medio de las lesiones primarias es de 2,5 cm. Aproximadamente la mitad de estas lesiones ha metastatizado en los ganglios linfáticos.

Sin embargo, los programas de cribado pueden detectar tumores mamarios más pequeños; en estos casos, los hallazgos son más favorables y la probabilidad de curación más alta. Actualmente, las pruebas de detección del cáncer de mama constituyen un aspecto importante de la adecuada atención sanitaria en las mujeres de 40 años de edad o más. En la evaluación de los datos de los programas de cribado es necesario distinguir entre las mujeres sintomáticas y las asintomáticas, porque la incidencia de cáncer de mama es más alta en las mujeres enviadas a los programas de cribado por síntomas mamarios. Los avances en las técnicas mamográficas durante la última década han llevado a un aumento en la detección de cánceres de mama primarios y a la reducción de la mortalidad en grupos de edad específicos. El 42 % de los cánceres descubiertos en los programas de cribado no son evidentes en la exploración física y aproximadamente un tercio son cánceres no invasivos o invasivos pequeños (inferiores a 1 cm). Del 75 al 80 % de las pacientes con cánceres invasivos descubiertos mediante los programas de cribado tienen ganglios linfáticos axilares negativos.

Los Programas de detección actuales descubren de forma eficaz el cáncer de mama en mujeres de 40 a 49 años de edad y una exploración anual combinada con una mamografía disminuye la mortalidad del cáncer de mama de manera significativa en mujeres de 40 a 49 años de edad, al igual que sucede en mujeres de 50 años de edad o mayores.



Las Recomendaciones actuales para el cribado de mujeres asintomáticas, sin factores de alto riesgo, son: a) en mujeres de 35 a 40 años de edad, una sola mamografía bilateral como referencia con una exploración anual de la región mamaria y nuevas mamografías sólo para evaluar lesiones sospechosas que se encuentren en la exploración anual, y b) en mujeres de 40 años de edad o mayores, una exploración física anual con mamografías a intervalos de 1 o 2 años.

El uso de la mamografía en los programas de cribado para la población de mujeres menores de 50 años es útil, pero debido a que el beneficio es pequeño, algunos investigadores han dudado de su valor en los programas sistemáticos de cribado para este grupo de población. La mamografía está indicada a intervalos más cortos en mujeres con síntomas mamarios, especialmente si se encuentra un nódulo mamario en la exploración. Las mujeres que llevan a cabo autoexploraciones tienen un mejor pronóstico si desarrollan cáncer de mama. Por ello, se debe enseñar a todas las mujeres a realizar una autoexploración mamaria mensual. La exploración física y la mamografía se complementan mutuamente en la evaluación de la mama; usadas de forma conjunta detectan más del 96 % de las lesiones malignas. Sin embargo, puede existir un cáncer de mama a pesar de mamografías con resultados normales. Por lo tanto, todas las masas sospechosas deben ser sometidas a biopsia. El diagnóstico del cáncer de mama se confirma mediante biopsia, utilizando la aspiración con aguja fina, la escisión o ambas técnicas; como técnica diagnóstica suele realizarse de manera independiente del tratamiento quirúrgico definitivo del cáncer de mama. En la mayoría de las pacientes se recomienda que el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de mama primario se realice en dos etapas, efectuando la biopsia por escisión en la consulta externa.

El estudio de cortes permanentes, en lugar del estudio de cortes congelados, puede ayudar a determinar si es posible conservar la mama.

ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO.

Cáncer de mama. Clasificación TNM

Tumor (T)

T0	No palpable
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> o enfermedad de Paget del pezón sin tumor



T1	< 2 cm
T1a	< 0,5 cm
T1b >	0,5-1 cm
T1c >	1-2 cm
T2 >	2-5 cm
T3 >	5 cm
T4	Cualquier tamaño; infiltración directa de la pared torácica (excluyendo músculo pectoral); infiltración de la piel; piel «en cáscara de naranja»; nódulos satélites
T4a	Extensión a la pared torácica
T4b	Edema o ulceración de la piel o presencia de nódulos satélites
T4c	T4a + T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio

Ganglios (N)

N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos axilares ipsolaterales sin fijación
N2	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos axilares ipsolaterales fijos entre sí o a otra estructura
N3	Metástasis en uno o varios ganglios de la cadena mamaria interna ipsolateral

Metástasis (M)

M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia, incluyendo metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsolaterales

La clasificación TNM se utiliza para determinar el estadio del cáncer de mama y sirve como base para establecer el pronóstico, aunque varios factores, además de la extensión anatómica de la enfermedad, son importantes en el pronóstico.

El tumor primario (T) se clasifica en una escala de 0 a 4 según su tamaño, su extensión a la pared torácica y la presencia de edema cutáneo, como «piel de naranja», ulceraciones en la piel o en la mama o nódulos satélites. Los ganglios linfáticos regionales (N) se clasifican basándose en la palpación, en la sospecha de lesiones malignas y en la localización. La presencia de metástasis a distancia (M) se evalúa mediante la exploración física y los estudios clínicos. Cuando sea posible, la estadificación debe basarse en los hallazgos patológicos más que en los datos clínicos.

Estadios del Cáncer Primario de Mama

Estadios	T	N	M
-----------------	----------	----------	----------

0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	
	T2	N0	
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	
	T2	N2	
	T3	N1, N2	
IIIB	T4	Cualquier N	
	Cualquier T	N3 M0	
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Después de establecer el diagnóstico histopatológico de cáncer de mama, se llevan a cabo estudios para ayudar a determinar el pronóstico, para detectar la extensión a distancia clínicamente aparente y para obtener los valores de referencia con los que se puedan efectuar comparaciones durante el seguimiento. Estos estudios son la radiografía de tórax, la ecografía abdominal y la gammagrafía ósea, el recuento de leucocitos y de plaquetas y la bioquímica sanguínea. Si estos estudios son normales, el número de ganglios linfáticos afectados, el grado de atipia nuclear del tumor y en menor medida, el tamaño del tumor primario son los indicadores pronósticos más importantes; estos factores predicen la persistencia de células tumorales residuales después del tratamiento locorregional. En el momento del diagnóstico es importante determinar el tamaño del tumor primario, el grado de afectación de los ganglios linfáticos axilares, el grado de atipia nuclear del tumor y si es positivo para receptores hormonales.

Factores pronósticos en el cáncer primario de Mama

FACTORES ASOCIADOS

CON UN ALTO ÍNDICE DE CURACIÓN

- ✓ Pacientes > 50 años
- ✓ Sin afectación de ganglios axilares
- ✓ Tumor pequeño (menor de 1 cm)
- ✓ Sin extensión tumoral local
- ✓ Tumor bien diferenciado desde el punto de vista histológico (grado I)
- ✓ Estudio citológico con mínima atipia nuclear (grado I)

FACTORES ASOCIADOS

CON UN BAJO ÍNDICE DE CURACIÓN

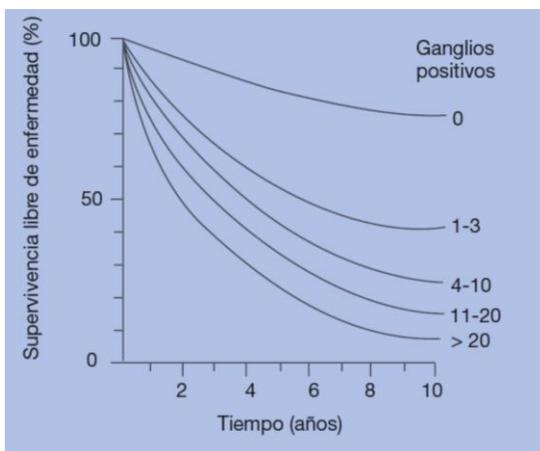
- Pacientes de 35-40 años
- Con afectación de ganglios axilares
- Tumor mayor de 5 cm
- Con extensión local del tumor
- El estudio histológico demuestra un tumor anaplásico (grado III)
- Estudio citológico con atipia nuclear acusada (grado III)

- ✓ Receptores de estrógenos y progesterona positivos
- ✓ Amplificación de oncogenes
- ✓ Ausente

Receptores de estrógenos y progesterona negativos
Amplificación de oncogenes presente

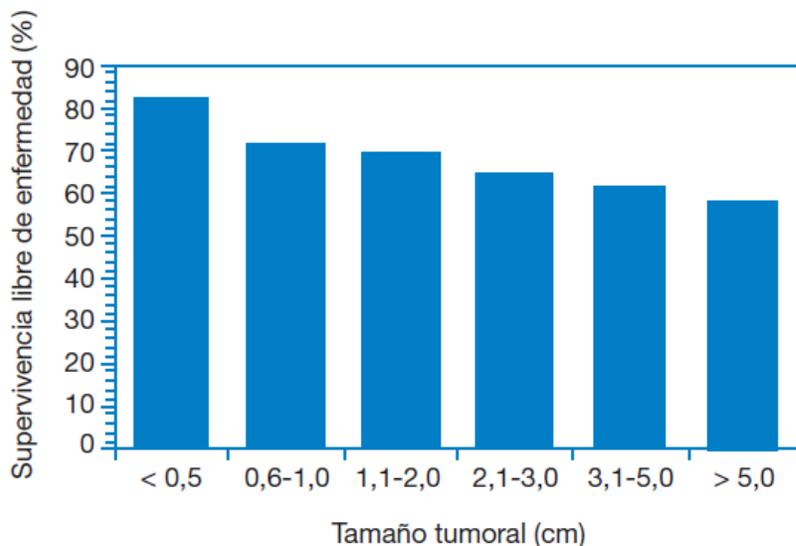
De las pacientes con afectación de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, más del 60 % presentarán recidivas en los primeros 10 años después de una mastectomía radical. Las pacientes con más de 3 ganglios linfáticos axilares afectados tienen una incidencia de recidivas superior al 85 % en el décimo año. Se observa una frecuencia de recidivas hasta del 20 % incluso entre las pacientes sin afectación de los ganglios linfáticos axilares.

Cáncer de mama. Supervivencia libre de enfermedad según el número de ganglios afectados.



Este hecho subraya la importancia de la disección de los ganglios linfáticos axilares homolaterales y de la verificación histopatológica, que representa la etapa esencial para establecer un pronóstico fiable en el momento del diagnóstico.

El tiempo medio hasta la recidiva es de 3 a 4 años en pacientes con 1 a 3 ganglios linfáticos afectados y de 1 a 2 años en pacientes con más de 3 ganglios linfáticos afectados. Las pacientes con tumores mayores de 5 cm tienen una frecuencia de recidiva que sobrepasa el 70 % a los 10 años.



Una paciente con cáncer de mama no está libre del riesgo de recidiva durante cerca de 20 años después de la mastectomía. Aunque son importantes la afección axilar y el tamaño del tumor primario para determinar el pronóstico, hay pacientes que tienen una supervivencia prolongada (curación) aunque presenten datos de mal pronóstico en el momento del diagnóstico. Sin embargo, con pocas excepciones, todas las pacientes que presentan recidivas fallecen por el cáncer de mama.

Otras características del tumor son útiles para determinar el riesgo de recurrencia, sobre todo en pacientes sin afectación ganglionar.

Principales indicadores de valor pronóstico en el cáncer de mama con ganglios axilares negativos

INDICADORES PRONÓSTICOS	BAJO RIESGO (< 15 %)	ALTO RIESGO (> 30 %)
Tamaño del tumor	< 1,5 cm	> 1,5 cm
Grado histológico	Bien diferenciado	Poco diferenciado
Receptores hormonales contenido	Alto contenido	Ausentes o bajo
Actividad proliferativa	Baja	Elevada



El pronóstico es peor en pacientes con tumores mal diferenciados o con atipia nuclear grave, que en aquellas con tumores bien diferenciados o sin atipia nuclear. Otros factores que indican un mayor riesgo de recurrencia son la invasión linfática o vascular en la muestra de la biopsia de mama, las células tumorales que contienen un número mayor de cromosomas que el diploide (índice DNA alto), un número considerable de células tumorales en la fase S del ciclo celular (que se encuentran en el momento de síntesis de DNA), los tumores con un índice alto de tinción con timidina tritiada y los tumores que contienen copias adicionales del oncogén *Her-2-neu* u otros oncogenes que son resultado de la amplificación génica. La expresión de altas concentraciones de catepsina D también se asocia con un riesgo elevado de recurrencia. La expresión de concentraciones altas del gen *nm-23* en el tejido tumoral indica que el cáncer de mama tiene menor probabilidad de producir metástasis.

Cada vez está más claro, que la estadificación apropiada de las pacientes con cáncer de mama, debe basarse en factores anatómicos, histocitológicos y biológicos.

Criterios propuestos para la estadificación del cáncer primario de mama

Anatómicos	Biológicos
Afectación ganglionar	Edad del paciente
Tamaño tumoral	Estado de receptores hormonales
Extensión locorregional	Índice de proliferación
Metástasis a distancia	Ploidía de las células tumorales
Histológicos y citológicos	Amplificación de oncogenes
Tipo de tumor	Expresión de catepsina D
Grado histológico	
Grado de atipia nuclear	
Invasión linfática y vascular	



El estudio de las proteínas de receptores estrogénicos y de receptores de progesterona es un instrumento importante en la evaluación del pronóstico y del tratamiento. Muchos cánceres de mama y todos los tejidos normales que responden a los estrógenos contienen proteínas citoplasmáticas lábiles que fijan estrógenos y progesterona. Estas proteínas se combinan con los estrógenos y la progesterona y son transportadas desde el citoplasma al núcleo para activar el genoma de la célula diana para llevar a cabo funciones hormonodependientes. Los receptores estrogénicos y de progesterona están concentrados muchas más veces en el tejido tumoral mamario que en el tejido mamario normal. Alrededor del 60 % de los tumores son receptores estrogénicos positivos. Los receptores estrogénicos también se pueden detectar utilizando anticuerpos monoclonales y técnicas inmunocitoquímicas. El análisis de receptores estrogénicos y de progesterona tiene importancia terapéutica y pronóstica. Las pacientes con receptores positivos tienen una frecuencia de respuesta objetiva al tratamiento hormonal de un 60 %, y las pacientes con receptores negativos una frecuencia de respuesta objetiva inferior al 10 %. A mayor contenido de proteína fijadora de estrógenos, mayor probabilidad de respuesta al tratamiento hormonal y mejor pronóstico.

TRATAMIENTO

Cáncer primario de mama

Los dos componentes en el tratamiento del cáncer primario de mama son el tratamiento locorregional y el tratamiento sistémico. Ambos se están estudiando y evaluando extensamente en pacientes en estadios I, II y III.

Tratamiento Locorregional

Los objetivos del tratamiento locorregional de las pacientes con cáncer de mama en estadios I y II son: a) eliminar el cáncer primario y evitar así la recidiva locorregional, con la esperanza de aumentar las probabilidades de supervivencia, b) reducir la masa tumoral y aumentar la eficacia del tratamiento sistémico.



La mastectomía radical modificada (resección quirúrgica de la mama con conservación de músculos pectorales y disección axilar) sigue siendo la principal forma de tratamiento local del cáncer primario de mama. Sin embargo, los tipos de mastectomía están cambiando, y cada vez se están tratando más pacientes con una escisión amplia del tumor, seguida de radioterapia de alta energía, en lugar de realización de una mastectomía.

Los ensayos clínicos controlados demuestran que la selección del tratamiento locorregional apropiado debe basarse en una evaluación cuidadosa del tamaño, localización y características histológicas del tumor, extensión del tumor a la pared torácica o a la piel, la posibilidad de una escisión completa del tumor y la afectación de ganglios linfáticos axilares. De acuerdo con el Consensus Development Panel del National Institute of Health de Estados Unidos, el tratamiento convencional recomendado en pacientes con cáncer de mama en estadios I y II es la conservación de la mama con una resección amplia, disección axilar y radioterapia. La mastectomía radical modificada y la disección axilar deben realizarse en pacientes que no son candidatas a tratamiento conservador. La mastectomía radical de Halsted, o convencional, se realiza en raras ocasiones y no se recomienda en este grupo de pacientes, excepto cuando el grado de afectación local requiere una intervención más extensa. La radioterapia externa y por implantación a dosis altas, después de la resección amplia del tumor primario y la disección axilar, es actualmente una práctica común en las pacientes con cáncer de mama en estadios T1 y T2. El estudio del National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) comparó este método para conservar la mama con la mastectomía radical modificada en pacientes con tumores primarios pequeños (< 4 cm); todas las pacientes con ganglios linfáticos axilares positivos también recibieron quimioterapia coadyuvante. Se observó que la supervivencia libre de enfermedad fue la misma con cualquiera de los procedimientos. Los mejores resultados de la radioterapia primaria se logran cuando el tumor es pequeño y se extirpa por completo (con bordes libres de tumor) y cuando se administra una dosis alta de radiación en toda el área mamaria, quizá con una dosis adicional sobre el lecho tumoral. Las pacientes con tumores múltiples,



microcalcificaciones generalizadas, tumores subareolares o cáncer de mama no invasivo extenso asociado o con bordes positivos en la muestra del tumor son malas candidatas para la escisión seguida de radioterapia; es posible que la edad también sea importante. Puesto que la conservación de la mama es la principal razón para utilizar la escisión seguida de radioterapia, es importante que la incisión de la mama produzca resultados estéticos satisfactorios y que la disección axilar sea realizada a través de una incisión diferente a la incisión para la tumorectomía.

Tratamiento Sistémico

El mejor conocimiento de la historia natural y del desarrollo del cáncer de mama ha permitido una mejor adecuación de las estrategias terapéuticas empleadas. El análisis de los resultados terapéuticos obtenidos en largas series de pacientes ha permitido postular nuevas hipótesis sobre el desarrollo del cáncer de mama. Así, la comprobación de que la mejora en el control locorregional mediante cirugía radical o radioterapia coadyuvante no aumentaba la supervivencia de las pacientes condujo a la hipótesis de la existencia de micrometástasis en el momento del diagnóstico, que serían susceptibles de ser eliminadas con un tratamiento sistémico. Desde la década de los años cincuenta han sido numerosos los ensayos clínicos diseñados en el ámbito de la investigación clínica para evaluar la eficacia de las distintas estrategias de tratamiento sistémico o coadyuvante: hormonoterapia, quimioterapia o combinación de ambos tratamientos. La revisión de resultados de los innumerables ensayos llevados a cabo, en diferentes contextos clínicos, en grupos heterogéneos de pacientes con cáncer de mama operable era una ardua tarea, y podía conducir a conclusiones erróneas si no se valoraba adecuadamente el número y las características de las pacientes incluidas en cada ensayo clínico. Por ello, el Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group llevó a cabo un metaanálisis que incluyó todos los ensayos aleatorizados con evaluación no sesgada de un determinado tratamiento coadyuvante (hormonoterapia, quimioterapia o ambas). Los resultados se analizaron a los 5 y a los 10 años de seguimiento. Este análisis ha supuesto una homogeneización de las diferencias existentes entre los distintos estudios en aras de una mayor potencia estadística.



Este estudio permitió establecer que el uso de un tratamiento sistémico tras la realización de la cirugía reduce el riesgo de recaída y de muerte en pacientes con cáncer de mama operable. Aunque esta reducción es modesta, dada la incidencia del cáncer de mama en los países desarrollados, supone un buen porcentaje de pacientes curadas. No obstante, si se analizan los resultados en función de los distintos subgrupos de pacientes y de su riesgo de recaída en el momento del diagnóstico, se comprueba que para el grupo de pacientes de bajo riesgo, el beneficio obtenido con la terapia coadyuvante es sólo del 15 %, lo que se juzga a veces insuficiente para justificar el uso del tratamiento coadyuvante y su toxicidad. No obstante, la curación del cáncer de mama en este subgrupo de pacientes de bajo riesgo es difícil de predecir, ya que un 30 % presentará recaídas a los 10 años. Las recomendaciones actuales de tratamiento coadyuvante en pacientes de bajo y alto riesgo se basan en resultados de ensayos clínicos llevados a cabo en las últimas dos décadas.

Los resultados indican claramente un beneficio en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con afectación axilar que reciben tratamientos coadyuvantes (quimioterapia con tamoxifeno o sin tamoxifeno u hormonoterapia con tamoxifeno). No obstante, el tipo de tratamiento coadyuvante para cada grupo de pacientes aún no está bien establecido, por ello el clínico debe sopesar adecuadamente la toxicidad potencial de cada tipo de tratamiento coadyuvante y su beneficio absoluto según los subgrupos, con el fin de recomendar la mejor opción a su paciente.

Hormonoterapia coadyuvante

Previamente al uso de quimioterapia ya se emplearon terapias hormonales en el tratamiento coadyuvante del cáncer de mama. El primer ensayo clínico que demostró un beneficio en la supervivencia fue el de la Nolvadex Adjuvant Trial Organization (NATO), donde 1.131 pacientes premenopáusicas con afectación axilar y posmenopáusicas con afectación axilar o sin ella por el cáncer de mama fueron aleatorizadas a no recibir tratamiento coadyuvante tras la cirugía frente a



recibir tratamiento con tamoxifeno (20 mg/día durante 2 años), observándose, con una mediana de seguimiento de 66 meses, una reducción significativa en los índices de recurrencia y de mortalidad. Los resultados a los 10 años del metaanálisis llevado a cabo sobre 33 ensayos aleatorizados con 75.000 pacientes, que confirman los resultados obtenidos a los 5 años, permiten afirmar que el tamoxifeno coadyuvante produce un marcado beneficio en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global en los primeros 5 años de seguimiento, y posteriormente se observa un beneficio adicional en los 5 años siguientes, principalmente en el grupo de pacientes posmenopáusicas, y que la ablación ovárica en mujeres premenopáusicas se asocia a un beneficio significativo en la supervivencia libre de enfermedad (26 %) y la supervivencia global (25 %), aunque estos resultados precisan de la realización de ensayos aleatorizados comparativos para su confirmación.

Hoy día, múltiples ensayos con análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) en el contexto del tratamiento coadyuvante establecerán el papel de la castración hormonal frente a la quimioterapia en pacientes premenopáusicas, ya que estos fármacos constituyen una alternativa a la ooforectomía con excelente tolerancia. El beneficio del tratamiento con tamoxifeno es superior con tumores que presentan positividad para receptores hormonales, de estrógenos y/o de progesterona, y es menor en pacientes premenopáusicas o con tumores con negatividad para receptores hormonales. La duración óptima del tratamiento hormonal no está claramente establecida, aunque existen evidencias de que 2 años es mejor que 1 año y que 5 años es mejor que 2 años, pero no hay información de comparación de 5 años con períodos más largos.

A la vista de los actuales resultados, el tamoxifeno debe ser la indicación preferente en el tratamiento coadyuvante en pacientes posmenopáusicas, con receptores hormonales positivos y con bajo riesgo de recaída en función del tamaño tumoral y del número de ganglios axilares afectados. En el subgrupo de pacientes posmenopáusicas de alto riesgo de recaída por el tamaño tumoral o por la afectación nodal axilar debe considerarse la terapia combinada (quimioterapia más tamoxifeno). En pacientes premenopáusicas o en pacientes con receptores



hormonales negativos, el tratamiento hormonal es controvertido, dado el escaso beneficio que puede suponer.

Quimioterapia coadyuvante

El número de ganglios afectados tras la cirugía sigue siendo el factor de mayor valor pronóstico en pacientes con cáncer de mama operable. A los 10 años, un tercio de las pacientes sin afectación axilar presentarán metástasis, frente a los dos tercios de las pacientes que tengan de 1 a 3 ganglios afectados o al 85 % de las pacientes con 4 o más ganglios afectados.

En la década de los años setenta, los primeros ensayos clínicos que valoraron el beneficio del tratamiento coadyuvante con quimioterapia prolongada tras la cirugía en pacientes con afectación axilar fueron los del grupo del NSABP y los del Instituto de Tumores de Milán. En el primer ensayo se valoraron la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de las pacientes tratadas con monoterapia (melfalán) frente a pacientes no tratadas tras tratamiento local. En el ensayo de Milán se valoraron la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en pacientes tratadas con quimioterapia tipo CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-FU) frente a las pacientes no tratadas. Ambos ensayos mostraron un beneficio para las pacientes con afectación axilar que recibieron tratamiento coadyuvante frente al grupo control. El mayor beneficio se obtuvo en el subgrupo de pacientes premenopáusicas, beneficio que se mantiene a los 14 años de seguimiento. Posteriormente, han sido innumerables los ensayos publicados que corroboran estos resultados, comparando grupos tratados con distintos regímenes de quimioterapia frente a grupos controles. Asimismo, son numerosos los trabajos que comparan distintos regímenes de quimioterapia.

Estos estudios prospectivos aleatorizados han puesto en evidencia que la poliquimioterapia (CMF o variantes) es superior a la monoterapia, pero que ningún protocolo de tipo CMF es superior a otro.

En cuanto a la duración óptima del tratamiento coadyuvante con quimioterapia, el grupo de Milán presentó en un estudio prospectivo que la administración de CMF durante 12 meses no aportaba beneficio frente al mismo régimen administrado durante 6 meses. El uso de adriamicina en los regímenes coadyuvantes todavía es

un tema objeto de controversia. Su eficacia como fármaco único en el cáncer de mama metastásico está bien establecida. Por ello se evalúa su introducción en el tratamiento coadyuvante, aunque al ocasionar mayor toxicidad que el esquema clásico de tipo CMF es necesario demostrar una mayor eficacia para su introducción en regímenes coadyuvantes de forma estándar.

El metaanálisis realizado, estableció de forma definitiva, el beneficio de la quimioterapia coadyuvante en el subgrupo de pacientes con afectación axilar y sin ella. Aunque estas diferencias absolutas son independientes de la edad y del estado menopáusico, el mayor beneficio de la quimioterapia coadyuvante se obtiene en el subgrupo de pacientes premenopáusicas. El análisis de resultados a los 10 años establece que la quimioterapia es también beneficiosa en pacientes mayores de 50 años. Globalmente, considerando a las pacientes con afectación axilar y sin ella, la quimioterapia coadyuvante consigue una reducción de la mortalidad significativa a los 10 años.

Reducción porcentual en las posibilidades anuales de recurrencia y muerte en pacientes con cáncer de mama operable según el tratamiento y la edad

TRATAMIENTO	GRUPO DE COMPARACIÓN	RECURRENCIA		MUERTE	
		< 50 AÑOS	> 50 AÑOS	< 50 AÑOS	> 50 AÑOS
Poliquimioterapia	Sin quimioterapia	36 ± 5	24 ± 3	24 ± 5	13 ± 4
Tamoxifeno	Sin tamoxifeno	2 ± 4	29 ± 2	6 ± 5	20 ± 2

Tras la publicación de los resultados del metaanálisis mencionado, la Conferencia de Consenso llevada a cabo en Saint Gallen, en 1995, sobre tratamiento adyuvante en cáncer de mama, estableció las recomendaciones reflejadas en la tabla antes descrita para cada subgrupo de pacientes a tratar en función de factores de valor pronóstico establecido.

Tumores Localmente Avanzados



Los esquemas de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado se iniciaron en la década de los años setenta simultáneamente en varios centros.

En 1973, el grupo de Milán inició el primer ensayo prospectivo de quimioterapia neoadyuvante, tratando a 110 pacientes con carcinoma de mama en estadio III con 3 ciclos de quimioterapia con adriamicina + vincristina y, posteriormente, radioterapia locorregional. Con posterioridad, las pacientes fueron aleatorizadas en un grupo que recibió 3 ciclos de quimioterapia adicionales frente a un grupo que no recibió tratamiento tras la radioterapia. De este ensayo se pudo concluir que la mayoría de los tumores localmente avanzados responde a la quimioterapia neoadyuvante, y que el tratamiento tras radioterapia con quimioterapia mejora tanto la supervivencia libre de enfermedad como la supervivencia global de las pacientes tratadas. Los resultados a los 10 años de este ensayo indican que los factores pronósticos más importantes son la masa tumoral inicial (tamaño del tumor inicial o afectación ganglionar), la respuesta al tratamiento inicial y la quimioterapia coadyuvante tras el tratamiento local. Estos resultados han sido confirmados por otros grupos americanos y europeos utilizando otros regímenes quimioterápicos con una estrategia terapéutica similar. Recientemente, ante los resultados de los ensayos clínicos con tratamiento neoadyuvante llevados a cabo en la década de los setenta en pacientes con cáncer de mama en estadios III, se suscitó la idea de utilizar la quimioterapia previa a la cirugía en estadios II y III con tumores no subsidiarios de cirugía conservadora persiguiendo varios objetivos:

1. Permitir un mayor número de intervenciones quirúrgicas conservadoras.
2. Valorar la respuesta del tumor al tratamiento empleado previamente al tratamiento locorregional.
3. Tratar tempranamente las micrometástasis, lo que se traduciría en un posible beneficio terapéutico en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

Actualmente existen varios estudios en marcha que pueden aportar resultados favorables con un mayor tiempo de seguimiento. Un área importante de investigación clínica es la utilización de pautas quimioterápicas más intensivas.



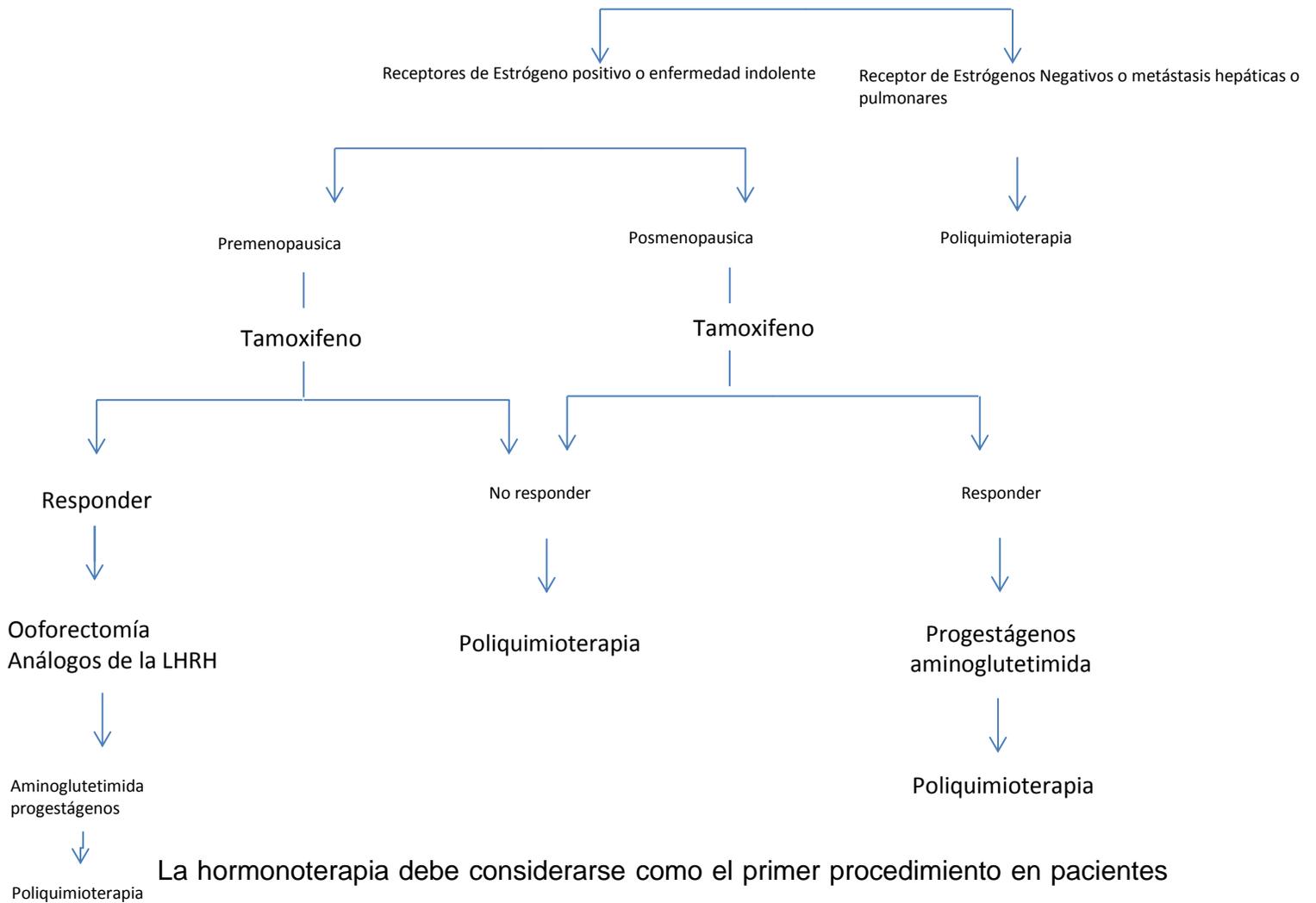
Ensayos clínicos prospectivos y retrospectivos han demostrado que la eficacia de la quimioterapia aumenta con el incremento de la dosis por unidad de tiempo (intensidad de dosis). Puesto que la mielosupresión es la toxicidad limitante de dosis para la mayoría de los agentes quimioterápicos, recientemente se han desarrollado regímenes más intensivos con soporte hemopoyético de médula ósea o célula germinal periférica.

Dados los resultados obtenidos con este planteamiento terapéutico en la enfermedad avanzada, parece justificada la realización de ensayos para definir la utilidad específica de la quimioterapia a altas dosis y autotrasplante de médula ósea en pacientes con cáncer de mama de alto riesgo con 10 o más ganglios afectados. Actualmente se están llevando a cabo ensayos extensos, controlados, para comprobar el valor de este planteamiento terapéutico.

Cáncer de mama avanzado

Aunque el tratamiento tiene un propósito curativo cuando el cáncer de mama se limita a la mama y a la axila, la aparición de metástasis cambia la intención terapéutica de curativa a paliativa. Por lo tanto, su tratamiento se considera más crónico que agudo. La toxicidad del tratamiento es de gran importancia cuando su objetivo es reducir los síntomas y mejorar el estado funcional. Es necesario equilibrar la toxicidad relacionada con el tratamiento y la tasa de respuesta para alcanzar la paliación. El tratamiento del cáncer de mama metastásico ha sufrido muchos cambios, tanto cuantitativos como cualitativos, con diferentes grados de éxito e índices de respuesta. Sin embargo, en los últimos 20 años no se ha podido demostrar de forma objetiva ninguna ganancia en cuanto a la supervivencia se refiere. Aunque se han obtenido de forma constante buenos índices de paliación y de respuesta objetiva, no se han alcanzado curaciones ni se ha modificado la supervivencia general (mediana, 2 años).

Existen dos formas de tratamiento sistémico para el cáncer de mama metastásico: el tratamiento hormonal y la quimioterapia.



La hormonoterapia debe considerarse como el primer procedimiento en pacientes con características de hormono dependencia: receptores hormonales positivos, mujeres posmenopáusicas, intervalo libre de enfermedad prolongado o presencia de metástasis en hueso, piel, ganglios, mama o pleura. En estos casos, la probabilidad de respuesta al tratamiento es muy elevada. El tamoxifeno es el tratamiento de elección en mujeres pre menopáusicas y posmenopáusicas en primera recaída, debido a que se asocia con pocos efectos secundarios. En las pacientes que responden inicialmente al tamoxifeno, se pueden considerar posteriormente diversos métodos hormonales, incluyendo progestágenos y los inhibidores de la aromatasa.

Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas parecen prometedores en el tratamiento de las mujeres premenopáusicas. Estos fármacos producen una ooforectomía farmacológica, puesto que suprimen la producción ovárica de



hormonas esteroides. La quimioterapia está indicada en aquellas pacientes con cáncer de mama metastásico que tienen intervalos cortos libres de enfermedad y tumores receptores de estrógenos negativos, que tienen progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento hormonal, o en quienes las metástasis han producido complicaciones.

Los programas de poliquimioterapia, más que de monoquimioterapia, son el procedimiento de elección cuando está indicada la quimioterapia. Cuando se compara con los resultados de la monoquimioterapia, la frecuencia de respuestas objetivas y la duración de la respuesta a la poliquimioterapia son superiores. También existen algunos datos indicativos de que la poliquimioterapia que contiene doxorubicina puede tener una frecuencia de respuesta objetiva mayor que las combinaciones que carecen de este fármaco.

Existen innumerables combinaciones y programas de agentes quimioterápicos que se utilizan en el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Se han establecido una serie de regímenes como tratamientos de elección inicial:

Fármacos y combinaciones terapéuticas utilizadas con mayor frecuencia en el cáncer de mama metastásico

Monoquimioterapia

Adriamicina y epirubicina
Mitoxantrona
Taxol, taxotero
Cisplatino y paraplatino
Ciclofosfamida
5-Fluorouracilo
Metotrexato
Vinblastina
Vinorelbina
BCNU y CCNU

Poliquimioterapia

CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo)
FAC (5-fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida)
FEC (5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida)
FNC (5-fluorouracilo, mitoxantrona y ciclofosfamida)
AC (adriamicina y ciclofosfamida)
MV (mitomicina y vinblastina)
AT (adriamicina y taxol)



FAC (5-FU, doxorubicina y ciclofosfamida) y CMF (ciclofosfamida, metotrexato, 5-FU). Estos regímenes convencionales se consideran como los más activos y alcanzan una respuesta objetiva de entre un 50 y un 70 %, y una respuesta completa de entre un 10 y un 20 %, con una duración mediana de respuesta de casi 1 año. El tratamiento de segunda línea, sin un tratamiento previo con antraciclinas, presenta un índice de respuestas objetivas de un 40 % y la duración de la respuesta es inferior a 6 meses. En los últimos 5 años se han desarrollado estudios de quimioterapia a dosis elevadas con TMO autólogo en el cáncer de mama metastásico. Estos ensayos carecen de uniformidad, ya que incluyen pacientes con enfermedad metastásica en el momento de la presentación o con recaídas secundarias en localizaciones variables, tanto previamente tratadas como no tratadas con quimioterapia de inducción. Además, los regímenes de quimioterapia variaron considerablemente.

Con esta estrategia terapéutica se alcanza, en el mejor de los casos, un 90 % de respuestas objetivas y un 50 % de respuestas completas con una duración de la respuesta inferior a 8 meses. La mayoría de las recaídas son locales y tempranas. Por lo tanto, la supervivencia global no es mayor que en los regímenes convencionales. Hoy día se están llevando a cabo ensayos extensos, controlados, en pacientes seleccionadas para comprobar el valor de este planteamiento terapéutico.

Recomendaciones de la Conferencia de Consenso Internacional de tratamiento coadyuvante

Ganglios Negativos				
	Riesgo Mínimo/Bajo	Riesgo Moderado	Riesgo Elevado	Ganglios Positivos
Receptor Positivo	Sin tratamiento frente a Tamoxifeno	Tamoxifeno Ooforectomía Quimioterapia Análogos de LHRH	Quimioterapia Ooforectomía Análogos de LHRH	Quimioterapia ± Tamoxifeno Ablación de ovario ± Tamoxifeno Gonadotropina Quimioterapia ± Ablación de ovario
Receptor Negativo			Quimioterapia	Quimioterapia



Posmenopáusicas	Sin tratamiento frente a	Tamoxifeno	Tamoxifeno ±	Tamoxifeno ± quimioterapia
Receptor Positivo	Tamoxifeno		quimioterapia	Quimioterapia ± tamoxifeno
Receptor Negativo			Quimioterapia ±	
			tamoxifeno	

Material y metodo



Tipo de estudio: Descriptivo, serie de casos, retrospectivo, corte transversal.

Lugar y período de estudio: Pacientes atendidos en el Hospital Carlos Roberto Huembes 2011-2015.

Universo: 125 pacientes atendidas en el programa de Oncología del Hospital Carlos Roberto Huembes

Muestra: estuvo constituida por 41 Pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama. Atendidos en el Hospital Carlos Roberto Huembes 2011-2015.

Criterios de inclusión de casos:

- Paciente que acudió a consulta con diagnóstico de cáncer de mama Atendidos en el Hospital Carlos Roberto Huembes 2011-2015.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con otros diagnósticos a Cáncer de mama.
- Fuera de tiempo de estudio
- Expedientes con datos incompletos.

Tipo de muestreo:

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, en el que se seleccionaron a los pacientes con Diagnóstico de Cáncer de mama cuyos expedientes se encontraron disponibles, en la fecha ya mencionada.

Fuente de información:



Secundaria

1. Expedientes Clínicos de los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.
2. Libros de Registro de Estadística de departamento de oncología con diagnóstico de cáncer de mama.

Instrumentos de recolección de datos:

Se diseñó una ficha de recolección de datos la cual contiene preguntas abiertas y cerradas. Esta ficha fue validada en su fase de diseño mediante una prueba piloto.

Técnicas y procedimientos de recolección de datos:

1. Se presentó los objetivos del estudio a la dirección del hospital para consensuarlos y solicitar autorización para obtener los datos.
2. Una vez que se aprobó el estudio se procedió a solicitar autorización a las autoridades de cada departamento.
3. Se solicitó el consentimiento a pacientes sospechosos de cáncer de mama y a sus familiares para su revisión y toma de fotografía de las lesiones si las tuviesen.
4. Se identificó el número de expediente para luego solicitar al departamento de estadística para complementar la información requerida para el estudio.

Procesamiento y Plan de análisis:



Se recolectó los datos de acuerdo a la naturaleza de las neoplasias. Se analizaran bajo las siguientes características clínicas e histopatológicas: Edad, sexo, tiempo de enfermedad (TE), localización, tipo de lesión: única, multicéntricas (dos o más lesiones de aparición sincrónica, localizadas en una misma área cutánea y muy cercanas entre sí) y múltiples (lesiones sincrónicas y metacrónicas, que afectaron diferentes áreas cutáneas distantes entre sí), tamaño de la lesión (diámetro mayor), movilidad de la lesión, formas clínicas, estadiaje clínico-patológico, grado y tipo histopatológicos.

Los datos obtenidos fueron procesados y analizados, utilizando el programa SPSS versión 12.0 para Windows. Se estimó frecuencias simples de las variables, algunas variables se cruzaron para cumplir con los objetivos del estudio.

Los resultados se plasmaron en cuadros y gráficos.

Aspecto ético

Se explicó al personal responsable de cada servicio los objetivos del estudio, asegurándoles que la información obtenida sería conocida únicamente por los autores y utilizada sólo para fines del estudio, asegurando el respeto a la confidencialidad que tiene el paciente con su médico. Las fotografías tomadas fueron consentidas por pacientes y sus familiares y respetan la identidad de las personas.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLE



VARIABLE	CONCEPTO OPERACIONAL	DIMENSION	INDICADOR	ESCALA	VALOR
EDAD	Tiempo transcurrido del nacimiento a la actualidad		Años	Nominal	Menor de 30 años
					35 – 40
					41 – 45
					46 – 50
					51 – 55
					56 – 60
61 y mas					
PROCEDENCIA	Lugar de residencia, origen demográfico		Managua	Ordinal	Si
			Departamento		No
			NSC		
			Urbano		
OCUPACION	Cargo que desempeña		Ama de casa	Ordinal	Si
			Obrera		No
			Profesional		
			NSC		
ESCOLARIDAD	Nivel de estudio alcanzado		Analfabeta	Ordinal	Primaria
			Primaria		Secundaria
			Secundaria		Educación superior
			Educación superior		

VARIABLE	CONCEPTO OPERACIONAL	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA	VALOR
----------	----------------------	-----------	-----------	--------	-------



ANTECEDENTES PATOLOGICOS PERSONALES	Historial de enfermedades o padecimientos relacionados a cáncer	Cáncer de cérvix	Ordinal	Si
		Cáncer de ovario		No
		Cáncer de mama		
		Melanoma		
		Linfoma		
		Abortos		
		Obesidad		
		Câmbios fibroquísticos		
		Lesiones benignas fibroadenoma		
ANTECEDENTES FAMILIARES PATOLOGICOS	Historial de enfermedades o padecimientos relacionados a cáncer en primeras tres generaciones	Cáncer de cérvix	Ordinal	Si
		Cáncer de ovario		No
		Cáncer de mama		
		Melanoma		
		Linfoma		
		Abortos		
		Cambios fibroquísticos		
				Lesiones benignas fibroadenoma

VARIABLE	CONCEPTO OPERACIONAL	DIMENSION	INDICA	ESCALA	VALOR
----------	----------------------	-----------	--------	--------	-------



		DOR		
ANTECEDENTES NO PATOLOGICOS	Hábitos nocivos para la salud	Fumado	Ordinal	Si
		Alcohol		No
		Exposición a radiaciones		
		Dieta rica en grasa		
		Pobre ingesta de vitamina D		
ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS	Historia ginecológica y reproductiva	Menarca temprana	Ordinal	Si
		Nuliparidad		No
		Primera gestación tardía		
		Terapia hormonal sustitutiva		
		Menopausia tardía		



VARIABLE	CONCEPTO OPERACIONAL	DIMENSION	INDICADOR	ESCALA	VALOR
GANGLIOS	agregados <u>celulares</u> que forman un <u>órgano</u> pequeño con una morfología ovoide o esférica		Tamaño >2cm	Nominal	Si No
Factores pronóstico	Conjunto de medios relacionados con la mejoría o la complicación de un paciente		Estado ganglionar Tamaño tumoral Grado nuclear Grado histológico Receptores hormonales		

VARIABLE	CONCEPTO OPERACIONAL	DIMENSION	INDICADOR	ESCALA	VALOR
ESTADIOS DEL CÁNCER DE MAMA	Proceso por el cual se clasifica la enfermedad en diferentes grupos, los cuales tendrán valor pronóstico, permitiendo establecer la indicación terapéutica acorde al riesgo de recidiva		TNM	Ordinal	I IIA IIB IIIA IIIB IV

VARIABLE	CONCEPTO OPERACIONAL	DIMENSION	INDICADOR	ESCALA	VALOR
----------	-------------------------	-----------	-----------	--------	-------



Tratamiento	Variedad de medicamentos, procedimientos, en pro de mejorar la salud	Médico Quirúrgico	Ordinal	Si No
--------------------	--	--------------------------	---------	--------------

RESULTADOS



El programa oncológico del Hospital Carlos Roberto Huembes, en el período comprendido de junio 2005 a marzo 2015, ha atendido 137 pacientes con Cáncer de mama. De los cuales cumplieron criterios de inclusión 51 pacientes para un 37% del total de población. El 100% de pacientes corresponden al sexo femenino.

El grupo etario de las pacientes estudiadas, se presentó en su mayoría en edad mayor de 50 años 70% (36 pacientes) en los estadios clínicos IA 6 pacientes, IIA 7 pacientes, IIB 8 pacientes, IIIA 6 pacientes, IIIB 8 pacientes y estadio IV 1 paciente. Le sigue un 25% (13 pacientes) entre la edad de 41-50 años, que se encuentran en los estadios IA 2 pacientes, IIB 1 paciente, IIIA 4 pacientes, IIIB 5 pacientes y 1 paciente en estadio IV. 2 pacientes (5%) en edades de 35-40 años en estado avanzado IIIA. (Gráfico 1)

La procedencia que predominó fue urbano, 32 pacientes (62%) y rural 19 pacientes (37%) respectivamente. (Gráfico 2)

En cuanto al grado académico de las pacientes en estudio el 100%, tuvieron nivel escolar; el de predominio fue, secundaria 56% (29 pacientes), técnico superior 27% (14 pacientes) y un 17% primaria (8 pacientes) respectivamente. (Gráfico 3). Las pacientes estudiadas presentaron nivel socioeconómico alto; 37 pacientes (73%), y 14 pacientes (27%) nivel socioeconómico bajo. (Tabla 1)

Continuando con los factores de riesgo no modificables ginecológicos de la población estudiada, la menarca temprana menor a 12 años, fueron 13 pacientes (25%), 12-15 años 35 pacientes (69%) y mayor a 15 años de edad 3 pacientes (6%). (Tabla 2)

Tomando en consideración los antecedentes familiares de cáncer de mama como factor de riesgo no modificable, tenemos que 4 pacientes (8%) presentaron antecedentes familiares de cáncer de mama y 47 pacientes (92%) negaron este factor. (Tabla 3)

De factores de riesgo modificables, antecedentes no patológicos 28 pacientes (55%) no consumen tabaco, ni licor, 23 casos si consumen, (45%). (Gráfico4)



En cuanto a factor de riesgo modificable, el estado nutricional de las pacientes estudiadas, su mayoría se encontraba en obesidad 32 pacientes (63%) y el restante 19 pacientes (37%) estado eutrófico respectivamente. (Gráfico 5)

Los estadios clínicos en los que se encontraban las pacientes fueron; IA 8 pacientes, IIA 7 pacientes, IIB 9 pacientes, IIIA 11 pacientes, IIIB 14 pacientes y estadio IV 2 pacientes, para un total de 51 pacientes, predominando los estadios avanzados IIB, IIIA, IIIB, y IV respectivamente. (Gráfico 6)

Se diagnosticó el cáncer de mama en etapa pre menopáusica, 11 casos (22%) de los cuales 10 pacientes se encontraban en estadio clínico avanzado IIIA 4 pacientes, IIIB 5 pacientes, IV 1 paciente y 1 caso en etapa temprana IA. La mayoría se encontraba en etapa postmenopáusica, 40 casos (78%), con estadios clínicos avanzados 26 casos (51%); IIB 9 pacientes, IIIA 7 pacientes, IIIB 9 pacientes y estadio IV 1 paciente respectivamente. Y 14 pacientes, (27%) en etapa temprana; IIA 7 pacientes y IA 7 pacientes respectivamente. (Gráfico 7)

En cuanto al tamaño del tumor 27 casos tuvieron un tamaño 2-5 cm (53%), 16 casos fueron > 5 cm (31%) y el restante 8 casos < 2 cm (16%). (Gráfico 8)

La clasificación molecular de las pacientes con cáncer de mama; por orden de frecuencia: Luminal A 18 casos (35%), luminal B, 13 casos (25%), Triple Negativo 15 pacientes (29%) y Luminal HER2Neu(+) RH(-) 6 pacientes para un (12%) y 2 resultados pendiente. (Gráfico 9)

La clasificación Histológica de pacientes con Cáncer de mama; el de mayor frecuencia fue el Carcinoma Ductal infiltrante en un (84%) 43 pacientes, seguido del Papilar en un (10%) 5 pacientes y el Lobulillar infiltrante en un (6%) 3 paciente. (Gráfico 10)

Procedimiento quirúrgico se realizó en 48 pacientes de 51 pacientes estudiadas. En orden de frecuencia, se les realizó mastectomía radical modificada a 25 pacientes (60%), en estadio clínico IA 1 paciente, IIA 3pacientes, IIB 4 pacientes, IIIA 7pacientes y IIIB 10 pacientes para un total de 24 casos. Seguida de cirugía conservadora de mama 20 pacientes (39%), IA 7 pacientes, IIA 4 pacientes, IIB 5



pacientes, IIIA 3 pacientes y IIIB 1 paciente. Y 3 paciente (6%) mastectomía simple etapa clínica, IIIA 2 pacientes y 1 paciente en etapa clínica IV. (Gráfico11)

Del total de pacientes que se les realizó procedimiento quirúrgico, 48 pacientes; 3 pacientes (7%) presentaron compromiso de márgenes quirúrgicos y se les había realizado cirugía conservadora de mama. Los tres pacientes se re interviniéron. De estos 2 pacientes se llevaron a mastectomía radical modificada y 1 se le realizo reescisión de margen comprometido. 45 pacientes (93%) tuvieron márgenes libres. (Gráfico12)

El tratamiento indicado a las 51 pacientes estudiadas, se les realizó cirugía a 48 pacientes, recibieron quimioterapia 51 pacientes, Radioterapia 22 pacientes y Hormonoterapia 32 pacientes. (Tabla 43)

La condición actual de las pacientes con cáncer de mama según estadio clínico; en Vigilancia se encuentran 18 pacientes (35%), en estadio clínico; IA 5 pacientes, IIA 3 pacientes, IIB 3 pacientes, IIIA 3 pacientes, IIIB 4 pacientes. En tratamiento 25 pacientes (49%), en los estadios clínicos IA 3 pacientes, IIA 4 pacientes, IIB 5 pacientes, IIIA 6 pacientes, IIIB 7 pacientes. Y han fallecido, 8 pacientes (16%) en estadios IIIA 3 pacientes, IIIB pacientes y estadio IV 2 pacientes. (Gráfico13)

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La incidencia de cáncer de mama sigue en aumento en todo el mundo, situación que desafía hasta los sistemas de salud más estables de los países desarrollados.

Este trabajo basado en un total de 51 pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama, atendidas en el programa oncológico del Hospital Escuela Carlos Roberto Huembes dirigido por el INSS en el período comprendido de 2011-2015. Investigamos el comportamiento clínico de paciente con cáncer de mama, en esta institución.

Según las características socio demográficas de la población en estudio; Iniciamos por decir que las pacientes diagnosticadas la edad promedio encontrada fue la de mayor de 50 años 70% (36pacientes) en los estadios clínicos IA 6 pacientes, IIA 7 pacientes, IIB 8 pacientes, IIIA 6 pacientes, IIIB 8 pacientes y estadio IV 1 paciente. Le sigue un 25% (13 pacientes) entre la edad de 41-50 años, que se encuentran en los estadios IA 2 pacientes, IIB 1 paciente, IIIA 4 pacientes, IIIB 5 pacientes y 1 paciente en estadio IV.

En Nicaragua el cáncer de mama es la segunda causa de muerte en las mujeres entre 40 y 44 años según investigaciones realizadas en el centro oncológico Bertha Calderón según las estadísticas MINSAL. (Gráfico 1)

Relacionado igual con la literatura internacional, donde la edad promedio de presentación 50 a 59 años. Frecuencia de factores de riesgo de cáncer de mama Artículo original 2008 México, nivel de evidencia II-2. (4)

Con respecto al nivel socioeconómico tenemos que el nivel más afectado fue el alto para un 73%, 37 pacientes, relacionado con la literatura la cual refleja que el cáncer de mama se presenta con mayor frecuencia en países desarrollados, los cuales hacen mención que se da por la accesibilidad a medios diagnósticos y a educación sobre el tema la que es mas completa en ese nivel, con respecto a nivel económico bajo. (tabla 1)

Tomando en cuenta los factores de riesgo ginecológicos, no modificables la edad de menarca que predominó fue, menor de 12 años: 13 pacientes (25%), 12-15 años



35 pacientes (69%), según bibliografía tienen mejor pronóstico que pacientes con menarca temprana. (4-5)

De factores de riesgo modificables, la ingesta de tabaco y licor, se presentó en 23 pacientes 45%. La obesidad se presentó en 32 pacientes 63% de población estudiada como factor de riesgo para el desarrollo de esta patología. Estudios realizados abordan estos dos factores como condicionantes al desarrollo de la enfermedad y a la reaparición del cáncer de mama contralateral (11,12,13)

El siguiente dato abordado de los factores de riesgo es etapa hormonal en la que se encontraban las pacientes; 40 casos (78%), postmenopáusicas, con estadios clínicos localmente avanzados 26 casos (51%); 9 pacientes estadio IIB, 7 pacientes estadio IIIA, 9 pacientes estadio IIIB y IV respectivamente. Y 14 pacientes en etapa temprana; IA 7 pacientes, IIA 7 pacientes respectivamente. (Gráfico 7) lo que se relaciona con la edad de presentación mayor a cincuenta años similar a la literatura internacional. Pre menopáusicas 11 casos, 22% 10 pacientes en estadios avanzados IIIA 4 pacientes, IIIB 5 pacientes, 1 paciente estadio IV.

Las tasas de incidencia aumentan con rapidez durante la cuarta década y son considerables al llegar 50 años, lo que supone una fuente constante de preocupaciones para las mujeres y una necesidad de vigilancia. Después de la menopausia ya que las tasas de incidencia siguen aumentando.

La obesidad, factor modificable para cáncer de mama dio como resultado un 63% equivalente a 32 pacientes, factor relacionado de mayor riesgo para el desarrollo de esta patología y para que el cáncer reaparezca en mama contralateral. Aunque no está claro que la obesidad sea un factor de riesgo para el cáncer de mama, se ha sugerido que la exposición prolongada a la acción de ciertas hormonas, fundamentalmente de estrógenos e insulina en mujeres obesas, puede ser un factor decisivo. (Tabla 5) (7-8)

La evidencia de predisposición familiar al cáncer de mama es antigua, hay riesgo elevado en las mujeres con historia familiar de cáncer de mama, verificando cifras que oscilan entre un riesgo relativo de 1.5 al 14. Según se trate de: familiares de primer grado. (5) En este estudio solo 4 pacientes 8% tuvieron respuesta positiva,



la literatura hace mención que el riesgo de desarrollar cáncer de mama es cinco veces mayor en familiares de primer grado o familiares cercanos. (Tabla 3)

Según las etapas clínicas de la enfermedad tenemos que 36 pacientes (70%) se presentaron en estadios avanzados; 9IIB, 11IIIA, 14IIIB y 2IV. Relacionado con la a internacional

En cuanto a los factores de riesgo relacionados con el tumor, el tipo histológico, Carcinoma ductal infiltrante fue el más frecuente en un 84% (43 pacientes), Papilar 10% (5 pacientes) y Lobulillar infiltrante (6%) 3 pacientes. Lo que se relaciona con la literatura consultada.

Es de gran importancia la indicación o tamizaje de estudios especiales en estos pacientes, para el manejo de la patología.

La clasificación molecular de las pacientes estudiadas se encuentra en orden de frecuencia Luminal A 19 pacientes (37%), Luminal B 13 pacientes (25%), seguido el Triple negativo/Basal 11 pacientes (22%) y por último Luminal HER2Neu 6 pacientes (12%). 2 resultados pendientes. Los tumores luminal B tienden a ser de más alto grado lo que traduce a mas mal pronóstico. Carey y colaboradores encontraron una diferencia en la presentación de los subtipos moleculares; demostraron que el subtipo basal fue el más frecuente en mujeres afroamericana (14)

En cuanto al tamaño tumoral, el más destacado fue el de 2 – 5 cm con 27 casos un 53%, > 5cm 16 pacientes 31% y < 2 cm 8 casos 16%, lo que nos hace pensar en tipos histológicos o etapas clínicas de la enfermedad que sean más avanzados traduciendo a mal pronóstico, tomando en consideración otros factores como receptores hormonales. Casi todos los cánceres de mama son detectados por las propias pacientes. En el momento de la detección, el tamaño medio de las lesiones primarias es de 2,5 cm según literatura consultada.

Las pacientes en su mayoría tuvieron procedimiento quirúrgico, 48 de 51 pacientes. A quienes se les realizó; mastectomía radical modificada, 25 pacientes 60%



seguida de cirugía conservadora de mama 20 pacientes 39% y 3 pacientes que se le ofertó mastectomía simple de forma paliativa en estadio clínico avanzado.

Cabe señalar que los últimos estudios basados en evidencia orientan hacia abordajes terapéuticos conservadores. El manejo multidisciplinario asociado a neoadyuvancia y/o adyuvancia con hormonoterapia y quimioterapia. Tomando en consideración clasificación molecular. Según literatura revisada. De las 51 pacientes estudiadas a 48 se les realizó procedimiento quirúrgico de las cuales 3 tuvieron compromiso de márgenes, a las cuales se les reintervino, teniendo adecuada respuesta (márgenes libres).

La condición actual de las pacientes con cáncer de mama según estadio clínico; en Vigilancia se encuentran 18 pacientes (44%), en estadio clínico; IA 5 pacientes, IIA 3 pacientes, IIB 3 pacientes, IIIA 3 pacientes, IIIB 4 pacientes. En tratamiento 25 pacientes (49%), en los estadios clínicos IA 3 pacientes, IIA 4 pacientes, IIB 5 pacientes, IIIA 5 pacientes, IIIB 8 pacientes. Y han fallecido, 8 pacientes (16%) en estadios IIIA 3 pacientes, IIIB 3 pacientes y estadio IV 2 pacientes. En su mayoría los pacientes se diagnosticaron en estadio clínico avanzado, lo que se relaciona con la literatura.

CONCLUSIONES

1. La mayor parte de la población es del área urbana, 62% 32 pacientes. El grupo etario más afectado fue el de > 50 años 70% (36pacientes) en los estadios clínicos IA 6 pacientes, IIA 7 pacientes, IIB 8 pacientes, IIIA 6 pacientes, IIIB 8 pacientes y estadio IV 1 paciente. Le sigue un 25% (13 pacientes) entre las edades de: 41-50 años, que se encuentran en los estadios IA 2 pacientes, IIB 1 paciente, IIIA 4 pacientes, IIIB 5 pacientes y 1 paciente en estadio IV. Con respecto al nivel socioeconómico tenemos que el nivel más afectado encontrado fue el alto para un 73%, con nivel académico superior en su mayoría.
2. Los factores de riesgo identificados en este estudio, ginecológicos; menarquía temprana en un porcentaje mínimo 25%. En etapa pre menopáusica en 11 casos (22%) de los cuales 10 pacientes se encontraban en estadio clínico avanzado IIIA, IIIB, IV; Valor de mal pronóstico. Estado hormonal post menopáusico 78%, 40 casos, con estadios clínicos avanzados 26 casos IIB, IIIA, IIIB y IV respectivamente. Y 14 pacientes en etapa temprana IIA, IA respectivamente. El consumo de tabaco y licor se presentó en un 45%.
3. El tratamiento recibido por las pacientes fue; quirúrgico 48 pacientes, todas recibieron quimioterapia, todas las pacientes luminal A y B recibieron hormonoterapia y radioterapia 19 pacientes.
4. Los factores pronósticos encontrados en población estudiada: estado pre menopáusico, estadios clínicos avanzados 10 pacientes. En cuanto a clasificación histológica, se encontró el carcinoma ductal infiltrante en un 90%. Desde el punto de vista molecular; se identificaron sub tipo agresivo Triple negativo Basal y HER2 Neu 11 y 6 pacientes respectivamente.
5. La condición actual de las pacientes con cáncer de mama según estadio clínico; en Vigilancia se encuentran 18 pacientes (44%). En tratamiento 25 pacientes (49%). Y han fallecido 8 pacientes (17%) en estadios IIIA 3 pacientes, IIIB 2 pacientes y estadio IV 2 pacientes.



RECOMENDACIONES

1. Realizar historia clínica completa de toda paciente ingresada al programa oncológico de cáncer de mama para valorar factores de riesgo modificables y no modificables de cáncer de mama.
2. Tener formato de ingreso de toda paciente con diagnóstico de cáncer de mama referida de otra institución.
3. Educar a las pacientes del programa ya diagnosticadas y tratadas sobre la importancia de la asistencia al programa para su seguimiento adecuado y así poder identificar y tratar complicaciones que puedan desarrollar.
4. Establecer normas sobre el sistema de información y registro de cáncer de mama para poder tener una base de datos actualizada y completa de donde se pueda realizar futuros estudios.
5. Establecer normas de detección temprana de cáncer de mama, en las unidades de atención primaria de nuestra institución.
6. Impulsar al personal encargado para la realización e indicación de estudios especiales o de extensión para brindar mejor abordaje a pacientes con cáncer de mama, determinando factores pronósticos o predictivos del mismo.
7. Reforzar en infraestructura, personal y medios de trabajo al servicio de patología, para mejor abordaje de piezas quirúrgicas.



BIBLIOGRAFÍA

1. Beers M, Porter R, Jones T, Kaplan J, et.al Trastornos de la mama . El Manual Merck de diagnostico y tratamiento undécima ed. Madrid- España: Elsevier; 2007; p. 2326 .- 2337.
2. Cárdenas Baltazar, Paulina. Cárdenas I. Comportamiento del Cáncer de mama en mujeres de 22 a 39 años del Hospital Mario Muñoz. Matanza, Cuba 2012.
3. Lorusso C. Cancer de mama Medicina Familiar Y Practica ambulatoria Medicina Familiar y Practica ambulatoria 2da ed. Buenos Aires - Argentina:Panamericana 2006;p. 1994-2001
4. Frecuencia de factores de riesgo de cáncer de mama Artículo original Ginecol Obstet Mex 2008. 76 (11):667-72 María del Socorro Romero Figueroa. Leopoldo Santillán Arreygue. Paulo César Olvera Hernández Miguel Ángel Morales Sánchez. Varinia Louisette Ramírez Mendiola.
5. Revista Cubana Obstetricia Ginecología v.30 n.1 Ciudad de la Habana ene.-abr. 2004.
6. Asociación de cáncer de mama, revisión médica, Madrid, España 2012.
7. Nutrición hospitalaria, vol. 26 no. 4 Madrid jul-ago. 2011. Obesidad y su implicancia en cancer de mama.
8. Breast cancer and hormona replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997; 350 (9084): 1047-59.
9. Brunicardi F.Charles. Schwartz. Principios de cirugia Vol I , 8va Edicion, Editorial Mc Graw Hill España 2008.
10. Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2010: A review of current American Cancer Society Guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:99-119.



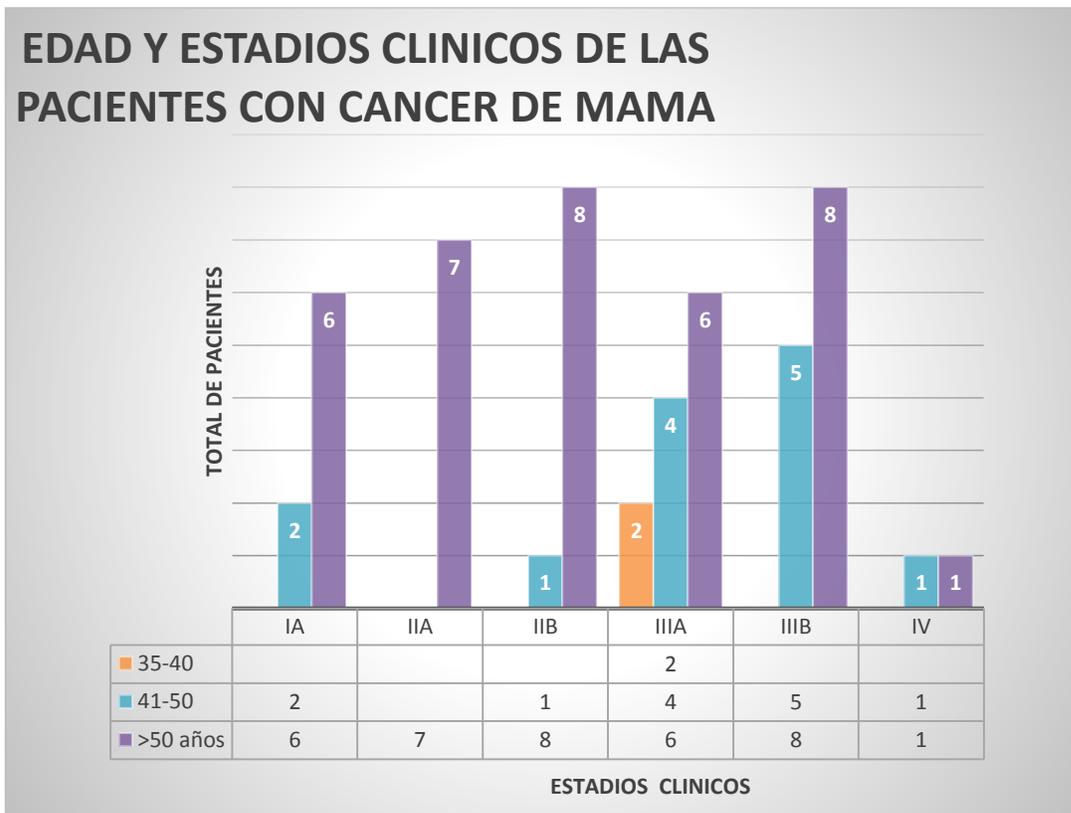
11. Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi K, Wakai K, et al. Active smoking, passive smoking and breast cancer risk: findings from the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk. *J Epidemiol* 2008;18 (2):77-83.
12. Wingo PA, Layde PM, Lee NC. The risk of breast cancer in postmenopausal women who have used estrogen replacement therapy. *JAMA* 1987;257:209
13. Pirie k, Beral V, Peto R, Roddam A, et al. Passive smoking and breast cancer in never smokers: prospective study and metaanalysis. *Int J Epidemiol* 2008;3:110-3
14. Ernesto José Zepeda-Castilla, Edgar Recinos-Money, Mario Cuéllar-Hubbe, Carlos Daniel Robles-Vidal, Eduardo Maafs-Molina. Medigraphic, cirujanos Clasificación molecular del cáncer de mama. Mexico Volumen 76, No. 1, enero-febrero 2008
15. Townsend, Courtney M. Sábiston Tratado de Cirugía. Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna. 17a. Edición. Volumen I. Madrid España. Editorial Elsevier Saunders 2007;p. 867-925.
16. Fisher, Josef E. El Dominio de la Cirugía. 5ª Edición. 2007
17. Dreyer C, Discacciati V, Bakalar K. Rastreo del Cancer de mama Medicina Familiar y Practica ambulatoria 2da ed. Buenos Aires - Argentina:Panamericana 2006;p. 670-681
18. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-positive breast cáncer. The results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 1995; 332: 901-906.
19. Early Breast Cáncer Trialists' Collaborative group. Treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy: 33 randomized trials involving 31000 recurrences and 24000 deaths among 75000 women. *Lancet* 1992: 339: 1-15 y 71-85.
20. Henderson IC, Garber JE, Breitmeyer JB et al. Comprehensive management of disseminated breast cancer. *Cancer* 1990; 66: 1439-1448.
21. Revista Chilena. Cáncer de Mama. Dra. Sonia Elías/Dr. Alvaro Contreras. Actualizaciones 2007.



ANEXOS

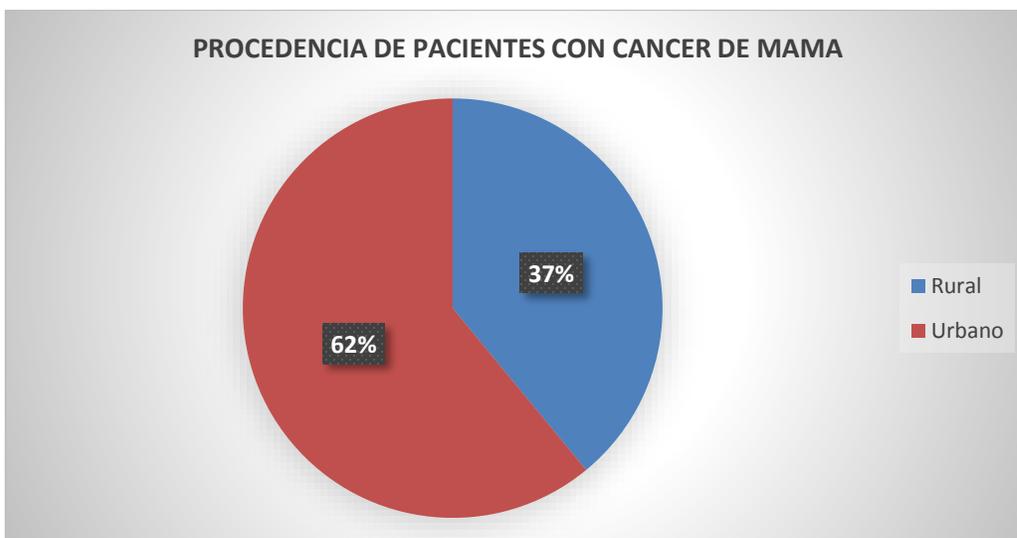


Gráfico 1. Distribución de edad y estadio clínico de pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama.



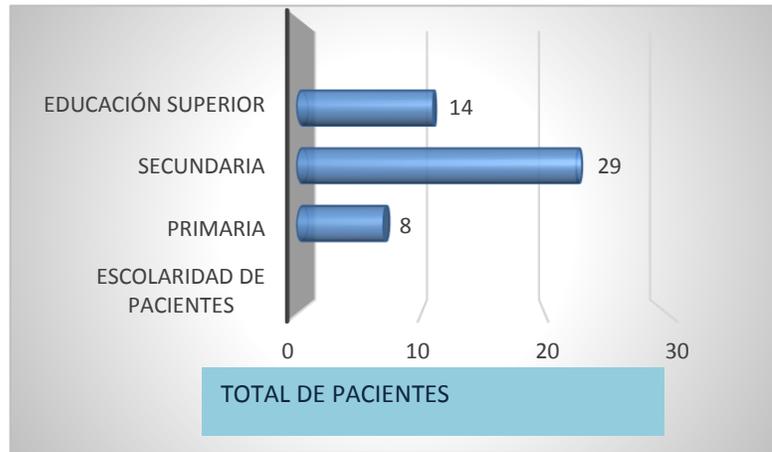
Fuente: expediente clínico.

Gráfico 2. Procedencia de pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama.



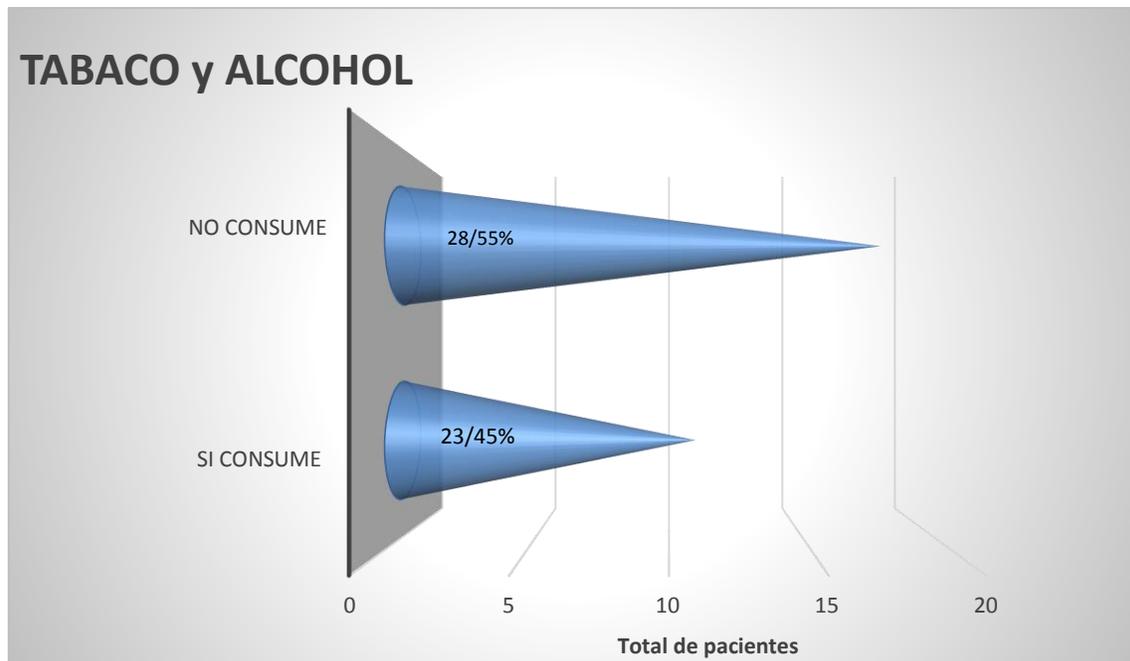
Fuente: expediente clínico.

Gráfico 3. Escolaridad de pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama.



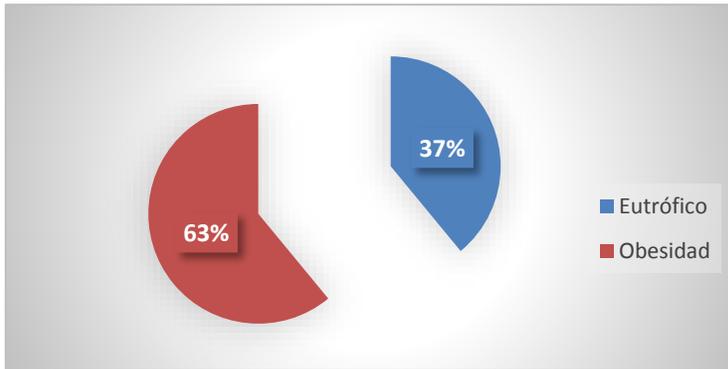
Fuente: expediente clínico.

Gráfico 4. Antecedentes no patológicos de pacientes con Cáncer de mama.



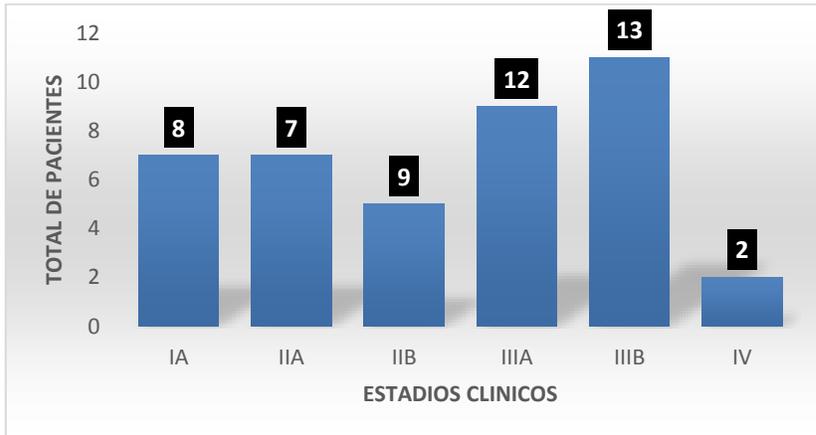
Fuente: expediente clínico.

Gráfico 5. Estado nutricional de pacientes con Cáncer de Mama



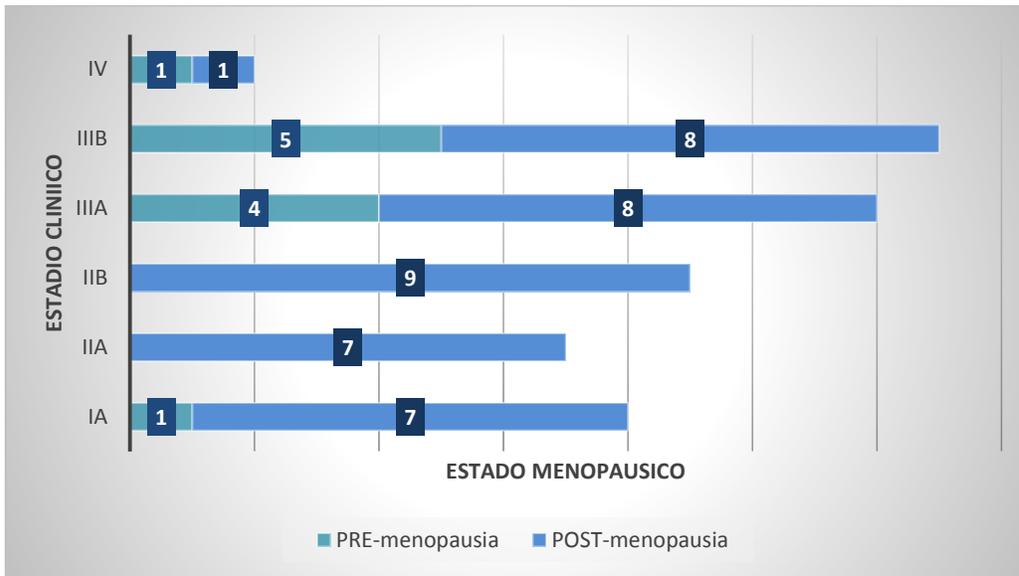
Fuente: Expediente clínico.

Gráfico 6. Estadio clínico de pacientes con Cáncer de mama



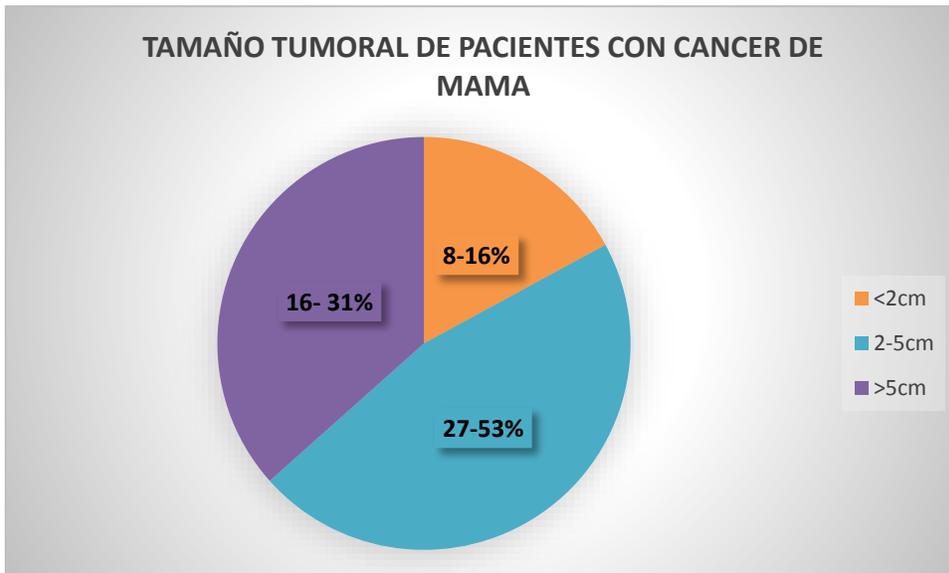
Fuente: Expediente clínico.

Gráfico 7. Relación de estado hormonal y estadio clínico de pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama.



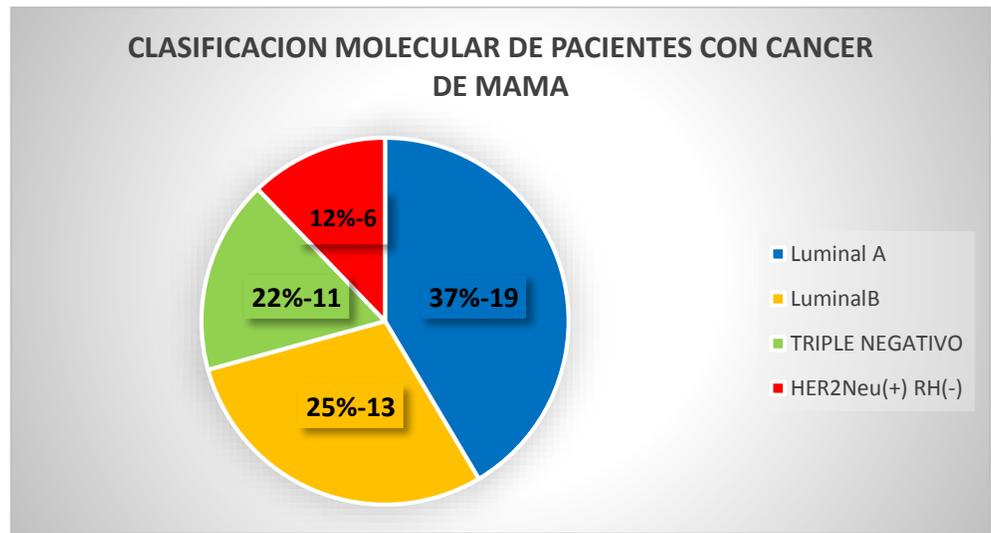
Fuente: expediente clínico

Gráfico 8. Tamaño tumoral de pacientes con Cáncer de mama.



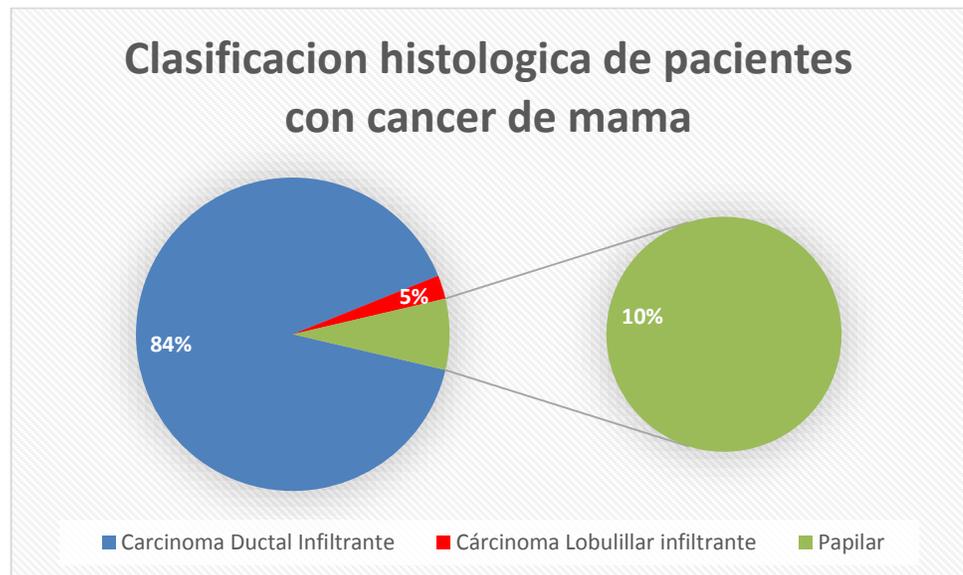
Fuente: expediente clínico

Gráfico 9. Clasificación molecular de pacientes con Cáncer de mama.



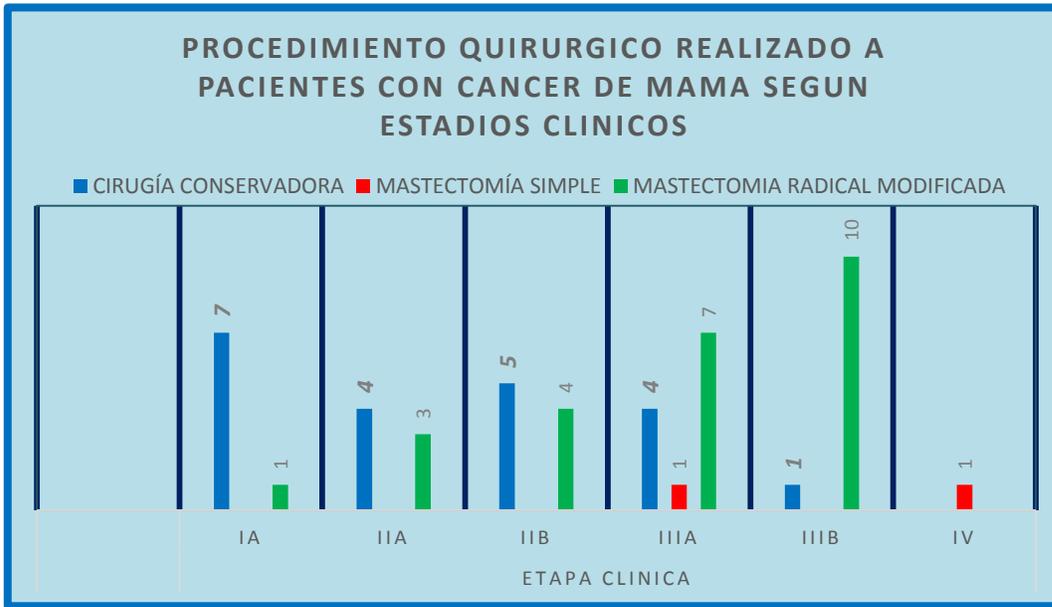
Fuente: expediente clínico.

Gráfico 10. Clasificación histológica de pacientes con Cáncer de mama.



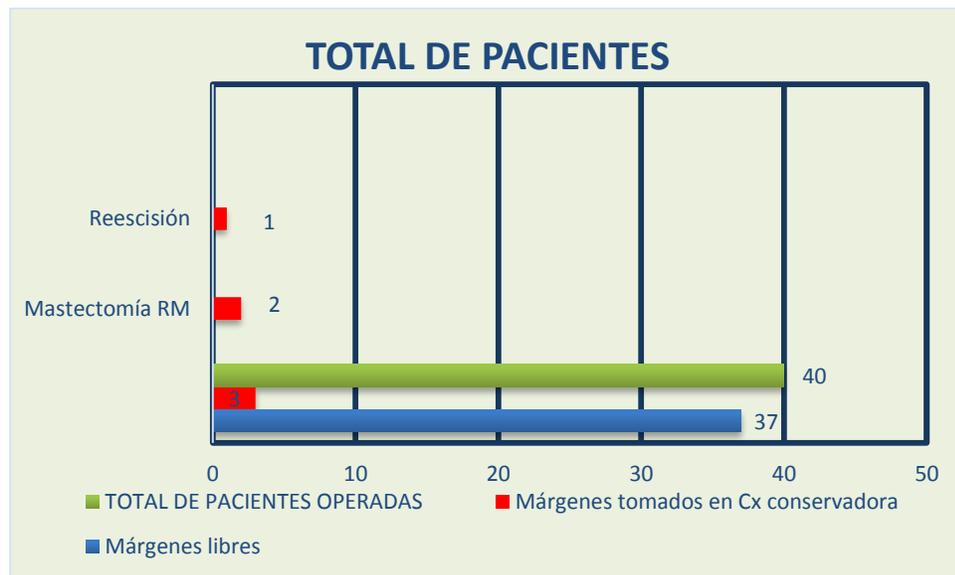
Fuente: expediente clínico

Gráfico 11. Procedimiento quirúrgico y etapa clínica de pacientes con Cáncer de mama.



Fuente: expediente clínico.

Gráfico 12. Compromiso tumoral de márgenes quirúrgicos de pacientes con Cáncer de mama.



Fuente: expediente clínico

Gráfico 13. Condición actual de las pacientes con Cáncer de mama según estadio clínico.



Fuente: expediente clínico

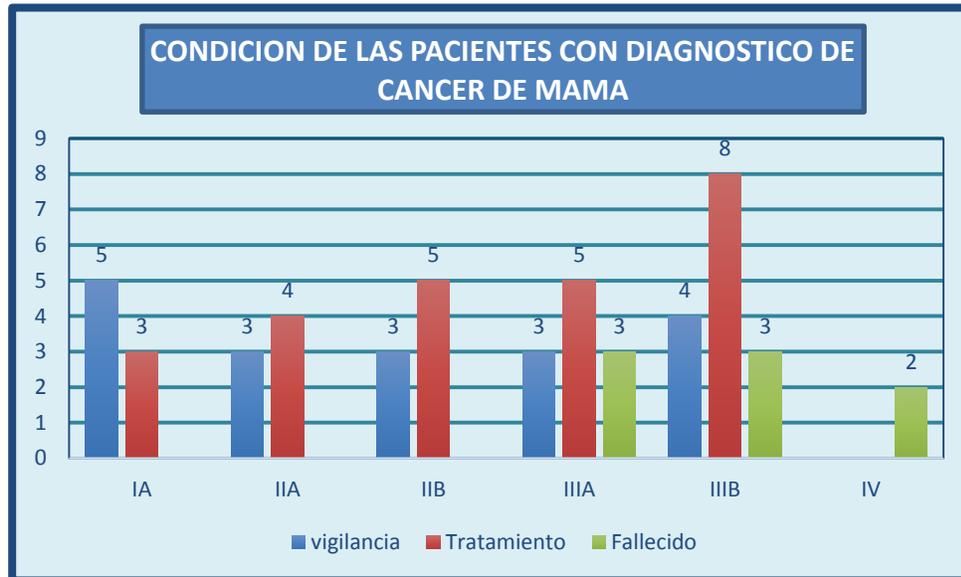


Tabla 1. Nivel socioeconómico de pacientes con Cáncer de mama

NIVEL SOCIO ECONOMICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
BAJO	14	27%
ALTO	37	73%
TOTAL	51	100%

Fuente: expediente clínico.

Tabla 2. Edad de menarca

Edad de menarca	Frecuencia	Porcentaje
<12 años	13	25%
12-15 años	35	69%
>15	3	6%
Total	51	100%

Fuente: expediente clínico

Tabla 3. Antecedentes familiares de Cáncer de mama.

Antecedentes familiares de Ca de mama	Porcentaje
Si	8
No	92
Total	100%

Fuente: expediente clínico.

Tabla 4. Tratamiento recibido de pacientes con Cáncer de mama.

Tratamiento recibido de pacientes con Cáncer de mama	
Cirugía	48
Quimioterapia	50
Radioterapia	22
Hormonoterapia	32

Tabla 5. Estadío clínico y tipo molecular de pacientes con Cáncer de mama

Estadio clínico/tipo molecular	Triple Negativo				Resultado pendiente	Total
	Luminal A	Luminal B	HER2Neu	HER2Neu		
IA	3	2	2	1		8
IIA	2	3		2		7
IIB	2	2	5			9
IIIA	4	5	2	1		12
IIIB	8	1	1	1	2	13
IV			1	1		2
Total	19	13	11	6	2	51

Fuente: expediente clínico.



COMPORTAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL CARLOS ROBERTO HUEMBES

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS FILIACIÓN:

Nombre _____ (Iniciales)
 Edad (años): 35 a 40 _____ 41 a 45 _____ 46 a 50 _____ 51 a 55 _____ 56 a 60 _____
 61 a 65 _____ 66 o Mas _____
 Escolaridad: P _____ S _____ TS _____ U _____ ANALFABETA _____
 Estado Civil: C _____ UE _____ D _____ V _____ S _____
 Procedencia: Managua _____ - Departamentos _____
 Ocupación: Ama de Casa _____ Obrera _____ Profesional _____ nivel

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON LA PACIENTE:

Menarca.: 9-11años _____ 12-15años _____ Mas de 15años _____
 Pre-Menopáusica: _____ Post-Menopáusica: _____
 Tabaco: _____ Alcohol: _____
 Ingesta de Grasas: _____ Obesidad: Si _____ No _____
 Uso de Método Anticonceptivo: Si _____ No _____
 Uso de Terapia Hormonal de Re-emplazo: Si _____ No _____
 Antecedentes Familiares de Cáncer de Mama: Si _____ No _____

Etapa Clínica de la Enfermedad:
 0 _____ II _____ - III _____ IV _____

FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS AL TUMOR:

ETAPA CLINICA TNM Y ESTADIO

Tipo Histológico: CDI _____ CLI _____ Otro _____
 Tamaño del Tumor: Menor de 2 cm _____ De 2 a 5 cm _____ Mayor de 5cm _____
 Grado Histológico (SBR): I _____ II _____ III _____
 Compromiso Tumoral de Bordes Quirúrgicos: Si _____ No _____
 Receptores Hormonales: Estrógeno _____ Progesterona _____
 Her 2/ Neu: 1+ _____ 2+ _____ 3+ _____

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y NO QX

Cirugía Conservadora
 Mastectomía Simple _____
 Mastectomía Radical MODIFICADA _____
 Quimioterapia
 Radioterapia
 hormonoterapia

